

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg- Essen

Aus der Klinik für Angiologie des
Helios Klinikums Krefeld

Unterschiede in der Hospitalisationsrate vom Menschen mit thromboembolischen
Erkrankungen vor und in der COVID-19 Pandemie

In a g u r a l d i s s e r t a t i o n z u
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Walid del Carmen Jiménez Bardales
aus Lima-Peru
2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/82248

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240912-085320-2

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. K. Kröger
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Totzeck

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juni 2024

Publikation:

Impact of COVID-19 on Hospitalization for Thromboembolic Diseases in Germany

F. Santosa, W. d. C. Jiménez Bardales, O. von Beckerath, M. Hohls, K. Kröger

Department of Angiology, Helios Klinikum Krefeld, Germany

Current Trend in Internal Medicine 2023; 7:193

<https://doi.org/10.29011/2638-003X.100093>

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 COVID-19 Pandemie	6
1.3 COVID-19 und klinische Symptome	7
1.4 COVID-19 und Gefäßerkrankungen	8
1.5 Untersuchte Krankheitsbilder	14
1.5.1 Venöse Krankheitsbilder	14
1.5.2 Arterielle Krankheitsbilder	27
2 FRAGESTELLUNG	36
3 MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 Statistik	39
4 ERGEBNISSE	40
5 DISKUSSION	47
5.1 Stärken und Limitationen	51
6 ZUSAMMENFASSUNG	52
7 LITERATURVERZEICHNIS	54
8 ANHANG	65
8.1 Abkürzungsverzeichnis	65
8.2 Abbildungsverzeichnis	66
8.3 Tabellenverzeichnis	66
9 DANKSAGUNG	67
10 LEBENS LAUF	68

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Anfang 2020 verursachte SARS-CoV-2 eine weltweite Pandemie namens COVID-19 (Abkürzung von: engl.: coronavirus disease 2019) (Wang et al., 2020). Ein durch COVID-19 verursachter hyperkoagulabler Zustand, der zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und zu einer Lungenembolie (LE) führt, wurde als wichtiger Einflussfaktor auf den Verlauf der Krankheit beschrieben. Im Jahr 2020 berichteten die ersten Gruppen über eine kumulative Inzidenz der LE von insgesamt 24% (95%-KI 17-32%) bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie, 50% (30 - 70%) bei intensivmedizinisch behandelten Patienten und 18% (12 - 27%) bei anderen Patienten (Bompard et al., 2020). Andere Arbeitsgruppen berichteten von einer Inzidenz von tiefen Venenthrombosen (TVT) und LE von bis zu 40% bei Patienten, die an COVID-19 erkrankten (Miesbach et al., 2020). Basierend auf dieser Erkenntnis empfahlen die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) (Schulman et al., 2022) und die Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) (Cuker et al., 2021) die prophylaktische Gabe eines niedermolekularen Heparins (NMH) bei Patienten, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden, ohne sich auf eine Dosis festzulegen.

Im Jahr 2021 wurde nach der Einführung spezifischer Impfstoffe über eine Zunahme von Hirnvenenthrombosen mit einem gleichzeitig auftretenden Thrombozytopenie-Syndrom nach der COVID-19 Impfung berichtet (Scharifian-Dorche et al., 2021; Dakay et al., 2021; Bilotta et al., 2021). Frühe Studien haben auch über einen Zusammenhang zwischen COVID-19 Infektion und einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle und akuten Myokardinfarkten (MI) berichtet (Modin et al., 2020). Im Gegensatz dazu beschrieben andere Studien, dass die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen eines akuten Herzinfarkts während der COVID-19 Pandemie deutlich zurückging, obwohl die Zahl der Todesfälle und Komplikationen anstieg (De Rosa et al., 2020; Solomon et al., 2020; Mefford et al., 2021). Die Zahl der Krankenhauseinweisungen von Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit war ebenfalls rückläufig (Keller et al., 2022).

Diese Aspekte sind für einzelne Krankheitsbilder beschrieben, aber ein Überblick über das Ausmaß dieser Effekte auf die Zahl der Krankenhauseinweisungen in einem bestimmten Land

wurde bisher nicht veröffentlicht. Auf der Grundlage der deutschen DRG-Statistik haben wir versucht, die Auswirkungen von COVID-19 auf die Hospitalisierungsraten für venöse (Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose, Sinusvenenthrombose, Pfortaderthrombose und Budd-Chiari-Syndrom) und arterielle Erkrankungen (Myokardinfarkt, embolischer Schlaganfall und akute periphere Embolie und Thrombose) in den Jahren 2020 und 2021 zu beschreiben.

1.2 COVID-19 Pandemie

Die Gesundheitszentren der Wuhan Provinz in China meldeten im Dezember 2019 eine Steigerung von Patientenfällen mit Lungenentzündung unklarer Ätiologie (Zhu et al., 2020; Chan et al., 2020). The Weltgesundheitsorganisation (WHO) nannte als Ursache ein schweres akutes respiratorisches Syndrom durch das Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) und die Erkrankung coronavirus disease 2019 (COVID-19) (He et al., 2020).

Im März 2020 bezeichnet die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Verbreitung dieses neuen Coronavirus assoziierten Erkrankung erstmals als Pandemie (World Health Organization, 2020). Nach Angaben der WHO hatte sich das Virus zu diesem Zeitpunkt schon auf 115 Länder ausgebreitet und fast 4.300 Menschen waren an der Infektion verstorben. Am 27. Januar 2020 wurde der erste Fall mit dem neuen Coronavirus in Deutschland nachgewiesen. Ein 33 Jahre alter Mann hatte sich beim Autozulieferer Webasto bei einer aus China angereisten Kollegin angesteckt. Ausgehend von diesem Reisenden infizierten sich in der Region um München insgesamt 16 Menschen mit dem Virus (Spiegel, 2020).

Germany Situation

38.429.922

confirmed cases

174.412

deaths

Source: World Health Organization
Data may be incomplete for the current day or week.

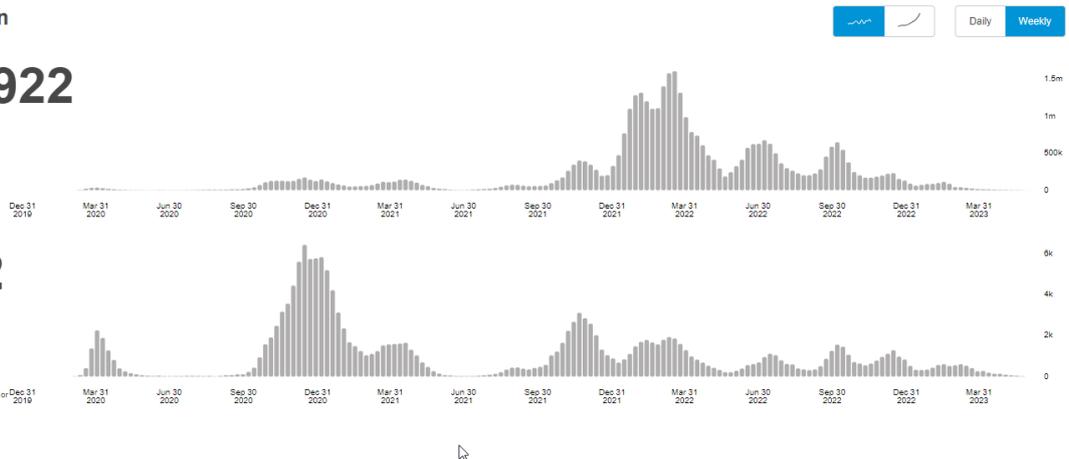


Abb. 1: Anzahl der bestätigten Erkrankungsfälle und der Todesfälle durch COVID-19 in Deutschland wie sie vom 03.01.2020 bis zum 14.03.2023 auf der offiziellen Seite der WHO angegeben sind (<https://covid19.who.int/>; Aufruf 10.06.2023)

1.3 COVID-19 und klinische Symptome

COVID-19 weist ein breites Spektrum an klinischen Symptomen auf, die in manchen Fällen zu einer kritischen Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit Todesfällen und einer postakuten langanhaltenden Beeinträchtigung der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit führt. Diese langanhaltenden Beeinträchtigungen werden unter dem Namen long-COVID-19 zusammengefasst.

Nach einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 dauert es durchschnittlich fünf bis sechs Tage, bis sich die ersten Symptome von COVID-19 zeigen. Die häufigsten Symptome einer Infektion mit dem Coronavirus sind Husten, Fieber und eine Rhinorrhoe. Hui et al. beschrieben die Symptome und ihre Häufigkeit bei 41 Patienten, die zwischen dem 8. Dezember 2019 und dem 2. Januar 2020 in Wuhan erkrankten, wie folgt: Fieber (> 90%), trockener Husten (80%), Kurzatmigkeit (20%), Atemnot (15%) und Müdigkeit (Hui et al., 2020). Die Forscher stellten fest, dass die charakteristischen Anzeichen und Symptome dieser Krankheit in den meisten Fällen stabil waren. Außerdem beschrieben die Forscher bei diesen Patienten eine Lymphopenie und Leukopenie. Wang et al. beschrieben die Symptome von 138 konsekutiven Patienten, die zwischen dem 1. und 28. Januar im Zhongnan Hospital der Wuhan Universität in Wuhan, China, aufgenommen wurden mit Fieber (98,6%), trockener Husten

(59,4%), Müdigkeit (69,6%), Atemnot (31,2%) und Myalgie (34,8%). Zu den weniger häufigen Symptomen einer SARS-CoV-2-Infektion gehören Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (Wang et al. 2020).

Die verschiedenen Symptome von COVID-19 treten im Laufe der Erkrankung nachfolgend auf. Es wurde berichtet, dass in schweren Fällen Lungenentzündung und Nierenversagen auftreten können, die letztlich zum Tod führen. (Huang et al. 2020). Tab. 1 gibt den Versuch einer frühen klinischen Klassifizierung in Abhängig von den Symptomen wieder.

Tabelle 1. Klinische Klassifizierung der Infektion mit dem COVID-19. (Zhai et al., 2020)

Mild	Leichte klinische Symptome, keine Anzeichen einer Lungenentzündung in der Bildgebung
Mäßig	Fieber und Atemwegssymptome, etc., mit Anzeichen einer Lungenentzündung in der Bildgebung
Schwerwiegend	Patienten mit einem der folgenden Zustände: <ul style="list-style-type: none"> - Atembeschwerden mit einer Atemfrequenz von 30 Atemzügen pro Minute oder mehr - SPO2 93 % oder weniger in Ruhe - PaO2/FiO2 300 mmHg oder weniger
Kritisch	Patienten mit einem der folgenden Zustände: <ul style="list-style-type: none"> - Atemversagen, das eine mechanische Beatmung erfordert - Schock - anderes Organversagen, das eine Aufnahme auf der Intensivstation erfordert.

FiO2 = Fraktion des inspirierten Sauerstoffs; PaO2 = Sauerstoffpartialdruck; SPO2 = Sauerstoffsättigung.

1.4 COVID-19 und Gefäßerkrankung

COVID-19 ist mit einem prothrombotischen Zustand assoziiert, der sich als mikrovaskuläre Thrombose oder als venöse oder arterielle Thrombose manifestieren kann, und dessen Auftreten mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Kardiovaskuläre Komplikationen treten häufiger

auf, wenn Patienten schwerere und kritischere Krankheitsstadien erreichen. Zu diesen kardiovaskulären Komplikationen gehören Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen. McArthur et al., berichten in ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2020 zur Krankheitslast der COVID-19 Pandemie, dass bei hospitalisierten Patienten Todesraten von 1,4% bis 18,9% beobachtet wurden und diese auf bis zu 61,5% bei schwer erkrankten Patienten anstiegen. So war die Sterblichkeitsrate bei älteren Erwachsenen und älteren Menschen höher, als bei jungen Erwachsenen und Kindern. Die gemeldeten Raten betragen 1,0% bei Erwachsenen im Alter von 50 - 59 Jahren, 3,5% bei 60 – 69jährigen, 12,8% bei 70 – 79-jährigen und 20,2% bei 80-jährigen oder älter. Bei schwerkranken Patienten war die Sterblichkeitsrate höher und erreichte 50% bei Erwachsenen im Alter von 40 - 49 Jahren und 87,5 - 100% bei den über 70jährigen. Andererseits wurden die allgemeinen Sterblichkeitsraten für verschiedene Länder, die von der Krankheit betroffen waren, in einige Modellen, die auch leichte und asymptomatische Fälle berücksichtigen, nur auf 0,51% geschätzt. (McArthur et al., 2020) Trotz dieser Unsicherheit, wurden bereits im Jahr 2020 mehrere Risikofaktoren für signifikante Ausbrüche schwerer und tödlicher Erkrankungen ermittelt. Dazu gehören Patientenmerkmale, der Phänotyp der Krankheit und Labor-Biomarker. Zu den Patientenmerkmalen gehören insbesondere chronischen Erkrankungen wie Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Atemwegserkrankungen, Bluthochdruck und Tumorleiden. Solche Komorbiditäten erhöhen auch das Risiko, dass eine invasive Beatmung erforderlich wird. (McArthur et al., 2020).

Eine wichtige Beobachtung war, dass prothombotische Gerinnungsanomalien und Thromboembolien bei schwerkranken Patienten mit COVID-19 häufiger auftraten und zur erhöhten Morbidität und Mortalität beitrugen. Insbesondere Lungenembolien machten einen Großteil der thromboembolischen Ereignisse bei COVID-19 Patienten aus, allerdings war der direkte kausale Zusammenhang zwischen Lungenembolien, tiefen Beinvenenthrombosen und COVID-19 lange unklar (Suh et al., 2021). Im Jahr 2020 berichteten die ersten Arbeitsgruppen über eine kumulative Inzidenz von Lungenembolien von insgesamt 24% (95%-Konfidenzintervall (KI) 17 - 32%) bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie, von 50% (30 - 70%) bei Intensivpatienten und 18% (12 - 27 %) bei anderen Patienten (Bompard et al., 2020). Suh et al. zeigten im Jahr 2021 in einer Meta-Analyse die gepoolten Inzidenzraten für eine Lungenembolie bzw. Thrombose. Diese betragen insgesamt 16,5% bzw. 14,8%. In 13 Studien mit 1896 Patienten, in denen sowohl die Inzidenz der Lungenembolie als auch der tiefen Beinvenenthrombose untersucht wurde, lagen die Inzidenzraten mit 10,3% bzw. 12,0% etwas niedriger. Informationen über die Lokalisation der Lungenembolie lagen nur von 318 Patienten

vor. Bei diesen Patienten handelte es sich in 39,0% der Fälle um eine zentrale und in 60,4% der Fälle um eine periphere Lungenembolie (Suh et al., 2021). In einer kleinen Studie wurde postuliert, dass eine massive Lungenembolie bei mehr als 30% der Patienten die unmittelbare Todesursache war (Wichmann et al., 2020). Die Autoren stellten damit die wichtige Wechselbeziehung zwischen COVID-19 und venösen Thromboembolien heraus.

Zusätzlich zu den venösen Thrombosen gibt es mittlerweile mehrere Berichte, die auch eine erhöhte Rate arterieller Thromboembolien bei Patienten mit COVID-19 beobachtet hatten (Klok et al., 2020). Sie fanden bei 184 Intensivpatienten mit nachgewiesener COVID-19 Pneumonie, von denen 23 starben (13%), 22 lebend entlassen wurden (12%) und 139 (76%) zum Zeitpunkt der Analyse noch auf der Intensivstation lagen, eine durch Bildgebung gesicherte venöse Thromboembolie bei 27% (95%-KI 17 - 37%) und ein arterielles thrombotisches Ereignis bei 3,7% (95%-KI 0 - 8,2%) der Patienten. Zu den arteriellen Ereignissen gehörten ischämische Schlaganfälle, Herzinfarkte oder systemische arterielle Embolien.

McFadyen et al. betonten im Jahr 2020, dass COVID-19 mit einem erheblichen Risiko für thrombotische Komplikationen wie mikrovaskuläre Thrombosen, venöse thromboembolische Erkrankungen und Schlaganfälle verbunden ist, und umgekehrt thrombotische Komplikationen ein wichtiger Indikator für eine schwere COVID-19 Erkrankung sind, die mit einem Multiorganversagen und erhöhter Sterblichkeit einhergehen. Als Ursache für diese schwereren thrombotischen Manifestationen von COVID-19 wurde die Fähigkeit von SARS-CoV-2, über das Angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE-2), das auf der Oberfläche von Endothelzellen exprimiert wird, in Endothelzellen einzudringen, erkannt. Dies führt bei Patienten mit COVID-19 nachfolgend zur Endothelentzündung, Komplementaktivierung und Thrombenbildung. Dadurch werden Thrombozyten und Leukozyten angezogen, die immunologisch eine lokale Thrombose induzieren, die Ausgangspunkt der klinisch manifesten thrombotischen Komplikationen ist (McFadyen et al., 2020).

Die erhöhte Thromboseinzidenz bei COVID-19 kann heute auf mindestens zwei unterschiedliche, aber miteinander verbundene Prozesse zurückgeführt werden. (Poor, 2021):

- einen hyperkoagulierbaren Zustand, der für Thrombosen und Thromboembolien in großen Gefäßen verantwortlich ist,
- und eine direkte vaskuläre und endotheliale Schädigung, die für mikrovaskuläre Thrombosen in situ verantwortlich ist.

Die Entwicklung von Impfstoffen erwies sich als das wirksamste Mittel zur Bekämpfung der COVID-19 Pandemie. Die Impfstoffe verhinderten schwere Erkrankungen, die durch eine SARS-COV-2-Infektion verursacht werden (Hernández et al., 2021). Die Entwicklung der Impfstoffe der verschiedenen Firmen basierte auf zwei verschiedenen Methoden. Einmal wurden Impfstoffe auf der Basis von Messenger-RNA (mRNA) entwickelt (wie Pfizer/BioNTech (BNT162b2) und Moderna (mRNA-1273)). Andere Firmen verfolgten die Entwicklung von viralen Vektorimpfstoffen, wie Oxford-AstraZeneca (AZD1222 (ChAdOx1)) und Johnson & Johnson COVID-19 (JNJ-78436735 (Ad26.COV2-S)) (Calina et al., 2020).

- Bei mRNA-Impfstoffen werden keine Krankheitserreger oder deren Bestandteile (Antigene) für den Aufbau des Impfschutzes genutzt. Stattdessen enthalten mRNA-Impfstoffe Teile des Erbguts des Coronavirus SARS-CoV-2 in Form von sogenannter messenger-RNA (kurz mRNA). Die mRNA dient nach der Impfung im Inneren menschlicher Körperzellen als Bauplan für die Herstellung einzelner Proteine. Diese fertigen Proteine werden anschließend dem Immunsystem gezeigt, das mit einer gezielten Antikörperbildung gegen das SARS-CoV-2-Protein und einer zellulären Abwehr gegen SARS-CoV-2-infizierte Zellen reagiert.
- Bei Vektorimpfstoffen wird das Genmaterial für ein Impfantigen in ein bekanntes infektiöses Trägervirus eingebaut, das dann als Impfstoff injiziert wird. Dieser Vektor dient als eine Art Transportmittel, das genetisches Material in die Körperzellen einschleust. Dort wird das zusätzliche Gen für das Impfantigen in dem Vektorvirus abgelesen und in ein virales Protein übersetzt, das dann in menschlichen Körperzellen die Produktion von Antikörpern und spezifischen T-Zellen gegen dieses Antigen provoziert.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach der COVID-19 Impfung bestehen, wie bei vielen Impfstoffen gleicher Bauweise, in einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle, gefolgt von unspezifischen systemischen Symptomen sowie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Myalgie und Fieber. Die Symptome treten nach der Impfung auf und lassen in der Regel nach kurzer Zeit wieder nach.

Nach der Einführung spezifischer Impfstoffe im Jahr 2021 berichteten einige Arbeitsgruppen nach der COVID-19 Impfung über eine Zunahme von Sinusvenenthrombosen (Sharifian-Dorche et al., 2021; Dakay et al., 2021; Bilotta et al., 2021). Bei einigen betroffenen Patienten wurde auch eine Thrombozytopenie beobachtet und ein Zusammenhang zwischen Impfung,

Thrombozytopenie und Sinusvenenthrombose vermutet. Diese Beobachtungen betrafen vor allem den Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 der Firma AstraZeneca, (Greinacher et al., 2021) und später auch den Impfstoff Ad26.COV2.S der Firma Johnson&Johnson/Janssen (See et al., 2021). Für den BNT162b2-Impfstoff der Firmen Pfizer-BioNTech und den mRNA-1273-Impfstoff der Firma Moderna wurden weit weniger Fälle einer Sinusvenenthrombose gemeldet (Cines und Bussel, 2021). Die intensive Analyse der Daten zu den Impfstoffen von Oxford-AstraZeneca und Janssen lassen vermuten, dass das Auftreten der Thrombozytopenie ein Thrombosesyndrom mit Thrombozytopenie (TTS) ist. Das TTS, auch vakzininduzierte immunogene thrombotische Thrombozytopenie (VITT) oder vakzininduzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie (VIPIT) genannt, ist eine seltene Impfkomplication nach Verabreichung von Vektorimpfstoffen gegen COVID-19. Betroffen sind nach heutiger Kenntnis insbesondere Frauen unter 60 Jahren. Die Erkrankung entsteht ähnlich einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) durch Antikörperbildung gegen das Thrombozytenantigen Plättchenfaktor 4 (PF-4). Das TTS kann sich ca. 4 – 30 Tage nach der Impfung je nach Lokalisation durch entsprechende Symptome venöser und arterieller Thrombosen äußern. Diagnostisch wegweisend ist neben der Thrombozytopenie eine Erhöhung der D-Dimere, sowie der Nachweis von Antikörpern gegen PF-4. Die Therapie erfolgt mittels Antikoagulation, sowie der Verabreichung von Immunglobulinen. Die Letalität liegt bei 20–50%. (Greinacher et al., 2021; Schultz et al., 2021; Hernández et al., 2021).

Anhand einer retrospektiven Kohortenstudie auf der Grundlage elektronischer Gesundheitsakten von 537 913 Patienten vor allem in den USA, berechneten Taquet et al. die absoluten Risiken einer Sinusvenenthrombose und einer Pfortaderthrombose in den ersten zwei Wochen nach einer COVID-19-Diagnose. Die Risiken wurden mit Kohorten von Patienten, die im selben Zeitraum an Influenza erkrankten, und Personen, die einen mRNA-Impfstoff (d. h. nicht die Impfstoffe ChAdOx1 nCoV-19 und Ad26.COV2.S) gegen COVID-19 erhalten hatten, verglichen. Danach wurde die Häufigkeit für eine Sinusvenenthrombose innerhalb von zwei Wochen nach einer COVID-19 Diagnose mit 42,8 pro einer Million Menschen (95%-KI 28,5 - 64,2) angegeben. Dies war signifikant höher als in einer Vergleichskohorte von Personen, die einen mRNA-Impfstoff erhalten hatten (relatives Risiko (RR) = 6,33, 95%-KI 1,87 - 21,40, $p = 0,00014$) und Patienten, die an Influenza litten (RR = 2,67, 95%-KI 1,04-6,81, $p = 0,031$). Die Inzidenz einer Pfortaderthrombose nach der COVID-19 Diagnose betrug 392,3 pro einer Million Menschen (95%-KI 342,8 - 448,9). Auch dies war signifikant höher, als in einer Vergleichskohorte von Personen, die einen mRNA-Impfstoff erhalten hatten (RR = 4,46, 95%-

KI 3,12 - 6,37, $p < 0,0001$) und Patienten mit Influenza (RR=1,43, 95%-KI 1,10 - 1,88, $p = 0,0094$) (Taquet et al., 2021).

Im Gegensatz dazu wurde für andere Gefäßerkrankungen ein Rückgang der Hospitalisierungen beobachtet. Eine Analyse des bevölkerungsbezogenen KORA-Myokardinfarktregisters in der Region Augsburg von 10. Februar 2020 bis 19. Mai 2020 ergab, dass die Rate akuter Myokardinfarkte im Zeitraum des strengen Lockdowns um 44% zurückging (Schmitz et al., 2021). Im Zeitraum des abgeschwächten Lockdowns war die Rate im Vergleich zum Zeitraum vor dem Lockdown immer noch um 17 % niedriger. Der Abwärtstrend bei den Herzinfarktraten während des Lockdowns wurde sowohl für Patienten mit einem transmuralen als auch nicht-transmuralen Infarkt beobachtet und war unabhängig von Geschlecht und Alter. Die Zeit von Eintreffen im Krankenhaus bis zur invasiven Diagnostik verringerte sich in den Lockdown-Perioden um 70 - 80%. Die Befragung der Patienten ergab, dass sie sich in der Zeit vor dem Infarkt vor allem durch die Angst vor einer Infektion mit Sars-CoV-2 gestresst fühlten und weniger durch die Einschränkungen und Folgen des Lockdowns selber. Der strenge Lockdown im Rahmen der COVID-19 Pandemie hatte selbst in einer Region, in der es keine Hotspots und nur relativ wenig COVID-19 Fälle gab, deutliche Auswirkungen auf die Versorgung von Menschen mit einem akuten Herzinfarkt. Die Angst vor einer Ansteckung mit dem Virus war vermutlich der Hauptgrund für den Rückgang der Krankenhauseinweisungen. Auch in der italienischen Region Toskana gingen durch die Umsetzung der pandemiebezogenen Eindämmungsmaßnahmen und die Angst vor einer Infektion die wöchentlichen Hospitalisationsraten zurück (Wang et al., 2022): insgesamt um -182 (Range: -234, -130), für ungeplante Krankenhausaufenthalte um -39 (-51, -26) und für den akuten Myokardinfarkt um -1,32 (-1,98, -0,66) und für akute Schlaganfälle um -1,51 (-2,56, -0,44). Die durchschnittliche Verweildauer und die prozentuale Sterblichkeit im Krankenhaus für ausgewählte akute Erkrankungen änderten sich dabei nicht signifikant.

1.5 Untersuchte Krankheitsbilder

Im Folgenden werden die venösen und arteriellen Krankheitsbilder, die für dies Analyse betrachtet wurden, kurz beschrieben.

1.5.1 Venöse Krankheitsbilder

1.5.1.1 Tiefe Venenthrombose

Definition: Bei der akuten tiefen Venenthrombose handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Venen durch Thromben, die vor Ort in der Vene entstehen. Abhängig von der Lokalisation der Thrombose unterscheidet man die Thrombose der oberen und unteren Extremität und abhängig vom Ausmaß der Thrombose kann man diese an der unteren Extremität z. B. wieder in eine Unterschenkel-, Oberschenkel- und Beckenvenenthrombose unterteilen.

Ursache: Die Ursachen einer akuten tiefen Venenthrombose sind vielschichtig. So kann eine akuten tiefen Venenthrombose als Folge einer Beeinträchtigung des venösen Blutflusses, einer Schädigung des Gefäßendothels oder eine Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes zugunsten von prokoagulatorischen Faktoren entstehen. Diese begünstigen den Faktoren wurden auch als Virchow-Trias beschrieben (S2k-Leitlinie, 2023). Neben dieser Virchow-Trias als pathophysiologische Erklärung einer Thrombose allgemein, unterscheidet man klinisch idiopathische und nicht-idiopathische Thrombosen. Bei den idiopathischen Thrombosen ist der klinische Auslöser nicht ersichtlich. Bei den nicht-idiopathischen oder auch sekundären Thrombosen, ist der klinische Auslöser wie z. B. eine zeitnahe Operation, ein Trauma, eine Ruhigstellung oder ein Tumorleiden bekannt. Diese Unterscheidung hat für die langfristige Führung der Patienten eine Bedeutung, da bei den idiopathischen tiefen Venenthrombose das Rezidivrisiko größer ist (S2k-Leitlinie, 2023).

Symptome: Die Symptome einer tiefen Venenthrombose sind sehr unterschiedlich. Typische Symptome sind Schwellung der Extremität, Schmerzen, Spannungsgefühl, verstärkte oberflächliche Venenzeichnung oder Zyanose. Manche tiefen Venenthrombose verlaufen aber vollkommen asymptomatisch und die Patienten werden erst durch eine Lungenembolie auffällig.

Diagnostik: Jeder klinische Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose soll zeitnah soweit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung getroffen werden kann. Da es kein sicheres klinisches Zeichen, welches eine TVT beweist oder ausschließt, gibt, sind Anamnese und körperliche Untersuchung allein hierzu nicht ausreichend. Bei Vorliegen von

Beschwerden, die an eine tiefe Venenthrombose denken lassen, kann mit Informationen zu Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund die klinische Wahrscheinlichkeit einer Thrombose ermittelt werden. Hierzu eignen sich validierte Scores, in denen den standardisierten Informationen aus Anamnese und klinischer Untersuchung Punktwerte zugewiesen werden, deren Summe den Grad der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Thrombose ermitteln lässt. (S2k-Leitlinie, 2023). Ein gut validierter und häufig eingesetzter Score für die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer tiefen Venenthrombose ist der Wells-Score. Dieser wurde zunächst in einer 3-stufigen Einteilung (d.h. Einteilung in hohes, mittleres und niedriges Risiko) validiert (Wells et al., 1995). Während in unselektierten Kollektiven ein klinischer Thromboseverdacht nur in etwa 19% der Fälle bestätigt wurde, findet sich einer Metaanalyse zufolge bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit (Wells-Score ≥ 3 Punkte) eine tiefe Venenthrombose in 53% (95%-Konfidenzintervall (KI) 44 - 61%), bei mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit (1-2 Punkte) in 17% (95%-KI 13 - 23%) und bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit in 5% (95%-KI 4 - 8%) der Fälle (Geersing et al., 2014; Well et al., 2006). Im klinischen Alltag findet allerdings die 2-stufige Einteilung (hohes Risiko: ≥ 2 Punkte und niedriges Risiko: ≤ 1 Punkt) häufiger Anwendung und ist auch in die Diagnose-Algorithmen der zitierten Leitlinie eingeflossen (Zeller und Tepe, 2009). Bei Anwendung des 2-stufigen Scores wird bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit der Verdacht in 28% (95%-KI 24 - 32%) und bei niedriger Wahrscheinlichkeit in 6% der Fälle (95%-KI 4 - 8%) bestätigt.

Die Sonografie ist heutzutage die Methode der Wahl zum Nachweis oder Ausschluss einer tiefen Venenthrombose (Abb. 2). Sie ist ubiquitär verfügbar, wiederholt anwendbar, kostengünstig und nicht-invasiv. Sie wird als einfache B-Bild-Sonographie mit manueller Kompression der jeweiligen Venenabschnitte durchgeführt. Die farbkodierte Duplexsonographie kann ergänzend hinzugenommen werden.

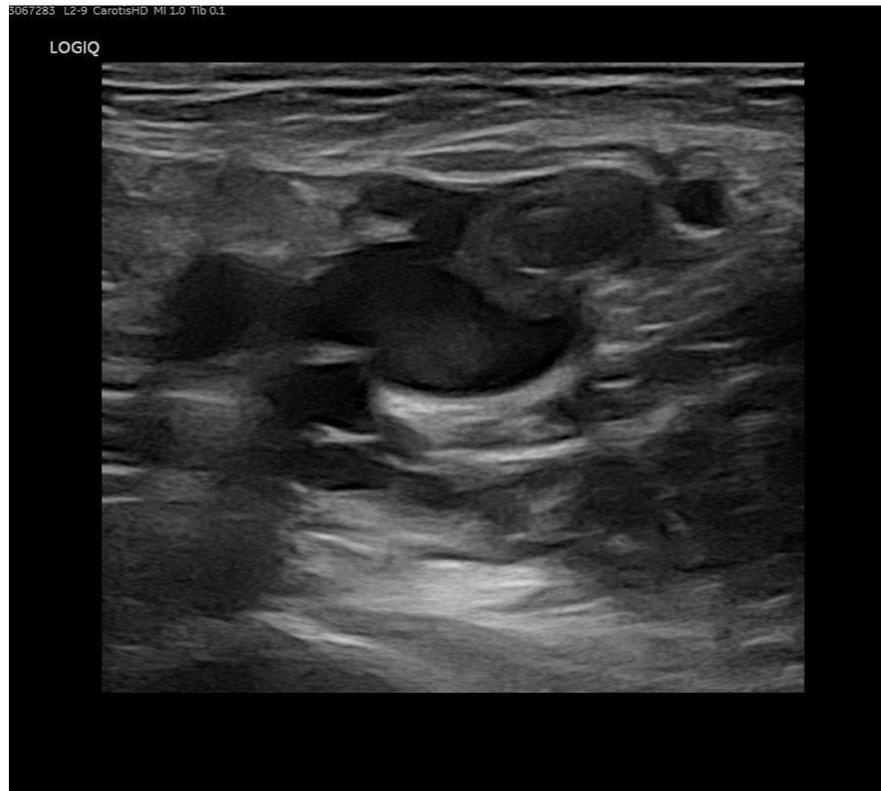


Abb. 2: Duplexsonographische Darstellung eines Thrombus in der Crosse der Vena saphena magna rechts.

Therapie: Die Zielsetzung der Akutbehandlung einer tiefen Venenthrombose besteht vorrangig darin, ein appositionelles Thrombuswachstum zu verhindern und das Risiko einer Lungenembolie zu reduzieren. Daher steht die sofortige Applikation eines Antikoagulans im Vordergrund. Die Antikoagulation selbst bewirkt keine Thrombolyse. Sie verschiebt aber das Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren und verbessert damit die Voraussetzungen für eine Thrombusauflösung durch die körpereigene Fibrinolyse. Mit der Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation sinkt sowohl das Risiko für eine Rezidivthrombose, als auch für eine Lungenembolie. Eine frühzeitig begonnene Therapie reduziert auch das Auftreten und den Schweregrad eines postthrombotischen syndroms (Limone et al., 2013). Direkt rekanalisierende Maßnahme wie die Thrombolyse, die offen chirurgische Thrombektomie oder die endovaskuläre Rekanalisation haben sich nicht durchgesetzt, da die Patienten langfristig davon nicht profitieren (Vedantham et al., 2017)

1.5.1.2 Lungenembolie

Definition: Eine Lungenembolie stellt den teilweisen oder vollständigen Verschluss einer oder mehrere Lungenarterien durch ein Blutgerinnsel dar, welches den Blutfluss durch die Lungenstrombahn blockiert. Diese Blutgerinnsel entstehen meistens aus tiefen Venenthrombosen der unteren Extremität, von denen sich durch Autolyse und/oder mechanische Belastung Teile ablösen, die mit dem Blutstrom in die Lungenarterien verschleppt werden.

Ursache: Da eine Venenthrombose immer eine Voraussetzung für eine Lungenembolie ist, sind auch die Ursachen, die einer Thromboseentstehung zu Grunde liegen, als Ursache einer Lungenembolie anerkannt. Es gibt hier nur geringe Unterschiede in der Gewichtung der Risikofaktoren. So ist die Prävalenz der Faktor-V-Leiden-Mutation bei Patienten mit primärer Lungenembolie nur halb so hoch wie bei Patienten mit primärer tiefer Venenthrombose (Turkstra et al., 1999). Ähnliches gilt für reproduktionsbezogene Risikofaktoren (d. h. Schwangerschaft, Wochenbett und Einnahme oraler Kontrazeptiva), sowie für Adipositas und leichte Beinverletzungen (van Langevelde et al., 2012).

Symptome: Die klinischen Zeichen und Symptome einer akuten Lungenembolie sind insgesamt eher unspezifisch. Zu den häufigsten Symptomen gehören Dyspnoe mit plötzlichem Beginn, Thoraxschmerzen, Synkope oder Präsynkope und Hämoptysen (Pollak et al., 2011; Wells et al., 1998). Das Spektrum der klinischen Präsentation reicht dabei von asymptomatischen Patienten, bei denen die Lungenembolie eher als Zufallsbefund einer Bildgebung entdeckt wird, bis zur hämodynamischen Instabilität und Schock. Der klinische Untersuchungsbefund der Lunge durch Auskultation und Perkussion ist dabei typischerweise unauffällig.

Diagnostik: Die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Lungenembolie unterscheidet hämodynamisch stabile Patienten, die einer geordneten Diagnostik zugeführt werden können, und hämodynamisch instabile Patienten, bei denen die Lebensrettung parallel zur Diagnostik verlaufen muss. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht, soll der diagnostische Prozess mit einer Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit beginnen (S2k-Leitlinie, 2023). Hierzu eignen sich validierte Scores (Wells-Score, revidierter Geneva Score). Alternativ dazu kann eine Untersucher-basierte, empirische Beurteilung herangezogen werden. Wenn eine Bildgebung zur Sicherung der Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie erforderlich ist, sollte eine Computertomografie-Pulmonalisangiografie (CTPA) durchgeführt werden (Abb. 3). Die CTPA ist heutzutage universell verfügbar und liefert rasch einen Befund, der die Lungenembolie bestätigt oder ausschließt. In einer Metaanalyse von 16 Studien mit einer Gesamtzahl von 4.392 Patienten

ergab sich für die CPTA eine Sensitivität von 94% (95%-KI 89-97%) und eine Spezifität von 98% (97-99%) (Patel und Muir, 2020).



Abb. 3: Lungenembolie in der CTPA mit pulmonalarterieller Kontrastmittelaussparung links.

Therapie: Bereits bei Verdacht auf eine Lungenembolie unterscheidet sich die diagnostische Vorgehensweise bei einem *hämodynamisch instabilen Patienten (hohes Mortalitätsrisiko)* grundsätzlich von jener bei einem hämodynamisch stabilen Patienten. Während Patienten mit kardiogenem Schock oder persistierender Hypotension von Anfang an intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden sollen, ist bei hämodynamisch stabilen Patienten nach Bestätigung der Diagnose als nächster Schritt eine weitere Risikostratifizierung indiziert, um eine an den klinischen und hämodynamischen Schweregrad der Lungenembolie angepasste Therapie zu ermöglichen.

Bei Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie soll initial eine Risikostratifizierung erfolgen, um die Frühsterblichkeit (d.h. Risiko, innerhalb von 30 Tagen zu versterben) abschätzen und die Therapie daran ausrichten zu können. Hierzu sollte bei hämodynamisch stabilen Patienten im ersten Schritt eines validierter klinischer Score eingesetzt werden (z.B. *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*, sPESI), um Patienten mit intermediärem und niedrigem Mortalitätsrisiko zu unterscheiden. Zusätzlich sollten hämodynamisch stabile Lungenembolie-Patienten anhand bildgebender Befunde (Echokardiografie, CTPA) und

kardialer Biomarker (z.B. Troponin) auf das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion bzw. Myokardnekrose untersucht werden, da beides ein erhöhtes Risiko anzeigen kann.

Die Therapie der Lungenembolie besteht zum einen in der Antikoagulation, um das Thrombuswachstum und weitere Lungenembolien zu verhindern und dem Körper die Chance zu geben, durch seine eigene Fibrinolyse den Embolus wieder abzubauen. Je nach Schweregrad der Lungenembolie stehen initial lebensrettende Maßnahme wie Reanimation und Kreislaufunterstützung und rekanalisierende Maßnahmen zur Wiederherstellung einer Lungenperfusion mittels pharmakologischer Thrombolyse, mechanischer Rekanalisation oder offen chirurgischer Thrombektomie im Vordergrund.

1.5.1.3 Sinusvenenthrombose

Definition: Bei einer Sinusvenenthrombose handelt es sich um eine Thrombose innerhalb der großen venösen Blutgefäße im Gehirn (Sinus oder Sinusvenen genannt) durch ein lokal entstandenes Blutgerinnsel. Die Sinusvenen verlaufen innerhalb der harten Hirnhaut (dura mater) und transportieren sauerstoffarmes Blut aus dem Gehirn zum Herzen.

Ursachen: Prinzipiell unterscheidet man bei den Ursachen infektiöse von nicht infektiösen. Infektiöse Sinusvenenthrombosen sind seltener als nicht infektiöse Sinusvenenthrombosen. Mögliche Ursachen für infektiöse Sinusvenenthrombosen sind:

- lokale Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich,
- Infektionen des Gehirns oder der Hirnhäute
- Infektionen nach operativen Eingriffen am Gehirn oder Schädel.

Nicht infektiöse Sinusvenenthrombosen entstehen spontan und werden von inneren und äußeren Risikofaktoren begünstigt (Agrawal et al., 2016; Behrouzi und Punter, 2018). Hormone spielen eine große Rolle. So sind das weibliche Geschlecht, sowie Schwangerschaft und Wochenbett wichtige Faktoren. Ein hohes Risiko besteht bei Frauen im gebärfähigen Alter unter hormoneller Therapie, welche zusätzlich adipös sind. Weiterhin sind einige erworbene oder genetische Gerinnungsstörungen sowie Tumorleiden begünstigende Erkrankungen. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, Hormonpräparate (Östrogen- und Gestagenpräparate, Androgene sowie Steroide) und einige Chemotherapeutika. Umgekehrt kann der Verzicht auf das Rauchen und Hormonpräparate das Risiko für eine Sinusvenenthrombose mindern.

Symptome: Die Symptome einer Sinusvenenthrombose hängen von ihrer Lokalisation und der Begleitreaktion des Hirnparenchyms ab. Kopfschmerzen sind das führende Symptom bei etwa 80% der Patienten. Diese können auch nur isoliert als einziges Symptom vorliegen. Generalisierte und/oder fokale epileptische Anfälle sind mit ca. 40% das zweithäufigste

Symptom (Idiculla et al., 2020). Solche umschriebenen neurologischen Symptome sind in der Regel die Folge eines lokalen Ödems, eines venösen Stauungsinfarkts oder einer Einblutung. Klinisch manifestieren sie sich vor allem als Lähmungen, zentrale Gefühlsstörungen, Störungen der Sprache oder des Gesichtsfelds. Orientierungsstörungen oder Störungen der Wachheit sind ebenfalls möglich.

Diagnostik: Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit zusätzlicher Angiographie (MRA) ist heute das Mittel der Wahl zur bildgebenden Diagnostik. Die MRA sollte, wenn möglich nach Kontrastmittelgabe erfolgen. Andererseits kann die Sinusvenenthrombose auch im CT als Zufallsbefund dokumentiert werden (Abb. 4). Wie bei allen Thrombosen können bei Verdacht auf eine Sinusvenenthrombose auch die D-Dimere bestimmt werden. Bei einer frischen Sinusvenenthrombose sind diese erhöht. Der Nachweis einer D-Dimer Erhöhung ist zwar sehr sensitiv, ersetzt die Bildgebung aber nicht.

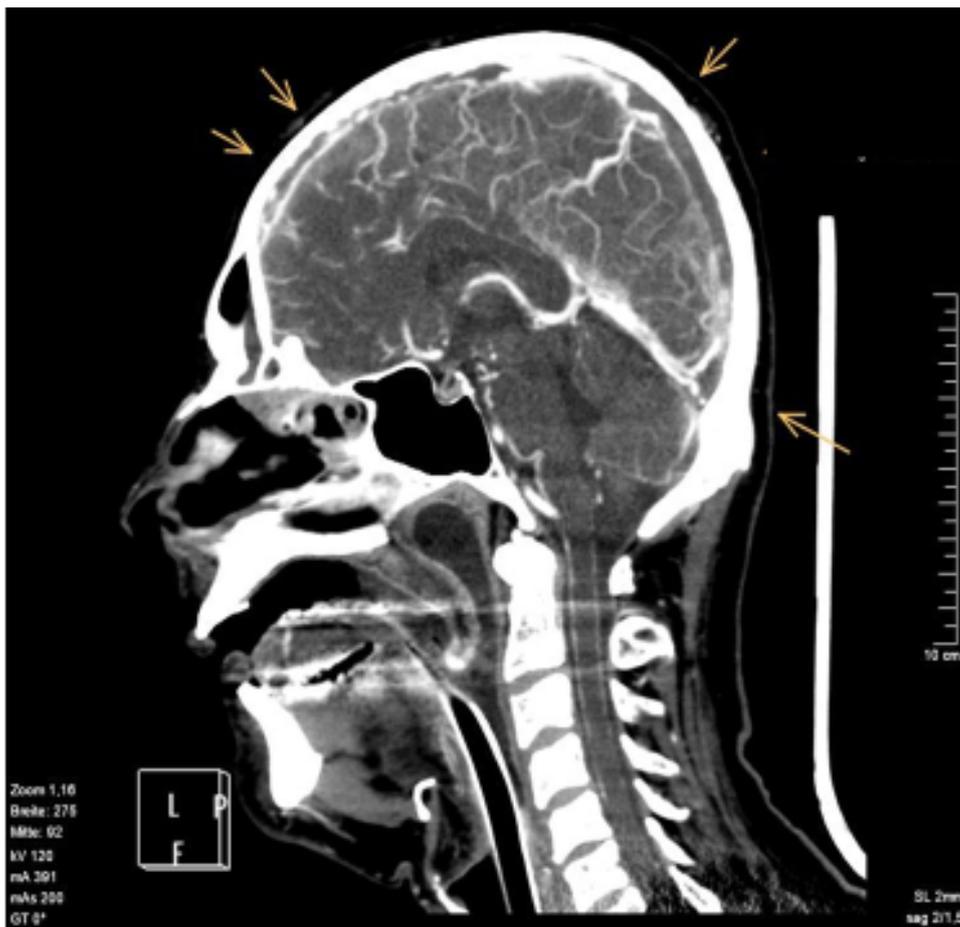


Abb. 4: Sinusvenenthrombose, hier im CT dargestellt.

Therapie: Initial sollten alle Patienten mit einer Sinusvenenthrombose auf einer Stroke Unit, Überwachungsstation oder ggf. Intensivstation überwacht werden, um die Ausdehnung der Stauungsblutung nach der Sinusvenenthrombose zu verhindern, den lokalen Parenchymschaden möglichst gering zu halten und auf neurologische Symptome adäquat reagieren zu können. Die Therapie der Wahl einer Sinusvenenthrombose ist die zeitnahe Antikoagulation mit Heparinen nach Sicherung der Diagnose (Idiculla et al., 2020). Diese Empfehlung gilt ausdrücklich auch für Patienten mit bereits eingetretenen Stauungsblutungen. In der Akutphase wird Heparin in Therapeutische Dosierung verabreicht, auch bei Vorliegen einer intrazerebralen Blutung. Nach einigen Tagen Heparintherapie und stabilen Verhältnissen wird die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon unter Gerinnungsmonitoring oder einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) empfohlen. Die Dauer der Antikoagulation ist individuell vom Ausmaß der Rückbildung der Thrombose und den auslösenden Ursachen festzulegen. Bei der selteneren, infektiös bedingten Sinusvenenthrombose ist die antibiotische Therapie als kausale Therapie und gegebenenfalls eine operative Sanierung des Infektfokus indiziert.

1.5.1.4 Portalvenenthrombose

Definition: Die Pfortader (Vena portae) bezeichnet die Vene, die sauerstoffarmes und nährstoffreiches Blut aus dem Intestinum zur Leber führt.

Ursache: Pathophysiologisch unterscheidet man Portalvenenthrombosen bei Patienten mit Leberzirrhose von solchen ohne Leberzirrhose. So sind Portalvenenthrombose bei Patienten ohne Zirrhose häufiger mit soliden, bösartigen Erkrankungen assoziiert, bei Patienten mit Zirrhose aber weniger häufig (Tab. 2). Die Pathogenese der Portalvenenthrombose bei Leberzirrhose ist wahrscheinlich multifaktoriell und resultiert hauptsächlich aus Veränderungen der verschiedenen Komponenten der Virchow-Trias, wie verminderter Pfortaderfluss, Hyperkoagulabilität und Schäden an der Gefäßwand (Senzolo et al., 2021).

Tabelle 2: Risikofaktoren für eine Portalvenenthrombose (Intagliata et al.,2019)

Häufige Risikofaktoren bei nicht zirrhotischer Portalvenenthrombose	Häufige Risikofaktoren bei zirrhotischer Portalvenenthrombose
<p>Systemische Erkrankung (etwa 50-60% der Fälle)</p> <p>Myeloproliferative Erkrankungen (Polyzythämie vera, essentielle Thrombozytämie, primäre Myelofibrose) Tumore</p> <p>Vererbte Thrombophilie Faktor V Leiden Prothrombin-Gen G20210A-Mutation Protein C- und S-Mangel Antithrombin-Mangel</p> <p>Erworbene Thrombophilie Antiphospholipid-Syndrom Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> <p>Andere systemische Risikofaktoren Autoimmunerkrankungen und Vaskulitis Entzündliche Darmerkrankungen Schwangerschaft Exogene Hormonergänzung</p> <p>Lokale Ursachen (etwa 20%-25% der Fälle) Intraabdominale Infektion (z.B. Pankreatitis, Nabelvenensepsis, Cholezystitis, Divertikulitis) Trauma Abdominales Malignom Chirurgie (z. B. Splenektomie, Whipple, Magenbypass, Hepatektomie/Lebertransplantation)</p>	<p>Systemische Störung Fortgeschrittene portale Hypertonie mit verminderter portaler Flussgeschwindigkeit Steal-Syndrom durch große, spontane, portosystemische Shunts Tumore</p> <p>Vererbte Thrombophilie Faktor V Leiden Prothrombin-Gen G20210A-Mutation</p> <p>Erworbene Thrombophilie Erhöhter Faktor VIII Protein C- und S-Mangel, Antithrombinmangel</p> <p>Andere systemische Risikofaktoren Nicht-alkoholische Steatohepatitis Andere extrinsische Faktoren</p> <p>Lokale Ursachen Abdominales Malignom z. B. (HCC) Intraabdominale Operation (z. B. Hepatektomie, chirurgischer Shunt) Lokale regionale Therapie für HCC (TACE, Radioembolisation) TIPS</p>

Symptome: Eine akute Thrombose der Pfortader ist häufig asymptomatisch. Tritt sie als Folge eines anderen Ereignisses, wie z. B. Pankreatitis oder einer mesenterialen Venenthrombose auf, führen klinisch die Symptome der Grunderkrankung. Am häufigsten entwickeln sich über einen gewissen Zeitraum die klinischen Zeichen der Splenomegalie und der Ösophagusvarizenblutung, als Folge der anhaltenden portalen Hypertension.

Diagnose: Eine Doppler-Ultraschalluntersuchung ist die primäre Untersuchungsmethode. Sie kann bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten eingesetzt werden. In der Bildgebung ist der Thrombus als hypo- oder isoechoisches Material, das das Lumen einer leicht

dilatierten Vene bei akuter Portalvenenthrombose, oder als hyperechoisches Material bei chronischer Portalvenenthrombose erkennbar (Margini und Berzigotti, 2017). Der Doppler kann zur Darstellung des Blutflusses verwendet werden. In unklaren Fällen ist eine Bildgebung mittels MRT oder CT mit Kontrastmittel indiziert (Abb. 5). Eine Angiographie kann notwendig sein, um das Vorgehen bei Shunt-Operationen festzulegen.



Abb. 5: Nachweis einer partiellen Thrombose der Vena porta.

Therapie: Eine spontane Rekanalisation einer Portalvenenthrombose ist bei Patienten mit nicht-zirrhotoscher Ursache selten. Sie kann aber bei Patienten mit Zirrhose auftreten. In einer Meta-Analyse, die antikoagulierte vs. nicht antikoagulierte Patienten verglich, hatten 12% der Patienten eine vollständige spontane Rekanalisation der Portalvenenthrombose, während bei 48% die Thrombose fortschritt (Loffredo et al., 2017).

Bei akuten Fällen ist manchmal eine Thrombolyse erfolgreich. Diese sollte frischen Verschlüssen, besonders bei Hyperkoagulationszuständen, vorbehalten bleiben. Die Standardtherapie ist die Antikoagulation. Diese löst Blutgerinnsel nicht auf, begünstigt aber eine spontane Rekanalisation und verhindert eine Progression. DOAKs werden heute in der klinischen Praxis immer häufiger eingesetzt. Studien zur Untersuchung von DOAKs zur Behandlung von Portalvenenthrombose bei kompensierter Zirrhose und Daten zur Pharmakodynamik von DOAKs bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung sind allerdings begrenzt (Intagliata et al.,2019)

1.5.1.5 Budd-Chiari-Syndrom

Definition: Unter einem Budd-Chiari-Syndrom versteht man den gestörten Abfluss aus den Venae hepaticae. Dieser kann durch eine lokale Thrombose der Venae hepaticae selbst, die das venöse Blut aus der Leber zur Vena cava und damit zum Herzen führen, oder durch eine Thrombose der Vena cava inferior, die den Ausstrom aus den Venae hepaticae behindert, verursacht sein.

Ursache: Die Thrombose der Venae hepaticae oder der angrenzenden V. cava inferior resultieren aus thrombophilen Zuständen oder hämatologischen Erkrankungen. Weitere Ursachen können entzündliche Darmerkrankungen, Kollagenosen oder Traumen sein. Die wichtigsten Ursachen des Budd-Chiari-Syndroms sind (Hitawala und Gupta, 2023):

- Myeloproliferative Störungen
- Malignome wie das hepatozelluläre Karzinom, Nebennierentumore, Nierenzellkarzinom, Leiomyosarkom, Myxom des rechten Vorhofs und Wilms-Tumor.
- Raumfordernde Läsionen in der Leber, die zu einer Kompression des Gefäßsystems führen. Dazu gehören hepatische Zysten, Adenome, Zystadenome, invasive Aspergillose und Aortenaneurysmen
- Schwangerschaft und orale Kontrazeptiva
- idiopathisch

Symptome: Die klinische Manifestation reicht vom asymptomatischen Verlauf bis zum fulminanten Leberversagen. Nach Mancuso unterscheidet man zwei klinische Phasen (Mancuso, 2015):

- eine asymptomatische (oder pauci-symptomatische) Phase oder klinisch stille Thrombose und

- eine symptomatische Phase. Letztere wird in zwei Stadien unterteilt: eine chronische, symptomatische Phase (Vorhandensein von Anzeichen einer portalen Hypertension, aber Erhalt der Leberfunktion) und eine akute, symptomatische Phase (Entwicklung eines Leberversagen). Klinisch gesehen ist die asymptomatische Phase wahrscheinlich die frühe Phase, die durch das frühe Auftreten von abdominalen und/oder subkutanen portosystemischen Spontan-Shunts bei Fehlen oder Anzeichen von Symptomen eines Budd-Chiari-Syndroms kompensiert wird.

Ein akuter Verschluss (etwa 20% der Fälle) verursacht Erschöpfung, Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, leichten Ikterus, druckschmerzhaftes Hepatomegalie und Aszites.

Diagnostik: Zur Diagnostik eignet sich primär der Doppler-Ultraschall, der die Richtung des Blutstroms und die Lokalisation des Verschlusses zeigt. Schnittbildverfahren wie die Magnetresonanz- und Computertomographie-Angiographie können hilfreich sein, wenn die Ultraschalluntersuchung zu keiner Diagnose führt (Abb. 6). Sie können dann auch eine mögliche kausale Pathologie zeigen. Eine konventionelle Angiographie (Phlebographie mit Druckmessungen oder Arteriographie) wird notwendig, wenn therapeutische oder chirurgische Interventionen geplant sind. Eine Leberbiopsie wird gelegentlich vorgenommen, um festzustellen, ob sich eine Zirrhose entwickelt hat.

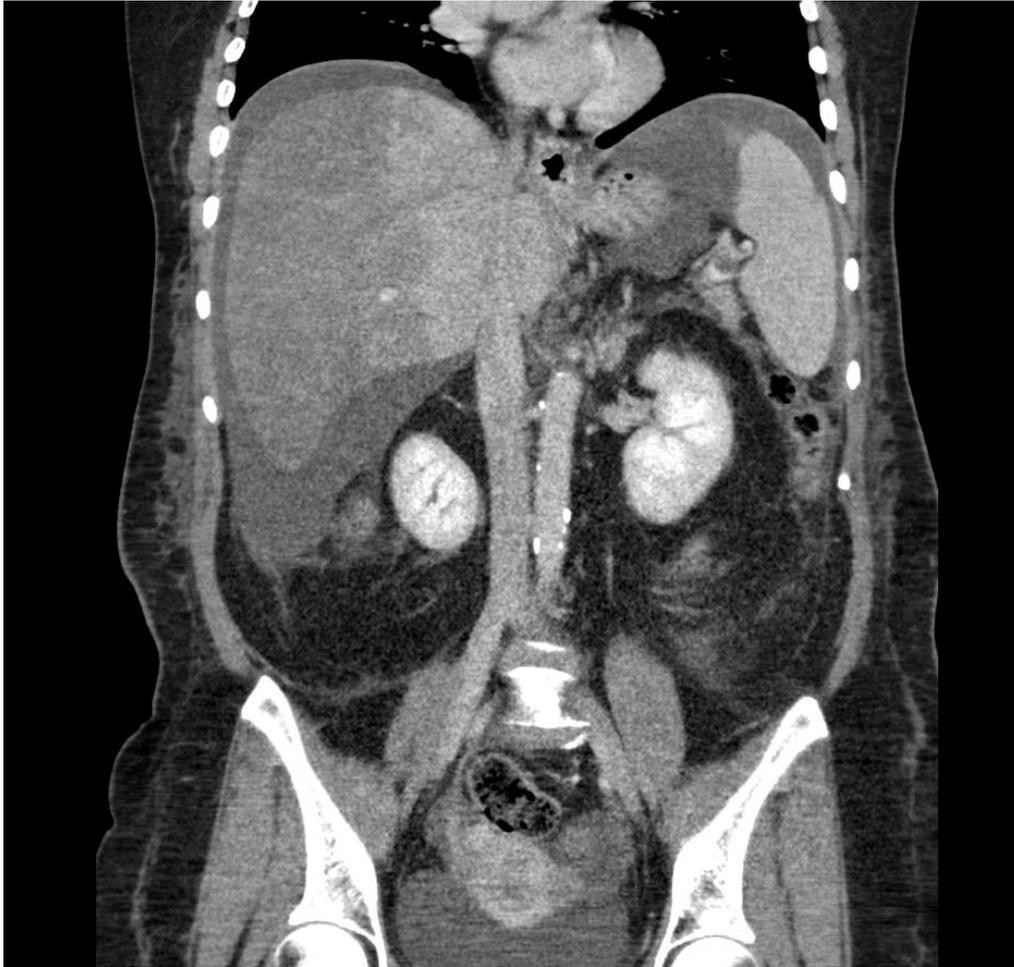


Abb. 6: Nachweis eines Budd-Chiari-Syndroms mit Verschluss aller Lebervenen. Der kontrastierte helle Fleck in der Leber ist eine angeschnittene Vena porta.

Therapie: Die Behandlung des Budd-Chiari-Syndroms besteht in der Antikoagulation (De Gottardi et al., 2017). Diese ist vor allem bei asymptomatischen Verläufen ausreichend. Bei akuten Verläufen mit drohendem Leberversagen sind revaskularisierende Ansätze mit Thrombolyse oder interventioneller Revaskularisation indiziert. Eine Thrombolyse kann bei einer frischen Thrombose die Gerinnsel auflösen. Eine interventionelle Revaskularisation verfolgt das Ziel, die Leberstauung zu entlasten. Ein interventionales Verfahren wie der transjuguläre portosystemische Shunt (TIPS = transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt) können eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung des venösen Flusses spielen (Rössle et al., 2004). Eine Langzeitantikoagulation dient der Prävention eines Budd-Chiari-Rezidivs. Im Falle eines fulminanten Leberversagens oder einer dekompensierten Zirrhose kann die Lebertransplantation eine potenziell lebensrettende Maßnahme sein.

1.5.2 Arterielle Krankheitsbilder

1.5.2.1 Myokardinfarkt

Definition: Ein akuter Myokardinfarkt ist definiert als Kardiomyozytennekrose im klinischen Kontext, die durch eine akute myokardiale Ischämie bedingt ist. Der Begriff akuter Myokardinfarkt sollte verwendet werden, wenn es Hinweise auf eine myokardiale Verletzung gibt. Diese ist definiert als eine Erhöhung der kardialen Troponinwerte über die 99. Perzentile des oberen Referenzbereichs. Außerdem sollte für eine myokardiale Ischämie eine typische klinische Situation vorliegen. Weiterhin unterscheiden man einen nichttransmuralem (nSTEMI = non ST-elevation myocardial infarction) von einem transmuralen (STEMI = ST-elevation myocardial infarction) Infarkt. Zur Diagnose eines STEMI sind anhaltenden Brustbeschwerden oder andere auf eine Ischämie hindeutenden Symptome und ST-Streckenhebung in mindestens zwei zusammenhängenden EKG-Ableitungen erforderlich (ESC-Pocket).

Ursache: Die koronare Atherosklerose, (koronare Herzkrankheit KHK), ist die bei Weitem häufigste Ursache des Myokardinfarkts. Die Atherosklerose führt durch Verkalkung der herzversorgenden Arterien zu Gefäßengen. Ein thrombotischer Verschluss solcher Gefäßengen oder Gefäßthromben durch aufbrechende zuvor nicht stenosierende Plaques führen dann zu einem kompletten Verschluss der Koronararterie mit dem klinischen Bild des Myokardinfarktes. Die minderperfundierte Menge an Herzmuskel ist abhängig vom Versorgungsgebiet der jeweiligen Koronararterie.

Symptome: Hauptsymptom des akuten Myokardinfarktes ist die Angina pectoris. Als „typische“ Angina pectoris wird ein Engegefühl hinter dem Brustbein (retrosternal) mit Ausstrahlung in den linken Arm (seltener beide Arme, Hals oder Kinn) bezeichnet. Begleitende Symptome beim Herzinfarkt können unter anderem Luftnot, Übelkeit, Kaltschweißigkeit, Bauchschmerzen oder Synkopen sein (Roffi et al., 2015). Frauen mit Myokardinfarkt präsentieren sich bis zu 30% ohne oder mit atypischen Beschwerden (Brieger et al., 2004), was die Diagnostik des Herzinfarkts in der Präklinik bei Frauen erschwert. Auch ältere Patienten, Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, Diabetes oder Demenz leiden häufig nur unter atypischen Beschwerden und bedürfen eines besonderen Augenmerks (Canto et al., 2002). Eine sichere Diagnose des Myokardinfarkts ist daher erst in der Klinik nach ausführlicher Diagnostik möglich.

Diagnostik: Eine Kombination von Kriterien ist erforderlich, um die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes zu stellen. Dazu gehört insbesondere die Detektion eines Anstiegs und/oder Abfalls von kardialen Biomarkern, vorzugsweise des hochsensitiven kardialen Troponins (hs-

cTn) T oder I, mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile der oberen Referenz und mindestens einem der folgenden Kriterien (Thiele et al., 2021):

- Symptome einer Myokardischämie,
- neue ischämische EKG-Veränderungen,
- Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG,
- Bildgebender Nachweis für den Verlust von vitalem Myokard oder neue regionale Kinetikstörung, die mit einer ischämischen Ätiologie in Einklang zu bringen ist,
- intrakoronarer Trombus bei der Angiographie.

Zum Nachweis der Gefäßläsion hat sich die direkte Angiographie der Koronararterien durchgesetzt (Abb. 7).

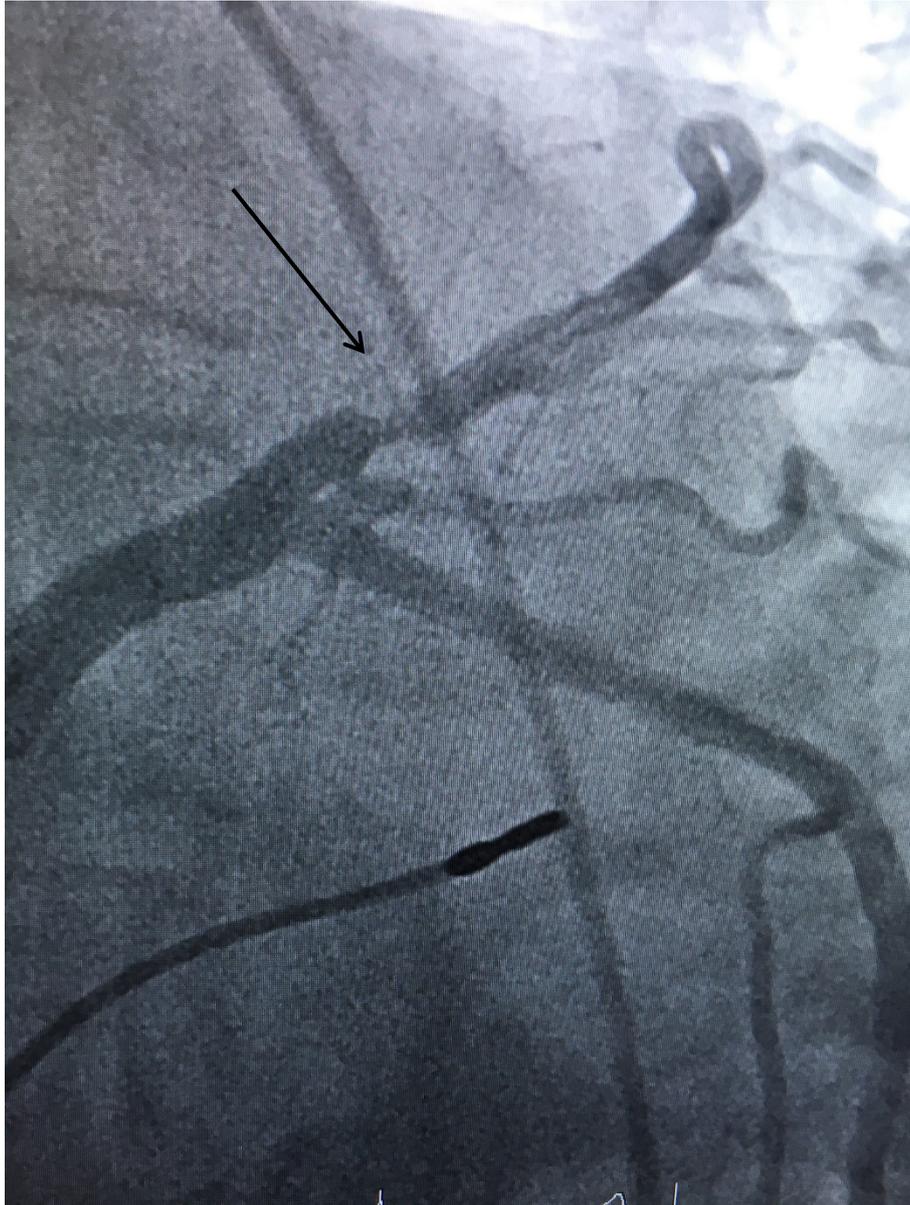


Abb. 7: Angiographie des Ramus interventricularis im Rahmen eines akuten Infarktgeschehens mit flussrelevanter Stenose.

Therapie: Die akute Therapie eines transmuralen Myokardinfarktes besteht in der zeitnahen Revaskularisation des betroffenen Koronargefäßes und Wiederherstellung der Perfusion im betroffenen Myokard. Die Indikation zur Revaskularisation bei einem nichttransmuralen Myokardinfarkt ist abhängig von der klinischen Beschwerdesymptomatik, dem Alter des Patienten und der Kinetik der EKG-Veränderungen bzw. der Biomarker zu stellen.

Für Patienten mit einem Myokardinfarkt, die keine andere Indikation für eine langfristige orale Antikoagulation habe, ist die duale Antiplättchentherapie (DAPT) mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y12-Inhibitor für 12 Monate die Standardtherapie. Dies gilt sowohl nach konservativer Therapie, als auch für Patienten nach Implantation eines Drug-eluting-Stents

(DES) (Collet et al., 2020). Dabei ist die Evidenzlage für Ticagrelor und Prasugrel besser, als für Clopidogrel (Wiviott et al., 2007, Wallentin et al., 2009). Die invasive Diagnostik und nachfolgende Revaskularisation meist mittels perkutaner Koronarintervention ist die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Reduktion der Infarktgröße und zum Erhalt von Muskelmasse. In Fällen mit schwerer koronarer Herzerkrankung kann die aortokoronare Bypassoperation als akut- und sekundärpräventive langfristige therapeutische Maßnahme indiziert sein. Als Zugangsweg für perkutane Koronarinterventionen hat sich in den letzten Jahren die A. radialis mit einer Klasse-I-A Empfehlung etabliert (Collet et al., 2020).

1.5.2.2 Embolischer Hirninfarkt

Definition: Rund 85% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie verursacht. Davon betreffen circa 90% den vorderen Hirnkreislauf und damit das Stromgebiet der Arteria carotis. Etwa 20% dieser ischämischen Hirninfarkte werden durch makroangiopathische Stenosen oder Verschlüsse extrakranieller hirnversorgender Gefäße verursacht. Weitere 20% sind einer Mikroangiopathie zuzuordnen und 25% sind kardioembolischer Genese. Bei ca. 30% ist die Ursache unklar. Sie erscheinen vom Ischämiepattern embolischer Genese, aber die Emboliequelle kann nicht definitiv gesichert werden. Diese Schlaganfälle werden als embolische Schlaganfälle unklare Genese bezeichnet. Auch in Deutschland hat sich der englischsprachige Begriff embolic stroke unknown sources (ESUS) durchgesetzt (Eckstein et al., 2004).

Ursache: Von einem kardio-embolischen Hirninfarkt spricht man, wenn die Ursache eines Schlaganfalles auf eine abgelaufene Thrombose im Herzen zurückzuführen ist. Kommt es im Herzen zu einer Störung der Blutströmung zum Beispiel durch Herzrhythmusstörungen, gestörte Herzwandbewegungen nach einem Herzinfarkt oder durch einen Herzklappenfehler, kann sich ein Blutgerinnsel im Herzen bilden (Abb. 8). Wenn sich dieses ablöst und vom Blutstrom mitgerissen wird, kann es über die großen Halsschlagadern in das Gehirn transportiert werden. Dabei kann eine Hirnarterie verschließen. Es kommt zu einem Abbruch der Blutversorgung im Gehirn. Die Hirnzellen werden durch die mangelnde Versorgung geschädigt oder sterben ab. Ist eine bleibende Schädigung der Nervenzellen eingetreten, spricht man von einem Hirninfarkt.

Von einer arterio-arteriellen Embolie spricht man, wenn der Embolus von dem Gehirn vorgeschalteten Arterien ausgeht. Diese arteriosklerotischen Wandveränderungen entstehen zum Beispiel durch erhöhte Blutfettwerte, ein erhöhtes Cholesterin, erhöhte Blutzuckerwerte

oder durch Nikotin. Die Gefäßwandablagerungen führen zu einer Einengung des Gefäßdurchmessers. Hinter diesen Engstellen kommt es zu Verwirbelungen des Blutes, was die Bildung von Blutgerinnseln begünstigt. Werden durch den Blutstrom Anteile dieser Gefäßwandveränderungen mitgerissen, kann es über den gleichen Mechanismus wie bei der kardialen Embolie zu einem Verschluss einer Hirnarterie kommen.

Die Diagnose eines kardio-embolischen Hirninfarktes ergibt sich aus dem Gesamtbild: Definitiver Gefäßabbruch in der Bildgebung, fehlende Stenose der extrakraniellen Arterien und Nachweis einer kardialen Pathologie (Abb. 8).



Abb. 8: MRT-Thorax mit intrakardialem Thrombus (Pfeil) im linken Ventrikel.

Symptome: Die klinischen Symptome eines Schlaganfalls sind abhängig von der Lokalisation und Ausprägung des Gefäßverschlusses bzw. davon, welches Gehirnareal wie stark betroffen ist. Häufig auftretende Symptome sind die Hemiparese (plötzlich auftretende Schwäche oder Lähmung einer Körperseite), Sprachstörungen im Sinne der motorischen Aphasie (Sprachschwierigkeiten nach Lähmung einer Körperseite) und eine sensorische Aphasie

(eingeschränktes Sprachverständnis). Bei Schlaganfällen im Bereich des Hirnstammes treten charakteristischerweise Alternans-Syndrome auf.

Diagnostik: Bei einem Schlaganfall ist nur in den ersten Stunden nach Auftreten der Symptome eine Therapie möglich, da sonst die Nervenzellen irreversibel geschädigt sind. Daher sollte ein Schlaganfallpatient umgehend in eine geeignete Klinik mit Stroke Unit gebracht werden und eine zeitnahe Diagnostik mittels CT oder MRT erfolgen. So kann das Ausmaß der Schädigung festgestellt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Therapie: Die wichtigsten Erstmaßnahmen dienen der Sicherstellung der Vitalfunktionen (Berge et al., 2015). Bei systolischen Blutdruckwerten unter 120 mmHg sollte eine Infusion von Elektrolytlösungen erfolgen. Eine Sauerstoffgabe kann bei Sättigungswerten unter 95% durchgeführt werden. In der Bildgebung mittels CT oder MRT lässt sich abschätzen, ob das vom Schlaganfall betroffene Hirngewebe noch erhalten werden kann. Bei einem ischämischen Infarkt können manchmal verschlossene Gefäße durch eine Thrombolyse-Therapie wiedereröffnet werden. Wenn die Symptome sofort bemerkt werden und der Patient rasch ins Krankenhaus eingeliefert wird, sind die therapeutischen Möglichkeiten einer Thrombolyse gut. In den letzten 10 Jahren haben sich die endovaskulären Verfahren jedoch vermehrt durchgesetzt. Dabei wird durch direkte Katheterverfahren das verschlossene Gefäß aufgesucht und versucht zu rekanalisieren.

Alle Patienten mit signifikanten funktionellen Defiziten, mit einem großen Gefäßverschluss, ohne großen Schlaganfall im CT oder MRT und ohne Kontraindikationen, sowie weitere ausgewählte Patienten bis zu 24 Stunden, nach Beginn der Symptome sollten für eine endovaskuläre Thrombektomie in Betracht gezogen werden. Die Auswahl für eine Intervention im späten Zeitfenster (>6 Stunden) wird definiert durch Bildgebung zur Bestätigung der Wahrscheinlichkeit von erhaltbarem Hirngewebe (Nogueira et al., 2018; Albers et al., 2018).

1.5.2.3 Embolie und Thrombose der Arterien

Definition: Unter dem akuten Verschluss einer Extremitätenarterie versteht man die plötzliche bzw. sich rasch entwickelnde Querschnittsverlegung eines arteriellen Extremitätengefäßes mit einem Zeitintervall des Symptombeginns bis zur Diagnosestellung von 2 Wochen (Norgren et al., 2007; Gilliland et al., 2017). Dies führt zu einer sehr schnellen Reduktion der arteriellen Perfusion der Extremität. Wenn hierbei die große Transportarterie einer Extremität (A. iliaca und A. femoropoplitea bzw. A. subclavia, axillaris oder brachialis) betroffen ist, besteht keine Möglichkeit, die Minderperfusion sofort durch Entwicklung von Kollateralen zu kompensieren.

Ohne revaskularisierende Maßnahmen kommt es innerhalb von wenigen Stunden zum Gewebeuntergang und damit zu einer bleibenden Schädigung bis hin zum Verlust der Extremität.

Symptome: Abhängig von der Höhe des arteriellen Verschlusses (proximal oder distal), der Vollständigkeit des Gefäßverschlusses (komplett oder inkomplett) und der vorbestehenden Kollateralisation (akut auf chronisch bei vorbestehender Stenosierung), kann die klinische Ausprägung der Ischämie variabel und auch mild verlaufen. Im Vordergrund der Beschwerden steht ein akut einsetzender Ruheschmerz der Extremität, der im typischen Fall „peitschenschlagartig“ auftritt (Pratt, 1954). Bei einem akuten embolischen Verschluss einer proximalen Arterie und fehlender vorbestehender Kollateralisierung, ist dieser besonders heftig. Bei vorbestehender Kollateralisierung oder weit distal gelegener Verschlusslokalisation, ist die Symptomatik milder und wird zum Teil nur als Missempfindung oder rasch eintretende Claudicatio intermittens empfunden, die nach wenigen Minuten oder Stunden sogar abklingen können. Distale Embolien in den Endarterien des Fußes können klinisch sogar völlig stumm bleiben. Bei persistierender Ischämie tritt als erstes Zeichen einer Funktionsstörung eine Hypästhesie bis Anästhesie der Extremität distal des Verschlusses auf, gefolgt von einer motorischen Funktionseinschränkung. Abhängig von der rekrutierbaren Kollateralstrombahn, kann es nach dem ersten Schmerzereignis aber auch zu einer klinischen Besserung mit Schmerzabnahme kommen. Bei einem hohen Verschluss im Bereich der Aortengabel sind Querschnittssyndrome durch die Beteiligung der Lumbalarterien möglich.

Ursache: Die Ursachen für einen akuten Gefäßverschluss sind vielschichtig (McNally und Univers, 2018). Im Vordergrund stehen wie beim embolischen Schlaganfall die kardialen Emboliequellen (Vorhofflimmern, Klappenvitien, etc.) und die arterio-arteriellen Emboliequellen durch vorgeschaltete Atherosklerose in der Aorta und den großen Extremität arterien. Eine Besonderheit sind arterielle Aneurysmen (Poplitealarterienaneurysma, Subclaviaaneurysma) als mögliche Emboliequelle. Darüber hinaus können sich bei im sogenannten Kompressionssyndrom (Thoracic-Outlet-Syndrom, Poplitealentrapping-Phänomen), bei den durch repetitive Kompression das Gefäß Schaden nimmt, wandständige Thromben bilden, die zum Gefäßverschluss führen (Van et al., 2018).

Diagnostik: Die Diagnose eines akuten Gefäßverschlusses ist im typischen Fall allein durch die körperliche Untersuchung zu stellen (Creager et.al., 2012). Pathognomonisch sind der akute Beginn sowie die Kältezone und der Pulsverlust. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung weniger typischer Fälle dient die weiterführende apparative Diagnostik. Außerdem ist sie die Grundlage einer optimalen Therapieplanung. Um keine Zeit zu verlieren, und um die richtigen

Entscheidungen zur Revaskularisation zu treffen, sollte die apparative Diagnostik von Anfang an der Stelle durchgeführt werden, die auch die endgültige Behandlung vornimmt. Daher ist bei der klinischen Verdachtsdiagnose eines akuten Extremitätenarterienverschlusses der Patient als Notfall und ohne weitere Diagnostik in eine spezialisierte Gefäßklinik einzuweisen.



Abb. 9: Angiographische Darstellung eines akuten embolischen Verschlusses der A. poplitea mit spärlicher Kollateralperfusion.

Therapie: Die Therapieziele sind die Beseitigung des arteriellen Strombahnhindernisses zum Erhalt der Extremität, sowie die Kontrolle bzw. Besserung des Allgemeinzustands. In den Fällen, in denen der Patient offensichtlich zu spät (irreversibler Gewebeuntergang) kommt, kann auch die primäre Amputation der ischämischen Extremität die sinnvollste Behandlungsmaßnahme sein. Unabhängig von der unter stationären Bedingungen zu treffenden Therapiewahl, werden die als Sofortmaßnahmen begonnene Antikoagulation, die Schmerztherapie und die Tieflagerung weitergeführt und die Extremität vor weiterer Auskühlung geschützt. Die Beseitigung des akut aufgetretenen Strombahnhindernisses kann

grundsätzlich operativ oder per Katheter (mit oder ohne lokale fibrinolytische Behandlung) erfolgen (Weaver et al., 1996; Norgren et al., 2007). Die optimale Therapieplanung setzt in jedem Fall eine gezielte Diagnostik voraus. Nur in Einzelfällen bei fortgeschrittener Ischämie und absehbarer, nicht vertretbarer Zeitverzögerung, kann davon abgewichen und explorativ vorgegangen werden.

2 FRAGESTELLUNG

Die vorgelegte Arbeit hat versucht, auf der Grundlage der deutschen DRG-Statistik die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Hospitalisierungsraten für venöse (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Sinusvenenthrombose, Portalvenenthrombose und Budd-Chiari-Syndrom) und arterielle (Myokardinfarkt, embolischer Schlaganfall und akute periphere Embolie und Thrombose) Erkrankungen in den Jahren 2020 und 2021 zu beschreiben.

3 MATERIAL UND METHODEN

Die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichte nationale Statistik (DRG-Statistik) umfasst die Daten aller Krankenhäuser in Deutschland, die das DRG-System verwenden (das mehr als 99%). Diese Krankenhäuser sind gesetzlich verpflichtet, umfangreiche Daten zur Krankenhausbehandlung einschließlich demographischer Daten, Diagnosen, Komorbiditäten, Komplikationen und Prozeduren an das "Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus" (InEK) zu liefern, das die Daten für eine jährliche Anpassung des deutschen DRG-Systems verwendet und an das Statistische Bundesamt weiterleitet. Seit 2005 werden alle Diagnosen mit der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10) kodiert, die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als ICD-10 German Modification (ICD-10-GM) in der entsprechenden Jahresversion für Deutschland angepasst wurde.

Für diese Arbeit wurden die Daten der Jahre 2017 - 2022 beim Statistischen Bundesamt angefragt. Diese erhielten wir als detaillierte Listen folgender Codes als Hauptdiagnosen. Die Daten wurden getrennt in Altersgruppen von 5 Jahren und Geschlecht vom Statistischen Bundesamt bereitgestellt:

Thrombose

- I80.0 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis oberflächlicher Gefäße der unteren Extremitäten
- I80.1 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der V. femoralis
- I80.2 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten
- I80.3 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, nicht näher bezeichnet Embolie und Thrombose von Gefäßen der unteren Extremität o.n.A.
- I80.8 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger Lokalisationen
- I80.9 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis nicht näher bezeichneter Lokalisation

Lungenembolie

- I26.0 Lungenembolie mit Angabe eines akuten Cor pulmonale (Akutes Cor pulmonale o.n.A., Fulminante Lungenembolie, Massive Lungenembolie)
- I26.9 Lungenembolie ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale (Lungenembolie o.n.A., Nichtmassive Lungenembolie)

Sinusvenenthrombose

- I67.6 Sinusvenenthrombose

Pfortaderthrombose

- I81 Pfortaderthrombose

Budd-Chiari-Syndrom

- I82.0 Budd-Chiari-Syndrom

Myokardinfarkt

- I21.0 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand
- I21.1 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand
- I21.2 Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen
- I21.3 Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation
- I21.4 Akuter subendokardialer Myokardinfarkt
- I21.9 Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet

Embolischer Hirninfarkt

- I63.1 Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien (A. basilaris, A. carotis und A. vertebralis)
- I63.4 Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien (A. cerebri media, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior und A. cerebelli)

Arterielle Embolie und Thrombose

- I74.2 Embolie und Thrombose der Arterien der oberen Extremitäten
- I74.3 Embolie und Thrombose der Arterien der unteren Extremitäten
- I74.4 Embolie und Thrombose der Extremitätenarterien, nicht näher bezeichnet, periphere arterielle Embolie

Diese Dissertation enthält keine Studien mit menschlichen Teilnehmern oder Tieren, die von einem der Autoren durchgeführt wurden. Nach der Berufsordnung für die nordrheinischen Ärzte sind retrospektive epidemiologische Forschungsprojekte ausdrücklich von der Notwendigkeit eines Ethikvotums ausgenommen. Eine gezielte Verknüpfung von Fällen und Verfahren ist möglich, aber aus rechtlichen Gründen nicht zulässig.

An dieser Studie sind keine menschlichen oder tierischen Probanden beteiligt. Patienten oder die Öffentlichkeit waren weder in die Planung, noch in die Durchführung, noch in die Berichterstattung, noch in die Verbreitungspläne unserer Forschung einbezogen.

3.1 Statistik

Die Berechnungen wurden mit Microsoft® Excel 2003 und Microsoft® Access 2003 durchgeführt. Da es sich um eine rein deskriptive Analyse handelt, wurden keine statistischen Schätzungen vorgenommen.

4 ERGEBNISSE

Tab. 3 zeigt die absolute Zahl der Fälle mit den Hauptdiagnosen der acht betrachteten Krankheitsbilder für die Jahre 2017 bis 2021. Dabei werden die Jahre 2017 bis 2019, also dem Zeitraum vor der COVID-19 Pandemie, als Referenzzeitraum angesehen. Für diese drei Jahre wurde der Mittelwert und das 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Die Jahre 2020 und 2021 repräsentieren den Zeitraum der COVID-19 Pandemie.

Vor der COVID-19 Pandemie in den Jahren 2017 bis 2019 war die Anzahl der hospitalisierten Fälle für Lungenembolie, Portalvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Myokardinfarkt und embolischer Schlaganfall ziemlich konstant. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte für tiefe Venenthrombosen und Embolien und Thrombosen der Extremitätenarterien ging tendenziell zurück, während die Anzahl der Fälle mit Sinusvenenthrombosen bereits in diesem Zeitraum anstieg.

Im Jahr 2020, dem ersten Jahr der COVID-19 Pandemie, sank die absolute Zahl aller Krankenhausaufenthalte auf 14 262 975 Fälle und war damit um 13,8% niedriger als der Mittelwert der Jahre 2017 bis 2019. Entgegen diesem Trend lag die Anzahl der hospitalisierten Fälle für Sinusvenenthrombosen, Portalvenenthrombosen, Budd-Chiari-Syndrom und embolischen Schlaganfällen innerhalb des 95%-KI der drei Jahre vor der COVID-19 Pandemie. Für Lungenembolien, tiefen Venenthrombosen, akute Myokardinfarkte und Embolien und Thrombosen der Extremitätenarterien war die Anzahl niedriger. Nach Korrektur um den Rückgang der Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte von 13,8%, lagen die Krankenhausaufenthaltsraten für Lungenembolien, Sinusvenenthrombosen, Portalvenenthrombosen, Myokardinfarkte und embolische Schlaganfälle über dem 95 %-KI.

Im Jahr 2021, dem zweiten Jahr der COVID-19 Pandemie, war die absolute Zahl aller Krankenhausaufenthalte um 14,6% niedriger als im Durchschnitt der Jahre 2017 bis 2019. Entgegen diesem Trend lag bereits die absolute Anzahl der hospitalisierten Fälle für Lungenembolien, Sinusvenenthrombosen und embolischen Schlaganfällen über der oberen Grenze des 95%-KI der drei Jahre vor COVID-19. Nach Korrektur um den Rückgang der Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte von 14,6% lag auch die Hospitalisierungsraten für den akuten Myokardinfekt über der Obergrenze des 95%-KI.

Tabelle 3.: Angeben sind die absolute Zahl der hospitalisierten Fälle insgesamt und für die acht Hauptdiagnosen für die Jahre 2017 bis 2021. Für die Jahre 2017 bis 2019 wurden der Mittelwert und das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Für die Jahre 2020 und 2021 wurde die absolute Zahl der hospitalisierten Fälle jeweils um den Rückgang der absoluten Zahl aller hospitalisierten Fälle korrigiert. LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose, SVT = Sinusvenenthrombose, PVT = Portalvenenthrombose, BCS = Budd-Chiari Syndrom, AMI = akuter Myokardinfarkt; ES = embolischer Schlaganfall, AT = Embolien und Thrombosen der Extremitätenarterien.

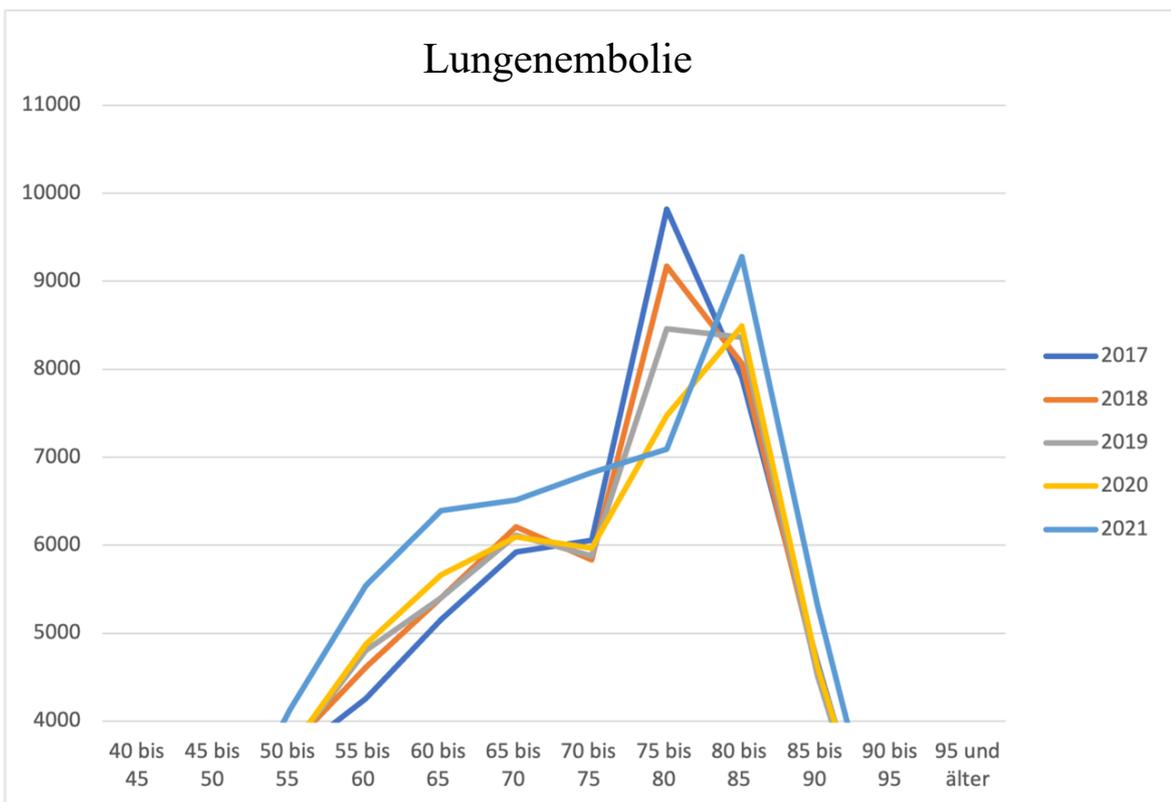
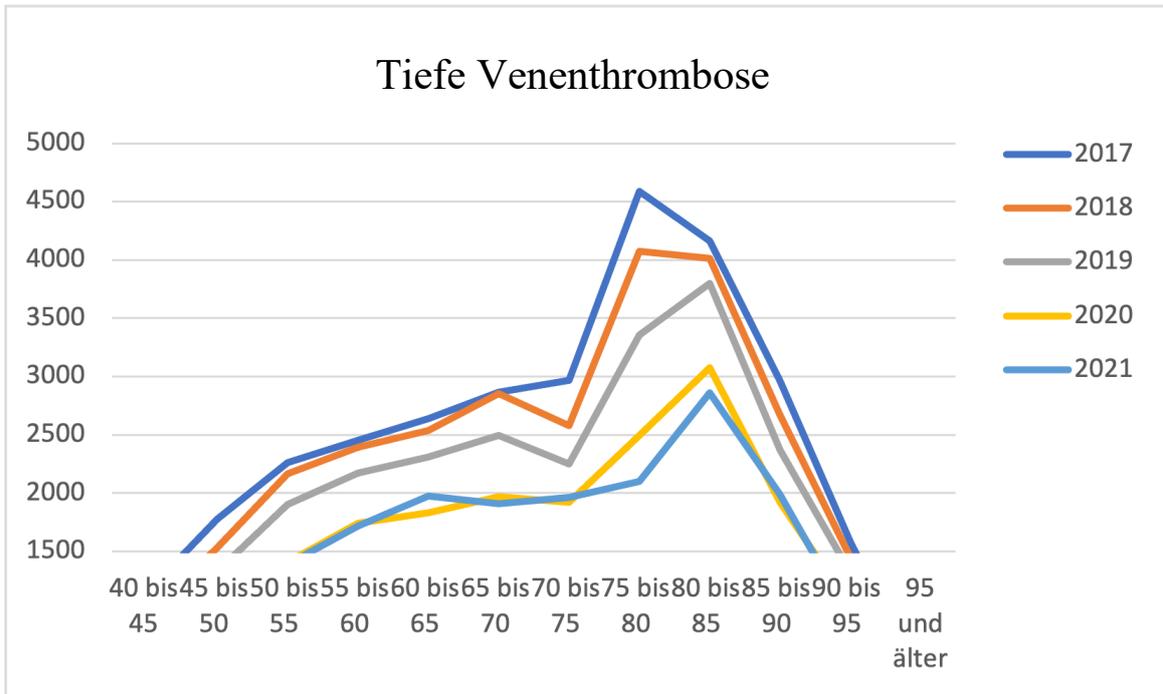
ICD 10	2017	2018	2019	2020	2021
	Absolute Zahl	Absolute Zahl	Absolute Zahl	Absolute Zahl (korrigierte Anzahl)	Absolute Zahl (korrigierte Anzahl)
	Mittlerer Wert (95%-KI)				
Alle Fälle	16 618 686	16 466 455	16 556 599	14 261 975 [16 230 128]	14 135 134 [16 184 728]
	16 547 247 (16 460 629 / 16 633 864)				
Venöse Krankheitsbilder					
LE I 26.0 - I 26.9	56 727	57 070	56 651	56 076 [63 814]	61 592 [70 523]
	56 816 (56 564 / 57 068)				
TVT I 80.0 – I 80.9	33 141	30 674	27 330	21 523 [24 493]	20 985 [24 028]
	30 381 (27 082 / 33 681)				
SVT I 67.6	749	812	839	836 [951]	1,180 [1,351]
	800 (748 / 852)				
PVT I 81	1 277	1 379	1 303	1 228 [1 397]	1 338 [1 532]
	1 320 (1 260 / 1 380)				
BCS	143	126	142	128	120

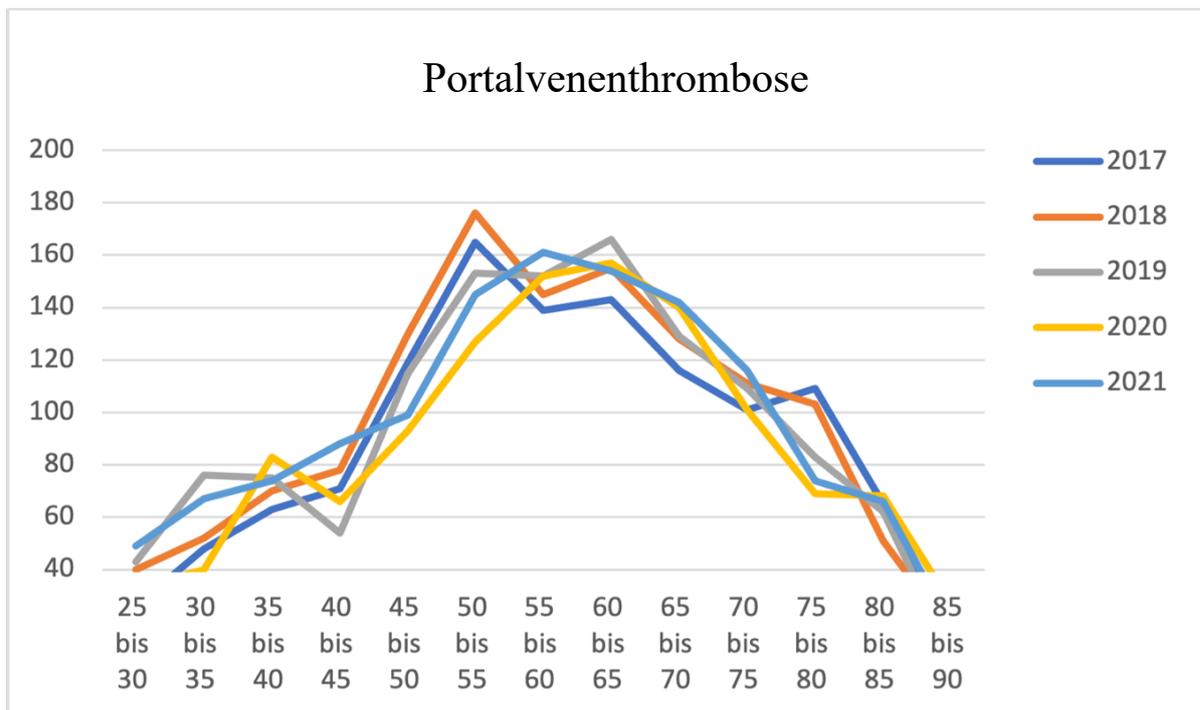
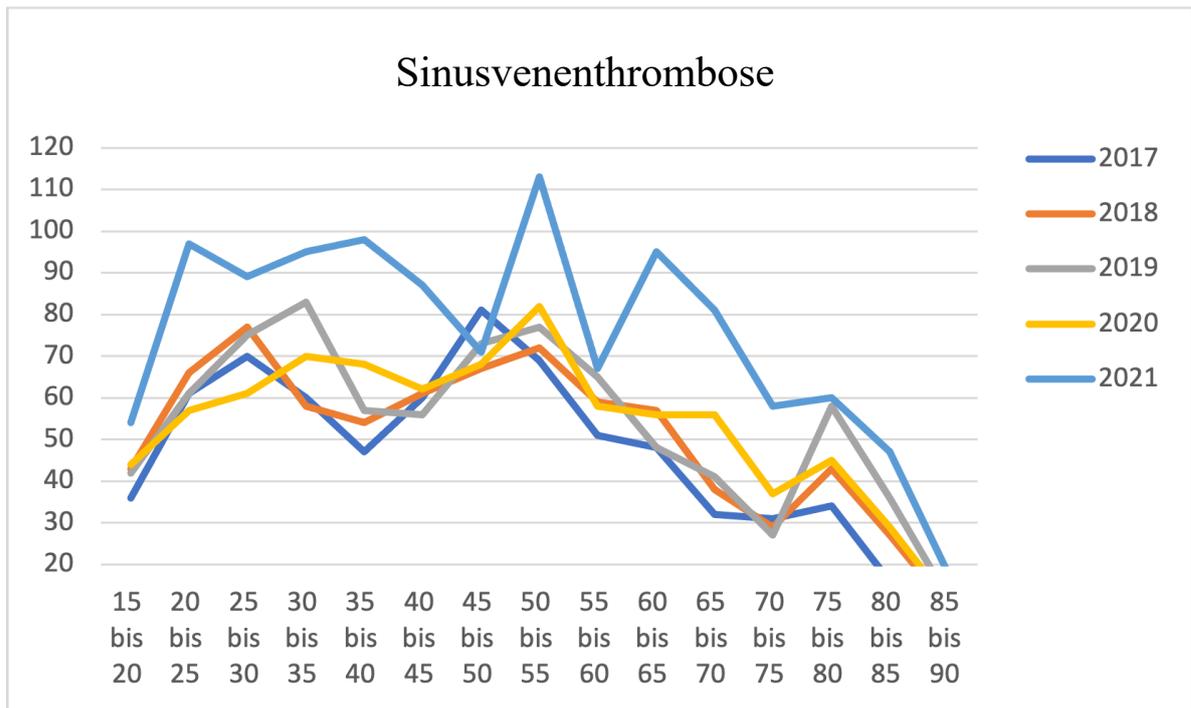
I 82.0	137 (126 / 148)			[145]	[137]
Arterielle Krankheitsbilder					
MI	217 367	211 983	212 340	197 944	195 836
I 21.0 - I 21.9	213 897 (210 491 / 217 303)			[225 260]	[224 232]
ES	100 717	101 846	102 639	100 703	103 028
I 63.1+ I 63.4	101 734 (100 642 / 102 826)			[114 600]	[117 967]
AT	16 112	15 757	15 110	13 615	13 469
I74.2- I 74.4	15 660 (15 085 / 16 235)			[15 494]	[15 422]

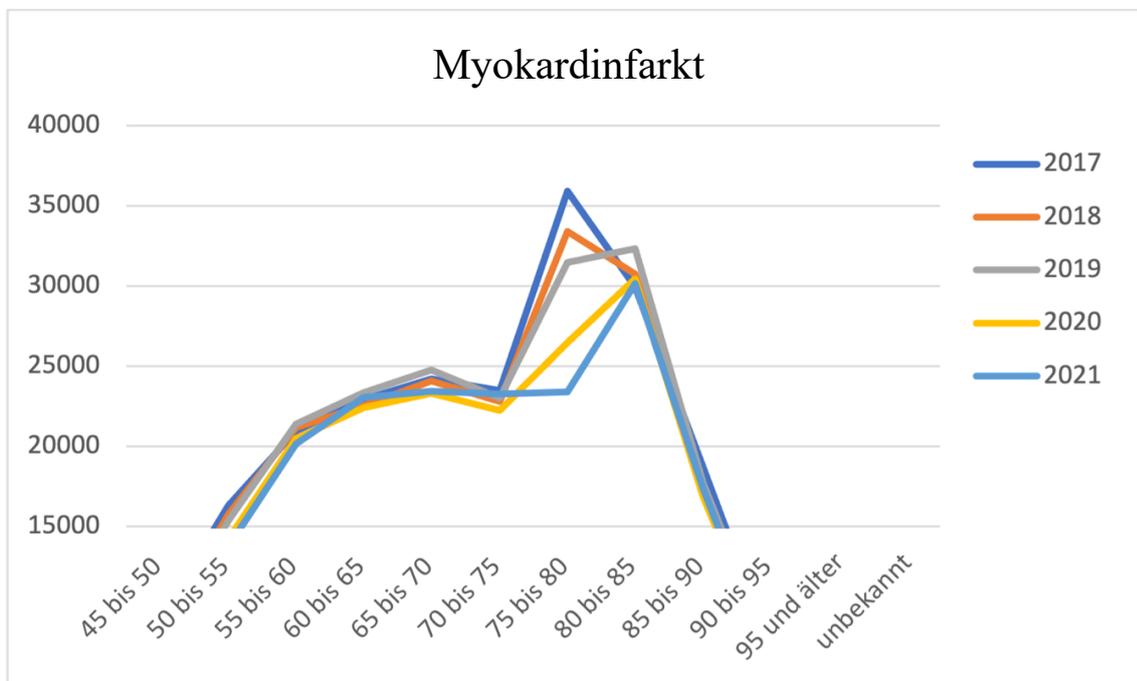
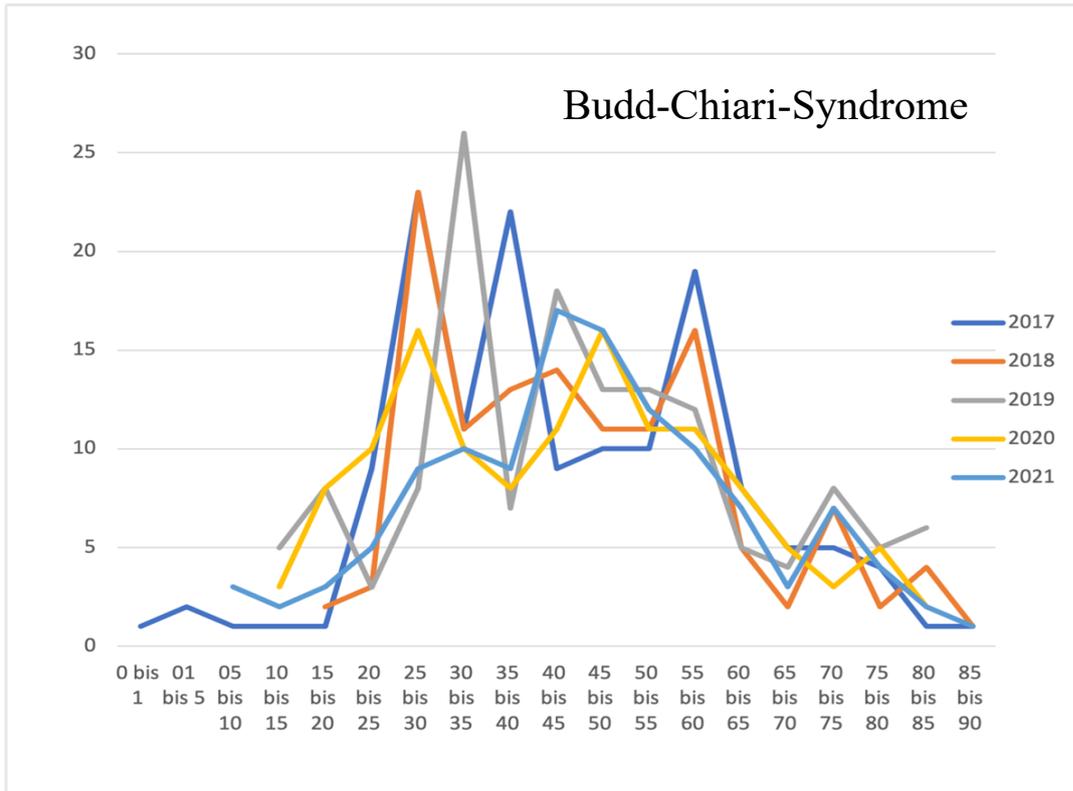
Abb. 10: zeigt die Altersverteilung für einige ausgewählte Krankheiten im Zeitverlauf der fünf Beobachtungsjahre. Hier zeigt sich, dass die Veränderungen der Hospitalisationszahlen nicht homogen über alle Altersgruppe verteilt sind und verschiedene Krankheitsbilder verschiedene Altersgipfel aufweisen.

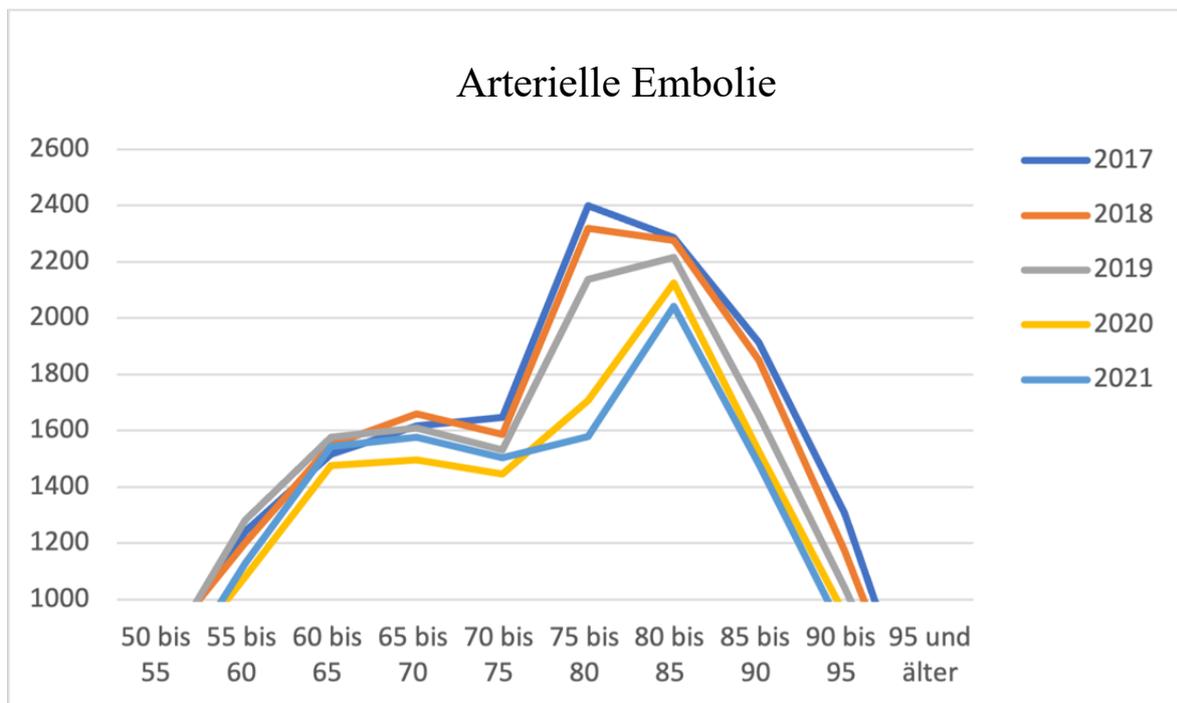
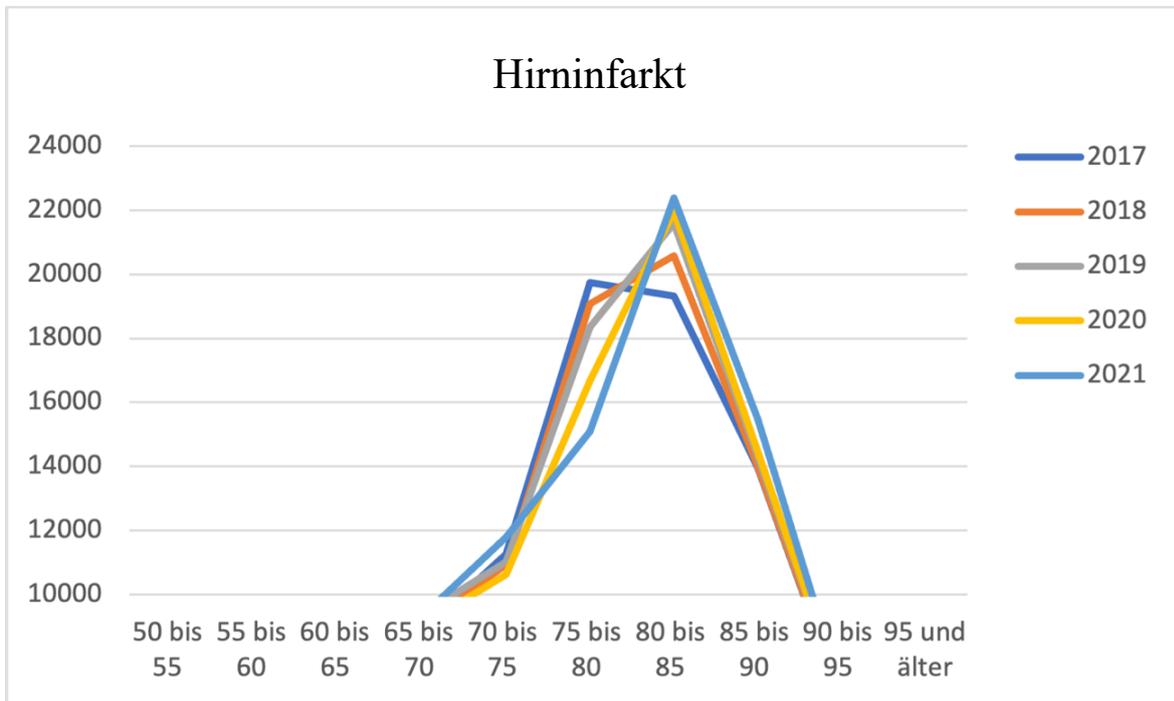
- Der Anstieg der Lungenembolien im Jahr 2021 ist auf einen Anstieg der Lungenembolien in den Altersgruppen von 50 bis 80 Jahren zurückzuführen. Die Altersgruppe der 80- bis 90-Jährigen, die in den Jahren 2017 bis 2019 am stärksten betroffen ist, zeigt keine Zunahme.
- Der Anstieg der Sinusvenenthrombosen erstreckt sich, wie bei Sinusvenenthrombosen üblich, über alle Altersgruppen.
- Der Rückgang der Hospitalisierungsraten für den akuten Myokardinfarkt und die Embolien und Thrombosen der Extremitätenarterien in den Jahren 2020 und 2021 ist dagegen vor allem auf einen Rückgang in den Altersgruppen zwischen 70 und 85 Jahren zurückzuführen.

Abb. 10: Dargestellt ist die Altersverteilung für einige ausgewählte Krankheiten im Zeitverlauf der fünf Beobachtungsjahre.









5 DISKUSSION

Die vorgestellte Analyse auf Basis der deutschen DRG-Statistik zeigt, dass die COVID-19 Pandemie in den Jahren 2020 und 2021 unterschiedliche Auswirkungen auf einzelne venöse und arterielle Erkrankungen hatte und sich nicht auf alle Erkrankungen und alle Altersgruppen in gleicher Weise auswirkte.

Das SARS-CoV-2-Virus befällt in erster Linie die Lunge. Es wirkt sowohl direkt durch das SARS-CoV-2-Virus, als auch indirekt als Folge eines systemischen, entzündlichen Zytokinsturms auf das Herz-Kreislauf-System. Dieser Zytokinsturm wird durch die Rekrutierung entzündlicher Leukozyten am Endothel mit Gewebeschädigung und Freisetzung von Zytokinen vermittelt. Dieser Zytokinsturm ist die Hauptursache des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), der disseminierten intravaskulären Gerinnung und der kardiovaskulären Komplikationen bei COVID-19 (Evans et al., 2020). Darüber hinaus wurden kurz nach Beginn eines weltweiten Impfprogramms durch Impfstoffe ausgelöste thrombotische Komplikationen im Zusammenhang mit der Verwendung der adenoviralen Vektorimpfstoffe ChAdOx1 nCoV-19 von AstraZeneca und Ad26.COV2.S von Johnson und Johnson/Janssen bekannt. In diesen Fällen wurde das Auftreten von thrombotischen Ereignissen an ungewöhnlichen Stellen - überwiegend im venösen Gefäßsystem - in Verbindung mit einer gleichzeitigen Thrombozytopenie beobachtet (Guetl et al., 2022).

Auch wenn die öffentliche Diskussion in den Medien sich vornehmlich um den Zusammenhang von COVID-19 und Lungenembolie oder Sinusvenenthrombose gedreht hat, gibt es in der medizinischen Literatur auch zu den anderen, von uns untersuchten, Krankheitsbildern Daten. In einem systematischen Review aus dem Jahre 2023 wird der Zusammenhang zwischen COVID-19 und Portalvenenthrombose berichtet (El-Hady et al., 2023). So war die Inzidenz von Portalvenenthrombosen nach COVID-19 deutlich höher als in den entsprechenden Kontrollkohorten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es einen möglichen Zusammenhang gibt und Kliniker sich dessen bewusst sein sollten, wenn sie COVID-19 Patienten mit abdominalen Beschwerden behandeln.

Zum Budd-Chiari Syndrom und COVID-19 gibt es in der medizinischen Datenbank Pubmed aktuell 13 Publikationen. Es sind aber nur Einzelfallbeobachtungen, eine Aussage über einen kausalen Zusammenhang lassen dies Beobachtungen nicht zu (Sawaqed et al., 2023). Für den embolischen Schlaganfall wurde aus Deutschland 2020 der Fall eines 39-jähriger Mannes berichtet, der 11 Tage nach Atemwegsinfektion mit positivem Test auf COVID-19 durch einen

Schlaganfall symptomatisch wurde. Eine kardiale Emboliequelle, ein offenes Foramen ovale und eine tiefe Venenthrombose wurde als Emboliequelle ausgeschlossen und die mit der SARS-CoV-2-Infektion verbundene Aktivierung des Gerinnungssystems als Ursache diskutiert (Weidauer und Tafreshi, 2020). Auch wenn ein embolischer Schlaganfall bei COVID-19 Patienten selten ist, sind die Schlaganfälle in den meistens Fälle bei diesen Patienten, embolisch. Eine iranische Arbeitsgruppe beschreibt bei 1188 konsekutiven hospitalisierten Patienten mit COVID-19 der Isfahan University of Medical Sciences sieben Schlaganfälle. Alle ischämischen Schlaganfälle waren entweder kardioembolische Schlaganfälle (60%) oder embolische Schlaganfälle unbestimmter Ursache (40%) (Tajmirrahi et al., 2023). Eine andere Arbeitsgruppe kommt zu dem Schluss, dass im Falle eine COVID-19 Erkrankung ein Schlaganfall vorwiegend Männer betrifft und überwiegend embolischer Genese ist (Finsterer et al., 2022).

Die Ereignisraten für eine akute arterielle Ischämie bei Patienten, die wegen COVID-19 hospitalisiert wurden, sind vergleichbar mit denen von hospitalisierten Patienten mit Influenza oder mit nicht-COVID-Viruspneumonien. Zu diesem Ergebnis kommt eine Analyse von in MEDLINE publizierten Arbeiten im Zeitraum von Februar 2020 bis Februar 2022 (Candeloro und Schulman, 2023).

Im Gegensatz zu diesen zitierten Arbeiten, die sich überwiegend auf einzelne Krankheitsbilder konzentriert haben, analysiert die vorgelegte Arbeit die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Hospitalisierungsraten für verschiedene venöse und arterielle Erkrankungen während der ersten zwei Jahre der Pandemie für ein gesamtes Land. Bei der Interpretation dieser Zahlen müssen mehrere Effekte berücksichtigt werden:

- Die Zahl der von COVID-19 betroffenen Menschen lag im Jahr 2021 mit 7,2 Millionen deutlich höher als die 1,8 Millionen im Jahr 2020. Daher ist davon auszugehen, dass die absoluten Hospitalisierungsraten von COVID-19 assoziierten Krankheiten im Jahr 2021 höher sein werden (<https://experience.arcgis.com>).

- Die Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Bei weniger schweren Erkrankungen kann ein Krankenhausaufenthalt eher umgangen werden als bei schweren, potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen. Daher könnte eine einfache Schätzung der theoretisch hospitalisierten Patienten durch Addition von 13,8% bzw. 14,6% diese Zahlen überbewerten.
- Die öffentlichen Medien haben über bestimmte Krankheiten mit unterschiedlicher Intensität berichtet. So wurde im Jahr 2020 mehr über den Zusammenhang zwischen COVID-19 und Lungenembolien berichtet, im Jahr 2021 lag das Interesse insbesondere auf den Sinusvenenthrombosen. Dies könnte dazu geführt haben, dass sich das Bewusstsein für diese Krankheiten sowohl in der Öffentlichkeit, als auch bei den Ärzten geändert hat, was zu einer häufigeren Diagnose dieser Krankheiten führte.
- Im Jahr 2021 wurde zum ersten Mal eine Impfung angeboten. Daher könnten sich die durch die Impfung verursachten Auswirkungen erst im Jahr 2021 auf die Hospitalisierungsraten auswirken. Den Einfluss von Impfung und der COVID-19 Erkrankung selber auf die Hospitalisationsraten können wir daher nicht trennen.
- Bestimmte Altersgruppen wurden in unterschiedlicher Reihenfolge und Intensität geimpft. Dies könnte sich auf die Hospitalisierungsraten der verschiedenen Altersgruppen auswirken. Zum einen waren diese Altersgruppen durch die Impfung stärker vor schweren Verläufen geschützt. Zum andere könnten Impfung-assoziierte Krankheitserscheinungen abhängig von der Reihenfolge und Intensität der Impfung in diesen Altersgruppen verstärkt auftreten.

Ein akuter Myokardinfarkt, ein embolischer Schlaganfall und ein akuter arterieller Verschluss sind schwerwiegende Krankheiten, weil sie lebensbedrohlich sind und ein hohes Risiko für Behinderungen und Amputationen bergen. Vor diesem Hintergrund ist es auffällig, dass die Hospitalisierungsraten in den Jahren 2020 und 2021 nur für den akuten Myokardinfarkt und den akuten arteriellen Verschluss, nicht aber für den embolischen Schlaganfall zurückgingen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass es sich beim embolischen Schlaganfall zwar um einen arteriellen Verschluss handelt, der Ursprung der Embolie jedoch venöser Natur sein könnte. Ähnlich wie beim embolischen Schlaganfall, blieb die Zahl der Krankenhausaufenthalte für Lungenembolien und Sinusvenenthrombosen trotz eines Rückgangs der Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte im Jahr 2020 unverändert und stieg im Jahr 2021 für diese drei Erkrankungen sogar überproportional an. Obwohl im Jahr 2021 viel mehr Menschen von COVID-19 betroffen waren, war für die arteriellen Erkrankungen akuter Myokardinfarkt und akuter arterieller Verschluss im Jahr 2021 kein solcher Anstieg zu verzeichnen. Somit könnte der Anstieg der Krankenhausaufenthaltsraten für Lungenembolien, Sinusvenenthrombosen und embolische Schlaganfälle im Jahr 2021 zum Teil auf die höhere Zahl der COVID-19 Infektionen sowie auf die Einführung der Impfung zurückzuführen sein. Andererseits hatten die höhere Zahl der COVID-19 Infektionen und die Einführung der Impfung offensichtlich keinen Einfluss auf die Krankenhauseinweisungen für akute Myokardinfarkte, akute arterielle Verschlüsse, Portalvenenthrombosen und das Budd-Chiari Syndrom. Warum einzelne Gefäßabschnitte häufiger befallen waren als andere, kann die vorgelegte Analyse nicht beantworten. Es bleibt auch offen, ob es sich hierbei um direkte Effekte des SARS-CoV-2-Virus auf unterschiedlich empfängliche Endothelabschnitte handelt oder um vorbestehende zusätzliche Risikofaktoren oder Unterschiede im Krankheitsverlauf.

Ein weiteres interessantes Ergebnis ist, dass die Veränderungen bei den Hospitalisierungsraten von den Veränderungen in bestimmten Altersgruppen dominiert wurden. Besonders deutlich wird dies beim Myokardinfarkt und akuter arterieller Ischämie, wo sich der Rückgang der Krankenhauseinweisungen auf Fälle im Alter von 70 bis 85 Jahren konzentriert, während bei Lungenembolien und Sinusvenenthrombosen jüngere Altersgruppen zum Anstieg der Krankenhauseinweisungen beitragen. Dies ist in der Literatur bisher so nicht beschrieben worden, und es ist unklar, welcher Anteil dieser Alterseffekte auf die COVID-19 Erkrankung selber, und welcher Anteil auf Isolierungsstrategien und Impfkampagnen zurückzuführen ist.

5.1 Stärken und Limitationen

Eine große Stärke dieser Studie ist der große Datensatz, der praktisch alle deutschen Krankenhäuser umfasst. Dies ermöglicht einen einzigartigen Blick auf die Auswirkungen von COVID-19 auf die Hospitalisierungsraten. Darüber hinaus gibt es unseres Wissens nach derzeit keine andere Publikation, die sich mit diesem Thema aus bevölkerungsbezogener Sicht in Deutschland befasst.

Es gibt Faktoren, die unsere Ergebnisse einschränken. Erstens erlaubte unser Studiendesign keine Kontrolle von Risikofaktoren wie z. B. Adipositas, Lebensstil oder andere Infektionskrankheiten, die die Ergebnisse beeinträchtigen können. Zweitens liegt die gemeldete Hauptdiagnose im Ermessen des Arztes und hat einen starken Einfluss auf die Kostenerstattung im deutschen DRG-System. Auch über die Qualität der Kodierung liegen uns keine Informationen vor. Drittens muss darauf hingewiesen werden, dass die Analyse auf Fällen und nicht auf einzelnen Patienten basiert. Folglich kann ein Patient mehrfach in der Statistik auftauchen, wenn er innerhalb eines Jahres zu verschiedenen Zeitpunkten wiederkehrende Ereignisse hatte. Viertens können wir die Effekte keinem bestimmten Impfstoffen zuordnen, da uns die erforderlichen Informationen fehlen. Fünftens müssen beim Vergleich der vorgelegten Daten mit anderen Studien die Unterschiede in den Studienpopulationen, sowie die Unsicherheit bezüglich der einbezogenen Diagnosen berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere bundesweite Analyse der Krankenhausaufenthaltsraten zwar nur beschreibend ist, aber einen interessanten Einblick in die globalen Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf verschiedene venöse und arterielle Erkrankungen in den Jahren 2020 und 2021 bietet. Es bleibt unklar, warum verschiedene Venen- und Arterienerkrankungen und bestimmte Altersgruppen unterschiedlich von der systemischen Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus betroffen waren. Um dies zu klären, sind weitere spezifische Analysen erforderlich. So wäre es wichtig zu wissen, ob die Fähigkeit von SARS-CoV-2 über das Angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE-2) in Endothelzellen einzudringen von Mensch zu Mensch und von Gefäßsegment zu Gefäßsegment verschieden ist. Außerdem können bestimmte Effekte nur nach Adjustierung für die Dynamik der Isolationsmaßnahmen und Impfkampagnen bewertet werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzungen: Wir verglichen die Hospitalisierungsraten für thrombotische venöse und arterielle Erkrankungen in den Jahren 2020 und 2021 der COVID-19 Pandemie mit dem 3-Jahres-Zeitraum von 2017 bis 2019 davor.

Patienten und Methoden: Listen von Krankenhausaufenthalten mit den Hauptdiagnosen Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Sinusvenenthrombose und Pfortaderthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Myokardinfarkt, embolischer Schlaganfall und akute periphere Embolie und Thrombose wurden vom Statistischen Bundesamt in Deutschland bereitgestellt.

Ergebnisse: Die Zahl der Krankenhauseinweisungen war vor der COVID-19 Pandemie für Lungenembolie, Pfortaderthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Myokardinfarkt und embolischer Schlaganfall ziemlich konstant; die für tiefe Venenthrombose und akute periphere Embolie und Thrombose waren tendenziell rückläufig, und die für Sinusvenenthrombose war tendenziell steigend. Im Jahr 2020 war die absolute Zahl aller Krankenhausaufenthalte um 13,8% niedriger als im Durchschnitt der Jahre 2017 bis 2019. Entgegen diesem Trend lagen die Hospitalisierungsfälle für Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom und embolischer Schlaganfall innerhalb des 95%-Konfidenzintervall (KI) der drei Jahre vor COVID-19, und sie waren niedriger für Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Pfortaderthrombose, Myokardinfarkt, akute periphere Embolie und Thrombose. Im Jahr 2021 war die absolute Zahl aller Krankenhausaufenthalte um 14,6% niedriger. Entgegen diesem Trend lag die absolute Zahl der Krankenhauseinweisungen für Lungenembolie, Sinusvenenthrombose und embolischer Schlaganfall über der oberen Grenze des 95%-KI der drei Jahre vor COVID-19. Der Anstieg der Lungenembolie im Jahr 2021 betraf die Altersgruppe der 50- bis 80-Jährigen, der Rückgang bei Myokardinfarkt und akute periphere Embolie und Thrombose die Altersgruppe der 70- und 85-Jährigen. Der Anstieg der Sinusvenenthrombose betraf alle Altersgruppen.

Schlussfolgerung: Die Analyse zeigt, dass die COVID-19 Pandemie nicht alle venösen und arteriellen Erkrankungen gleichermaßen betrifft.

Summary

Objectives: We compared hospitalization rates for thrombotic venous and arterial diseases in 2020 and 2021 of the COVID-19 pandemic with the 3-year period from 2017 to 2019 before.

Patients and Methods: Lists of hospitalizations with principal diagnoses of pulmonary embolism, deep vein, sinus vein and portal vein thrombosis, Budd-Chiari-Syndrome, myocardial infarction, embolic stroke, acute peripheral embolism and thrombosis were provided by the Federal Statistical Office in Germany.

Results: The number of hospitalizations was fairly constant before the COVID-19 pandemic for pulmonary embolism, deep vein thrombosis, Budd-Chiari-Syndrome, myocardial infarction, and embolic stroke; those for deep vein thrombosis and acute peripheral embolism and thrombosis were trending downward; those for sinus vein thrombosis were trending upward. In 2020, absolute numbers of all hospitalizations were 13.8% lower than the average from 2017 to 2019. Contrary to this trend, hospitalized cases for sinus vein thrombosis, Budd-Chiari-Syndrome, and embolic stroke were within the 95%-confidence interval (CI) of the 3 years before COVID-19. They were lower for pulmonary embolism, deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, myocardial infarction, acute peripheral embolism and thrombosis. In 2021, absolute number of all hospitalizations were 14.6% lower. Contrary to this trend, the absolute numbers of hospitalizations for pulmonary embolism, sinus vein thrombosis, and embolic stroke was above the upper limit of the 95%-CI of the 3 years before COVID-19.

The increase in pulmonary embolism in 2021 occurred in the 50- to 80-year age group, and the decrease in myocardial infarction, acute peripheral embolism and thrombosis in the 70- and 85-year age group. The increase in sinus vein thrombosis affected all age groups.

CONCLUSION: The analysis shows that the COVID-19 pandemic does not affect all venous and arterial diseases equally.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., McTaggart, R. A., Torbey, M. T., Kim-Tenser, M., Leslie-Mazwi, T., Sarraj, A., Kasner, S. E., Ansari, S. A., Yeatts, S. D., Hamilton, S., Mlynash, M., Heit, J. J., Zaharchuk, G., Kim, S., Carrozzella, J., Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators (2018). Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England journal of medicine*, 378(8), 708–718.
2. Agrawal, K., Burger, K., Rothrock, J. F. (2016). Cerebral Sinus Thrombosis. *Headache*, 56(8), 1380–1389.
3. Behrouzi, R., Punter, M. (2018). Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Clinical medicine (London, England)*, 18(1), 75–79.
4. Berge, E., Cohen, G., Lindley, R. I., Sandercock, P., Wardlaw, J. M., Sandset, E. C., Whiteley, W. (2015). Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment During the First 24 Hours Among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 46(12), 3362–3369.
5. Bilotta, C., Perrone, G., Adelfio, V., Spatola, G. F., Uzzo, M. L., Argo, A., Zerbo, S. (2021). COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Frontiers in immunology*, 12, 729251.
6. Bompard, F., Monnier, H., Saab, I., Tordjman, M., Abdoul, H., Fournier, L., Sanchez, O., Lorut, C., Chassagnon, G., und Revel, M. P. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *The European respiratory journal*, 56(1), 2001365.
7. Brieger, D., Eagle, K. A., Goodman, S. G., Steg, P. G., Budaj, A., White, K., Montalescot, G., GRACE Investigators (2004). Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*, 126(2), 461–469.
8. Calina, D., Docea, A. O., Petrakis, D., Egorov, A. M., Ishmukhametov, A. A., Gabibov, A. G., Shtilman, M. I., Kostoff, R., Carvalho, F., Vinceti, M., Spandidos, D. A., Tsatsakis, A. (2020). Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *International journal of molecular medicine*, 46(1), 3–16.

9. Candeloro, M., Schulman, S. (2023). Arterial Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: A Short Review and Meta-Analysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 49(1), 47–54.
10. Canto, J. G., Fincher, C., Kiefe, C. I., Allison, J. J., Li, Q., Funkhouser, E., Centor, R. M., Selker, H. P., Weissman, N. W. (2002). Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*, 90(3), 248–253.
11. Chan, J. F., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C., Poon, R. W., Tsoi, H. W., Lo, S. K., Chan, K. H., Poon, V. K., Chan, W. M., Ip, J. D., Cai, J. P., Cheng, V. C., Chen, H., Hui, C. K., Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 514–523.
12. Cines, D. B., Bussel, J. B. (2021). SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*, 384(23), 2254–2256.
13. Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., Roffi, M., Rutten, F.H., Sibbing, D., Siontis, G.C.M., ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*, 42(14), 1289–1367.
14. Cuker, A., Tseng, E. K., Nieuwlaat, R., Angchaisuksiri, P., Blair, C., Dane, K., Davila, J., DeSancho, M. T., Diuguid, D., Griffin, D. O., Kahn, S. R., Klok, F. A., Lee, A. I., Neumann, I., Pai, A., Pai, M., Righini, M., Sanfilippo, K. M., Siegal, D., Skara, M., Touri, K., Akl, E. A., Bou Akl, I., Boulos, M., Brignardello-Petersen, R., Charide, R., Chan, M., Dearness, K., Darzi, A. J., Kolb, P., Colunga-Lozano, L. E., Mansour, R., Morgano, G. P., Morsi, R. Z., Noori, A., Piggott, T., Qiu, Y., Roldan, Y., Schünemann, F., Stevens, A., Solo, K., Ventresca, M., Wiercioch, W., Mustafa, R. A., Schünemann, H. J. (2021). American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood advances*, 5(3), 872–888.
15. Creager, M. A., Kaufman, J. A., Conte, M. S. (2012). Clinical practice. Acute limb ischemia. *The New England journal of medicine*, 366(23), 2198–2206.

16. Dakay, K., Cooper, J., Bloomfield, J., Overby, P., Mayer, S. A., Nuoman, R., Sahni, R., Gulko, E., Kaur, G., Santarelli, J., Gandhi, C. D., Al-Mufti, F. (2021). Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 30(1), 105434.
17. De Gottardi, A., Trebicka, J., Klinger, C., Plessier, A., Seijo, S., Terziroli, B., Magenta, L., Semela, D., Buscarini, E., Langlet, P., Görtzen, J., Puente, A., Müllhaupt, B., Navascuès, C., Nery, F., Deltenre, P., Turon, F., Engelmann, C., Arya, R., Caca, K., Peck-Radosavljevic, M., Leebeek, F.W.G., Valla, D., Garcia-Pagan, J.C., VALDIG Investigators (2017). Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(5), 694–699.
18. De Rosa, S., Spaccarotella, C., Basso, C., Calabrò, M. P., Curcio, A., Filardi, P. P., Mancone, M., Mercuro, G., Muscoli, S., Nodari, S., Pedrinelli, R., Sinagra, G., Indolfi, C., Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group (2020). Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *European heart journal*, 41(22), 2083–2088.
19. Eckstein, H.H., Heider, P., Wolf, O. Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen: Schlaganfallprophylaxe auf höchstem Evidenzniveau. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A-2753 / B-2321 / C-2227.
20. El-Hady, H. A., Mahmoud Abd-Elwahab, E. S., Mostafa-Hedeab, G., Shawky Elfarargy, M. (2023). Portal vein thrombosis in patients with COVID-19: A systematic review. *Asian journal of surgery*, 46(8), 3017–3026.
21. ESC-Pocket Guideline Therapie des akuten Herzinfarkts bei Patienten mit ST-Strecken Hebung (STEMI). Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Online-Publikation. Abrufdatum 08.2023.
22. Evans, P. C., Rainger, G. E., Mason, J. C., Guzik, T. J., Osto, E., Stamataki, Z., Neil, D., Hofer, I. E., Fragiadaki, M., Waltenberger, J., Weber, C., Bochaton-Piallat, M. L., und Bäck, M. (2020). Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovascular research*, 116(14), 2177–2184.
23. Finsterer, J., Scorza, F. A., Scorza, C. A., Fiorini, A. C. (2022). Ischemic stroke in 455 COVID-19 patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 77, 100012.

24. Geersing, G. J., Zuithoff, N. P., Kearon, C., Anderson, D. R., Ten Cate-Hoek, A. J., Elf, J. L., Bates, S. M., Hoes, A. W., Kraaijenhagen, R. A., Oudega, R., Schutgens, R. E., Stevens, S. M., Woller, S. C., Wells, P. S., Moons, K. G. (2014). Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1340.
25. Gilliland, C., Shah, J., Martin, J. G., Miller, M. J., Jr (2017). Acute Limb Ischemia. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 20(4), 274–280.
26. Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T. E., Weisser, K., Kyrle, P. A., Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*, 384(22), 2092–2101.
27. Guetl, K., Raggam, R. B., Gary, T. (2022). Thrombotic Complications after COVID-19 Vaccination: Diagnosis and Treatment Options. *Biomedicines*, 10(6), 1246.
28. He, F., Deng, Y., Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of medical virology*, 92(7), 719–725.
29. Hernández, A. F., Calina, D., Poulas, K., Docea, A. O., Tsatsakis, A. M. (2021). Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned?. *Toxicology reports*, 8, 871–879.
30. Hitawala, A. A., Gupta, V. (2023). Budd-Chiari Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
31. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.
32. Hui, D. S., I Azhar, E., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., Ippolito, G., Mchugh, T. D., Memish, Z. A., Drosten, C., Zumla, A., Petersen, E. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 91, 264–266.
33. Idiculla, P. S., Gurala, D., Palanisamy, M., Vijayakumar, R., Dhandapani, S., Nagarajan, E. (2020). Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *European neurology*, 83(4), 369–379.

34. Intagliata, N. M., Caldwell, S. H., Tripodi, A. (2019). Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*, 156(6), 1582–1599.e1.
35. Keller, K., Schmitt, V. H., Hobohm, L. M. A., Brochhausen, C., Münzel, T., Espinola-Klein, C. (2022). Temporal Trends in Patients with Peripheral Artery Disease Influenced by COVID-19 Pandemic. *Journal of clinical medicine*, 11(21), 6433.
36. Klok, F. A., Kruij, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145–147.
37. Limone, B. L., Hernandez, A. V., Michalak, D., Bookhart, B. K., Coleman, C. I. (2013). Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thrombosis research*, 132(4), 420–426.
38. Loffredo, L., Pastori, D., Farcomeni, A., Violi, F. (2017). Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 480–487.e1.
39. Lucassen, W., Geersing, G. J., Erkens, P. M., Reitsma, J. B., Moons, K. G., Büller, H., van Weert, H. C. (2011). Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 155(7), 448–460.
40. Mancuso A. (2015). An update on the management of Budd-Chiari syndrome: the issues of timing and choice of treatment. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 27(3), 200–203.
41. Margini, C., Berzigotti, A. (2017). Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 49(2), 113–120.
42. McNally, M. M., und Univers, J. (2018). Acute Limb Ischemia. *The Surgical clinics of North America*, 98(5), 1081–1096.
43. Mefford, M. T., An, J., Gupta, N., Harrison, T. N., Jacobsen, S. J., Lee, M. S., Muntner, P., Nkonde-Price, C., Qian, L., Reynolds, K. (2021). Rates of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *The Permanente journal*, 25, 21.074.
44. McArthur, L., Sakthivel, D., Ataide, R., Chan, F., Richards, J. S., Narh, C. A. (2020). Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(2), 625–638.

45. McFadyen, J. D., Stevens, H., Peter, K. (2020). The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circulation research*, 127(4), 571–587.
46. Miesbach, W., Makris, M. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620938149.
47. Modin, D., Claggett, B., Sindet-Pedersen, C., Lassen, M. C. H., Skaarup, K. G., Jensen, J. U. S., Fralick, M., Schou, M., Lamberts, M., Gerds, T., Fosbøl, E. L., Phelps, M., Kragholm, K. H., Andersen, M. P., Køber, L., Torp-Pedersen, C., Solomon, S. D., Gislason, G., Biering-Sørensen, T. (2020). Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 142(21), 2080–2082.
48. Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., Yavagal, D. R., Ribo, M., Cognard, C., Hanel, R. A., Sila, C. A., Hassan, A. E., Millan, M., Levy, E. I., Mitchell, P., Chen, M., English, J. D., Shah, Q. A., Silver, F. L., Pereira, V. M., Mehta, B.P., Baxter, B.W., Abraham, M.G., Cardona, P., Veznedaroglu, E., Hellinger, F.R., Feng, L., Kirmani, J.F., Lopes, D.K., Jankowitz, B.T., Frankel, M.R., Costalat, V., Vora, N.A., Yoo, A.J., Malik, A.M., Furlan, A.J., Rubiera, M., Aghaebrahim, A., Olivot, J.M., Tekle, W.G., Shields, R., Graves, T., Lewis, R.J., Smith, W.S., Liebeskind, D.S., Saver, J.L., Jovin, T.G.; DAWN Trial Investigators (2018). Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine*, 378(1), 11–21.
49. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., TASC II Working Group (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*, 45 Suppl S, S5–S67.
50. Patel, P., Braun, C., Patel, P., Bhatt, M., Begum, H., Wiercioch, W., Varghese, J., Wooldridge, D., Alturkmani, H. J., Thomas, M., Baig, M., Bahaj, W., Khatib, R., Kehar, R., Ponnappureddy, R., Sethi, A., Mustafa, A., Lim, W., Le Gal, G., Bates, S. M., Lang, E., Righini, M., Husainat, N.M., Kalot, M.A., Al Jabiri, Y.N., Nieuwlaat, R., Schünemann, H.J., Mustafa, R. A. (2020). Diagnosis of deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood advances*, 4(11), 2516–2522.
51. Patel, Y. A., Muir, A. J. (2016). Evaluation of New-Onset Ascites. *JAMA*, 316(3), 340–341.

52. Pollack, C. V., Schreiber, D., Goldhaber, S. Z., Slattery, D., Fanikos, J., O'Neil, B. J., Thompson, J. R., Hiestand, B., Briese, B. A., Pendleton, R. C., Miller, C. D., Kline, J. A. (2011). Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*, 57(6), 700–706.
53. Poor H. D. (2021). Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*, 160(4), 1471–1480.
54. Pratt GH: Cardiovascular surgery. London: Kimpton, 1954.
55. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S., ESC Scientific Document Group (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 37(3), 267–315.
56. Runyon B. A. (1988). Cardiac ascites: a characterization. *Journal of clinical gastroenterology*, 10(4), 410–412.
57. Rössle, M., Olschewski, M., Siegerstetter, V., Berger, E., Kurz, K., Grandt, D. (2004). The Budd-Chiari syndrome: outcome after treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Surgery*, 135(4), 394–403.
58. Sawaqed, S. S., Urabi, H. M., Al-Thnaibat, M. H., Bani-Hani, A., Mohd, O. B., Mohd, A. B., Ghannam, R. A., Hasan, H., Alabdallat, Y. J., Khaity, A. (2023). Budd-Chiari Syndrome following COVID-19 infection: a case report. *Annals of medicine and surgery* (2012), 85(9), 4570–4574.
59. Schmitz, T., Meisinger, C., Kirchberger, I., Thilo, C., Amann, U., Baumeister, S. E., Linseisen, J. (2021). Impact of COVID-19 pandemic lockdown on myocardial infarction care. *European journal of epidemiology*, 36(6), 619–627.
60. Schulman, S., Sholzberg, M., Spyropoulos, A. C., Zarychanski, R., Resnick, H. E., Bradbury, C. A., Broxmeyer, L., Connors, J. M., Falanga, A., Iba, T., Kaatz, S., Levy, J. H., Middeldorp, S., Minichiello, T., Ramacciotti, E., Samama, C. M., Thachil, J., International Society on Thrombosis and Haemostasis (2022). ISTH guidelines for

- antithrombotic treatment in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 20(10), 2214–2225.
61. Schultz, N. H., Sørvoll, I. H., Michelsen, A. E., Munthe, L. A., Lund-Johansen, F., Ahlen, M. T., Wiedmann, M., Aamodt, A. H., Skattør, T. H., Tjønnfjord, G. E., Holme, P. A. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*, 384(22), 2124–2130.
62. See, I., Su, J. R., Lale, A., Woo, E. J., Guh, A. Y., Shimabukuro, T. T., Streiff, M. B., Rao, A. K., Wheeler, A. P., Beavers, S. F., Durbin, A. P., Edwards, K., Miller, E., Harrington, T. A., Mba-Jonas, A., Nair, N., Nguyen, D. T., Talaat, K. R., Urrutia, V. C., Walker, S. C., Creech, C. B., Clark, T. A., DeStefano, F., Broder, K. R. (2021). US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*, 325(24), 2448–2456.
63. Senzolo, M., Garcia-Tsao, G., García-Pagán, J. C. (2021). Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 75(2), 442–453.
64. Sharifian-Dorche, M., Bahmanyar, M., Sharifian-Dorche, A., Mohammadi, P., Nomovi, M., Mowla, A. (2021). Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 428, 117607.
65. Solomon, M. D., McNulty, E. J., Rana, J. S., Leong, T. K., Lee, C., Sung, S. H., Ambrosy, A. P., Sidney, S., Go, A. S. (2020). The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*, 383(7), 691–693.
66. Spiegel (2020). Erste Corona Fälle in Deutschland. Die unglückliche Reise von Patientin null. <https://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/erster-corona-fall-in-deutschland-die-unglueckliche-reise-von-patientin-0-a-2096d364-dcd8-4ec8-98ca-7a8ca1d63524>
67. Suh, Y. J., Hong, H., Ohana, M., Bompard, F., Revel, M. P., Valle, C., Gervaise, A., Poissy, J., Susen, S., Hékimian, G., Artifoni, M., Periard, D., Contou, D., Delaloye, J., Sanchez, B., Fang, C., Garzillo, G., Robbie, H., Yoon, S. H. (2021). Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 298(2), E70–E80.
68. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. (2023) AWMF. Online-Publikation. Register Nr. 065/002. Abrufdatum 08.2023.

69. Tajmirriahi, M., Masjedi Esfahani, M., Amouaghaei, Z., Mansori, N., Miralaei, P., Lalehzar, S. S., Shirani, P., Saadatnia, M. (2023). Cardioembolic stroke, the most common subtype of stroke in COVID 19: A single center experience from Isfahan, Iran. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 28, 10.
70. Taquet, M., Husain, M., Geddes, J. R., Luciano, S., Harrison, P. J. (2021). Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine*, 39, 101061.
71. Thiele, H., Bauersachs, J., Mehilli, J. H. Möllmann, H., Landmesser, U., Jobs, A. (2021). Kommentar zu den 2020er Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des akuten Koronarsyndroms bei Patienten ohne persistierende ST-Strecken-Hebung. *Kardiologie*, 15, 19–31.
72. Turkstra, F., Karemaker, R., Kuijjer, P. M., Prins, M. H., Büller, H. R. (1999). Is the prevalence of the factor V Leiden mutation in patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis really different? *Thrombosis and haemostasis*, 81(3), 345–348.
73. van Langevelde, K., Flinterman, L. E., van Hylckama Vlieg, A., Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C. (2012). Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*, 120(5), 933–946.
74. Van, D. H., Boesmans, E., Defraigne, J. O. (2018). L'ischémie aiguë des membres inférieurs [Acute limb ischemia]. *Revue médicale de Liege*, 73(5-6), 304–311.
75. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, Magnuson E, Razavi MK, Comerota AJ, Gornik HL, Murphy TP, Lewis L, Duncan JR, Nieters P, Derfler MC, Filion M, Gu CS, Kee S, Schneider J, Saad N, Blinder M, Moll S, Sacks D, Lin J, Rundback J, Garcia M, Razdan R, VanderWoude E, Marques V, Kearon C; ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheterdirected Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2017(377), 2240-2252
76. Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K. W., Scirica, B. M., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., Harrington, R. A., PLATO Investigators, Freij, A., Thorsén, M. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*, 361(11), 1045–1057.

77. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* (London, England), 395(10223), 470–473.
78. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069.
79. Wang, S. Y., Seghieri, C., Vainieri, M., Groene, O. (2022). Changes in Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Heart Failure Hospitalizations During COVID-19 Pandemic in Tuscany-An Interrupted Time Series Study. *International journal of public health*, 67, 1604319.
80. Weaver, F. A., Comerota, A. J., Youngblood, M., Froehlich, J., Hosking, J. D., Papanicolaou, G. (1996). Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. *Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity. Journal of vascular surgery*, 24(4), 513–523.
81. Weidauer, S., Tafreshi, M. (2020). Juvenile Embolic Stroke Complicating COVID-19 Infection. *Deutsches Ärzteblatt international*, 117(29-30), 492.
82. Wells, P. S., Ginsberg, J. S., Anderson, D. R., Kearon, C., Gent, M., Turpie, A. G., Bormanis, J., Weitz, J., Chamberlain, M., Bowie, D., Barnes, D., Hirsh, J. (1998). Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 129(12), 997–1005.
83. Wells, P. S., Hirsh, J., Anderson, D. R., Lensing, A. W., Foster, G., Kearon, C., Weitz, J., D'Ovidio, R., Cogo, A., Prandoni, P. (1995). Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* (London, England), 345(8961), 1326–1330.
84. Wells, P. S., Owen, C., Doucette, S., Fergusson, D., Tran, H. (2006). Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*, 295(2), 199–207.
85. WHO bezeichnet Ausbruch des neuen Coronavirus nun als Pandemie. *aerzteblatt.de*, Mittwoch, 11. März 2020.
86. Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Bredereke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., Sheikhzadeh-Eggers, S., Stang, A., Schmiedel, S., Bokemeyer, C., Addo, M. M., Aepfelbacher, M., Püschel, K., Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and

- Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268–277.
87. Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F. J., Ardissino, D., De Servi, S., Murphy, S. A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C. M., Antman, E. M., und TRITON-TIMI 38 Investigators (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*, 357(20), 2001–2015.
88. World Health Organization (2020). Corona Virus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
89. Zeller, T., Tepe, G. (2009). Treatment of acute limb ischemia with focus on endovascular techniques. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 38(2), 123–133.
90. Zhai, Z., Li, C., Chen, Y., Gerotziapas, G., Zhang, Z., Wan, J., Liu, P., Elalamy, I., Wang, C., Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group (2020). Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thrombosis and haemostasis*, 120(6), 937–948.
91. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733.

8 ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

1. LE: Lungenembolie
2. TVT: Tiefe Venenthrombose
3. SVT: Sinusvenenthrombose
4. PTV: Portalvenenthrombose
5. BCS: Budd-Chiari Syndrom
6. MI: Myokardinfarkt
7. HI: Hirninfarkt
8. nSTEMI: non ST-elevation myocardial infarction
9. STEMI = ST-elevation myocardial infarction
10. pAVK: periphere arterielle und Verschlusskrankheit
11. WHO: Weltgesundheitsorganisation
12. TTS: Thrombosesyndrome mit Thrombozytopenie
13. VITT: vakzininduzierte immunogene thrombotische Thrombozytopenie
14. VIPIT: vakzininduzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie
15. HIT II: Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II
16. CTPA: Computertomografie-Pulmonalisangiografie
17. DOAK oder NOAK: Direkte orale Antikoagulation
18. MRT: Magnetresonanztomographie
19. DAPT: duale Antiplättchentherapie
20. ESUS: embolic stroke unknown sources
21. KI: Konfidenzintervall

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erkrankungsfälle und Todesfälle durch COVID 19 in Deutschland	7
Abbildung 2: Thrombus in der Crosse der Vena saphena magna rechts.	16
Abbildung 3: Beispiel Lungenembolie im CT.	18
Abbildung 4: Beispiel Sinusvenenthrombose im CT.	20
Abbildung 5: Beispiel Nachweis einer partiellen Thrombose der Vena porta.	23
Abbildung 6: Beispiel Budd-Chiari-Syndrom mit Verschluss aller Lebervenen.	26
Abbildung 7: Angiographie des Ramus interventricularis im Rahmen eines akuten Infarktgeschehens mit flussrelevanter Stenose.	29
Abbildung 8: MRT-Thorax mit intrakardialem Thrombus im linken Ventrikel.	31
Abbildung 9: Angiographische Darstellung eine akuten embolischer Verschluss der A. poplitea.	34
Abbildung 10: Altersverteilung für die ausgewählten Krankheiten im Zeitverlauf der fünf Beobachtungsjahre.	43

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifizierung der Infektion mit Covid-19.	8
Tabelle 2: Risikofaktoren für eine Portalvenenthrombose.	22
Tabelle 3: absolute Zahlen der hospitalisierten Fälle.	41

9 DANKSAGUNG

Beginnen möchte ich meine Danksagung mit der Person, ohne deren Hilfe und Engagement diese Arbeit nie möglich gewesen wäre, Herrn Prof. Dr. med. Knut Kröger. Einen besseren Doktorvater hätte ich mir nicht wünschen können. Der trotz der Vielzahl an Positionen, die er bekleidet, stets ein offenes Ohr für mich hatte und immer für Rückfragen bereitstand. Es war eine große Freude, mit ihm zusammenzuarbeiten.

An meinen Chef der Klinik für Thoraxchirurgie, Herr Dr. Martin Hohls. Danke für die Geduld, und Verständnis bezüglich der Zeit für die Doktorarbeit, ohne seiner, Unterstützung hätte ich nicht alle Anforderungen der Universität erfüllen können.

Zu guter Letzt dürfen die wichtigsten Säulen in meinem Leben, nämlich meine Familie, meine Eltern und Geschwister und mein Lebenspartner nicht fehlen.

10 LEBENSLAUF

"Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten."