

**Diplomarbeit**

**Signifikanter Anstieg der Amputations-Rate der unteren  
Extremitäten bei zugrunde liegender Gefäßerkrankung im  
Rahmen des COVID-19 Lockdowns.  
Eine retrospektive Datenauswertung**

eingereicht von

**Clara Magdalena Paleczek**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin, Abteilung Angiologie**

unter der Anleitung von

Ass-Dr.<sup>in</sup> med. Viktoria Muster

ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. Marianne Brodmann

Graz, 03.03.2022

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 03.03.2022*

*Clara Magdalena Paleczek eh.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungen .....</b>	<b>6</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>9</b>
<b>1 Grundlagen .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Atherosklerose .....</b>	<b>11</b>
1.1.1 Definition .....	11
1.1.2 Epidemiologie.....	11
1.1.3 Ätiologie.....	12
1.1.3.1 Risikofaktoren 1.Ordnung.....	12
1.1.3.2 Risikofaktoren 2.Ordnung.....	14
1.1.4 Pathogenese .....	14
1.1.4.1 Initiale Phase.....	14
1.1.4.2 Inflammatorische Phase .....	15
1.1.4.3 Bildung von Schaumzellen .....	15
1.1.4.4 Bildung fibröser Plaques .....	16
1.1.4.5 Entstehung der komplexen Läsion .....	16
1.1.5 Pathomorphologie .....	16
1.1.5.1 Lipidflecken .....	17
1.1.5.2 Atherosklerotische Plaques.....	17
1.1.5.3 Komplizierte atherosklerotische Läsion .....	17
1.1.6 Folgen der Atherosklerose .....	18
<b>1.2 periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....</b>	<b>19</b>
1.2.1 Definition .....	19
1.2.2 Epidemiologie.....	19
1.2.3 Ätiologie.....	20
1.2.4 Pathogenese .....	20
1.2.5 Lokalisation .....	20
1.2.6 Stadieneinteilung.....	21

1.2.7	Symptome / Klinik.....	22
1.2.7.1	Kritische Extremitätenischämie .....	23
1.2.7.2	Diabetisches Fußsyndrom.....	24
1.2.8	Diagnostik.....	25
1.2.8.1	Basisdiagnostik .....	25
1.2.8.2	ABI in Ruhe .....	25
1.2.8.3	ABI nach Belastung.....	27
1.2.8.4	Gehtest.....	27
1.2.8.5	Bildgebende Verfahren.....	27
1.2.8.5.1	Farbcodierte Duplexsonographie (FCDS).....	27
1.2.8.5.2	Computertomographische Angiographie (CT-A).....	28
1.2.8.5.3	Magnetresonanz-Angiographie (MR-A) .....	29
1.2.8.5.4	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) .....	29
1.2.9	Therapie .....	30
1.2.9.1	Therapieziele.....	30
1.2.9.2	Kausale Therapie .....	30
1.2.9.3	Symptomatische Therapie.....	30
1.2.9.3.1	Konservative Therapie.....	31
1.2.9.3.2	Arterielle Revaskularisation .....	32
1.2.9.4	Ultima Ratio: Amputation.....	34
1.2.10	Verlauf und Prognose .....	35
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>36</b>
<b>3</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>36</b>
3.1	<i>Statistische Auswertung.....</i>	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
4.1	<i>Beschreibung der Studienpopulation .....</i>	38
4.2	<i>Altersverteilung .....</i>	39
4.3	<i>Risikofaktoren .....</i>	40
4.4	<i>Amputation.....</i>	42
4.5	<i>Geschlechtervergleich.....</i>	44

4.6	<i>1-Jahres-Mortalität</i> .....	44
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>45</b>
5.1	<i>Allgemeine Bemerkungen</i> .....	45
5.2	<i>Diabetes und pAVK</i> .....	45
5.3	<i>Folgen einer Major-Amputation</i> .....	46
5.4	<i>Mortalität</i> .....	49
5.5	<i>Lockdown als Ursache</i> .....	50
5.6	<i>Zusammenfassung</i> .....	52
5.7	<i>Limitationen der Studie</i> .....	52
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>53</b>

## Abkürzungen

A.	Arteria
ABI	Ankle-brachial-Index; Knöchel-Arm-Index
AGE	advanced glycosylation endproducts
ApoB-Rezeptor	Apolipoprotein-B-Rezeptor
art. Hypertonie	arterielle Hypertonie
ceMR-A	contrast-enhanced Magnetresonanz-Angiographie
CI	Claudicatio Intermittens
CLI	critical limb ischemia
CRP	C-reaktives Protein
CT-A	computertomographische Angiographie
DFS	diabetisches Fußsyndrom
DFU	diabetische Fußulzeration
DM	Diabetes mellitus
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
FCDS	farbcodierte Duplexsonographie
HDL	high-density lipoprotein
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
mo-LDL	minimal-oxidiertes LDL
MR-A	Magnetresonanzangiographie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TG	Triglyzeride

# **Zusammenfassung**

## **Einführung**

Die COVID-19-Pandemie stellt unsere Gesellschaft seit ihrem Ausbruch vor große Herausforderungen. Mit dem ersten in Österreich ausgerufenen Lockdown im Frühjahr 2020 gingen eine Reihe von strikten Maßnahmen und Beschränkungen einher, um die Ansteckungsrate zu minimieren und das Gesundheitssystem zu entlasten. Durch verschiedene Faktoren, wie der generellen Angst vor COVID-19, aber auch der eingeschränkten Möglichkeit medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, waren vor allem Menschen mit chronischen Erkrankungen sehr zurückhaltend das Krankenhaus aufzusuchen.

Auch PatientInnen mit vaskulärer Grunderkrankung suchten Gesundheitseinrichtungen häufig erst mit einer massiven Befundverschlechterung im Bereich der unteren Extremität auf, wodurch eine beinerhaltende Therapie oft nicht mehr möglich war und somit die Indikation zur Amputation gestellt werden musste.

Das Ziel dieser Studie war die Veranschaulichung eines deutlichen Anstieges der Major-Amputationsrate bei PatientInnen mit Gefäßerkrankungen während der Lockdown-Periode 2020.

## **Material und Methoden**

Durch retrospektive Datenanalyse aus der openMEDOCS Patientendatenbank der klinischen Abteilung für Angiologie am Universitätsklinikum für Innere Medizin des LKH Graz wurden alle PatientInnen eingeschlossen, die bei zugrundeliegender Gefäßerkrankung durch die Abteilung für Angiologie betreut wurden, einem Mindestalter von 18 Jahren entsprachen und bei denen in den Zeiträumen 16.03.-30.06.2018, 16.03.-30.06.2019 und 16.03.-30.06.2020 eine Major-Beinamputation durchgeführt wurde. Es wurden Daten bezüglich Alter, Geschlecht, kardiovaskulärer Risikofaktoren, Komorbiditäten, Art der Amputation (Oberschenkel oder Unterschenkel) und 1-Jahres-Mortalität erhoben und zwischen den beiden Geschlechtern sowie zwischen den einzelnen Beobachtungszeiträumen miteinander verglichen.

## **Ergebnisse**

In den präpandemischen Beobachtungszeiträumen 2018 und 2019 wurden jeweils 2 Major-Amputationen durchgeführt, während es in der Lockdown-Periode 2020 insgesamt 13 waren. Das entspricht einem Anstieg von 550%. Das mittlere Alter der Gruppen lag bei  $75\pm 5,7$  (2018),  $90,5\pm 2,1$  (2019) und  $70,1\pm 11,3$  (2020) Jahren. Der Großteil der PatientInnen war männlich und 2020 lag in 84,6% der Fälle zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits ein Gangrän im Rahmen einer kritischen Extremitätenischämie vor.

## **Fazit**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es während der Lockdown-Periode 2020 zu einem deutlichen Anstieg der Major-Amputationsrate im Vergleich zu den beiden Vorjahren gekommen ist. Dies veranschaulicht den indirekten Effekt der COVID-19-Pandemie, die durch eine erhebliche Anzahl an vermeidbaren Beinamputationen folgenschwere Auswirkungen auf die Lebensqualität, Morbidität und Mortalität der Betroffenen hat.

# **Abstract**

## **Introduction**

Our society is facing big challenges since the outbreak of the COVID-19-pandemic. With the beginning of the first Austrian lockdown in spring 2020 there were strict restrictions decided by the government to prevent the spread of the disease and to relieve the health system.

Due to many factors like the general fear of the coronavirus disease and limited opportunities for seeking health care it was particularly patients suffering from chronic disease, who restrained going to the hospital.

Also, patients with underlying vascular disease oftentimes only came to the hospital when the lower limb was already seriously harmed. In many cases a leg-preserving therapy was not possible anymore, which lead to a lower-limb amputation.

The aim of this study was to show a noticeable increase in the number of major amputations in patients with vascular disease during the lockdown-period of 2020.

## **Material and Methods**

We conducted a retrospective, single-centered data analysis on major lower-limb amputations performed at the University Hospital of Graz and maintained by the Angiological department during the prepandemic periods (16.03.-30.06. 2018 and 16.03.-30.06.2019) and the first pandemic lockdown period (16.03.-30.06.2020).

In confirmed cases of major amputation all patients with underlying vascular disease above 18 years of age were included into the study. Data regarding age, gender, cardiovascular risk-factors, comorbidities, type of amputation (below-knee or above-knee) and 1-year-mortality were collected, followed by a comparison between the gender categories and the observation periods.

## **Results**

During the observation periods of 2018 and 2019 in each case there were 2 major amputations performed whereas it was 13 cases during the lockdown-period of 2020. That is an increase of 550%.

The patient population had a middle age of  $75\pm 5,7$  (2018),  $90,5\pm 2,1$  (2019) and  $70,1\pm 11,3$  (2020) years.

The large part of the patients were male and in the 2020-group in 84,6% of cases the patients showed up at the clinic with existing gangrene as part of a critical limb ischemia.

### **Conclusion**

This study shows a noticeable increase in the number of major amputations during the lockdown-period of 2020 compared to 2019 and 2018.

This shows the indirect effect of the COVID-19-pandemic, which raised the risk of avoidable lower-limb amputations. On those affected this might have serious consequences regarding the quality of life, morbidity and mortality.

# 1 Grundlagen

## 1.1 Atherosklerose

### 1.1.1 Definition

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der großen und mittelgroßen muskulären Arterien. Sie ist die wichtigste und häufigste Form der Arteriosklerose (= „Arterienverhärtung“), zu der außerdem noch die Mönckeberg-Mediasklerose (mit spangenartiger Verkalkung mittelgroßer Arterien) und die Arteriolosklerose (Erkrankung der kleinen Arterien und Arteriolen) zählen. Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine langsam fortschreitende Arterienerkrankung, in deren Folge es durch Wandverdickung zu einer Verfestigung der Arterienwand mit zunehmendem Elastizitätsverlust und Lumeneinengung kommt. Die Atherosklerose ist hierbei in erster Linie gekennzeichnet durch Lipideinlagerungen und die Bildung fibröser Plaques in der Tunica Intima, der innersten Schicht der Arterienwand (bestehend aus Endothelzellen und Bindegewebe). Gemäß WHO (World Health Organization) wird sie definiert als „...eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ (1).

### 1.1.2 Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern macht die Atherosklerose mit ihren Folgeerkrankungen ca. 30% der Todesfälle bei den 30-65-jährigen aus, in höheren Altersgruppen sogar über 50% (1). Die Atherosklerose führt damit sowohl die Morbiditäts-, als auch Mortalitätsstatistik an. Im Vergleich zu den 1930-er bis 1970-er Jahren geht die Mortalität seit einigen Jahren statistisch langsam zurück, was sich vor allem durch Prävention (z.B. Veränderung der Lebensgewohnheiten), bessere Behandlungsmethoden der wichtigsten Folgeerkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) und eine bessere Rückfallprophylaxe erklären lässt (1). In Bezug auf das Alter bei Erstmanifestation von Folgeerkrankungen, das Ausmaß

der Atherosklerose sowie die Mortalität lassen sich deutliche geographische Unterschiede feststellen. Verglichen mit westlichen Industrieländern setzt die Atherosklerose in weiten Teilen Asiens und Afrikas zurzeit noch später ein und zeigt auch eine langsamere Progression, was eine spätere Manifestation von Folgeerkrankungen mit sich zieht und daher die Mortalität dementsprechend senkt. Kommt es allerdings zu einer Migration von Menschen aus diesen Gebieten in ein westliches Industrieland, bei der auch die dortigen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten übernommen werden, gleichen sich die epidemiologischen Daten denen des Einzugslandes an. Diese Beobachtungen lassen auf eine multifaktorielle Ursache der Atherosklerose schließen (1).

### **1.1.3 Ätiologie**

In den letzten Jahrzehnten konnten im Rahmen von großangelegten Studien, wie z.B. der „Framingham-Studie“ eine Reihe von Risikofaktoren nachgewiesen werden (1). Diese lassen sich in Risikofaktoren 1.- und 2. Ordnung unterteilen und werden im Folgenden erläutert (1).

#### **1.1.3.1 Risikofaktoren 1.Ordnung**

Risikofaktoren 1. Ordnung führen auf direktem Weg zu endothelialer Schädigung.

- **Arterielle Hypertonie:** bei bestehender arterieller Hypertonie (art. Hypertonie) im großen Kreislauf entstehen durch die lokale Druckerhöhung und -belastung Schäden am Endothel (innerste Zellschicht der Arterie), welche atherosklerotische Läsionen begünstigen (1).
- **Fettstoffwechselstörungen:** eine Erhöhung der Blutfette kann sowohl das Cholesterin als auch die Triglyzeride (TG) betreffen. Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und kombinierte Hyperlipidämie fallen hierbei unter den Überbegriff Hyperlipoproteinämie. Die Hypercholesterinämie (>200-220mg/dL) betrifft ungefähr jeden 5. Erwachsenen und tritt familiär gehäuft auf. Obwohl ihre Ursache noch weitgehend ungeklärt ist, spielen Übergewicht und Ernährung eine wichtige Rolle. Durch die vermehrte Aufnahme von tierischen (gesättigten) Fetten steigt die Cholesterinsynthese in der Leber und vermindert dort in weiterer Folge die Dichte an Low-Density-Lipoprotein-Rezeptoren (LDL-Rezeptoren), was zu einer Erhöhung der

cholesterinreichen LDL im Serum führt ( $>135$  mg/dL). Hierdurch bindet LDL-Cholesterin (LDL-C) vermehrt an den Scavenger-Rezeptor („Straßenkehrer-Rezeptor“), der die Einlagerung von Cholesterin in Makrophagen, Haut und Gefäßwände vermittelt (10). Im Gegensatz zum gefäßschädigenden Effekt des LDL-C hat die High-Density-Lipoprotein-Erhöhung (HDL-Erhöhung) einen gefäßprotektiven Effekt: HDL bindet Cholesterin und transportiert dieses aus dem Gewebe zurück in das Plasma, um anschließend in den Leberzellen metabolisiert werden zu können. Ein Mangel an HDL führt somit ebenfalls zu progredienter Atherosklerose (1).

- Chronischer Nikotinkonsum: hier kommt es über zwei verschiedene Wege dazu, dass RaucherInnen früher erkranken und eine schnellere Progression zeigen als NichtraucherInnen:

Zum einen über die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin mit folgender Gefäßkonstriktion durch Nikotin und zum anderen über direkt im Tabakrauch enthaltene Agenzien, wie z.B. Kohlenmonoxid, Benzpyren und Glykoproteine, die das Endothel direkt schädigen. Neben der Endothelschädigung verändern soeben genannte Stoffe außerdem die Thrombozytenfunktion, den Fibrinogenspiegel, den Lipoproteinspiegel im Plasma und die Makrophagenfunktion (1).

- Diabetes mellitus (DM): die im Zuge der Erkrankung erhöhten Blutglukosespiegel führen über die Glykosylierung von Proteinen zu sogenannten „advanced glycosylation endproducts“ (AGEs). Diese AGEs können eine verstärkte Phagozytose, eine entzündlich verursachte Fibrose sowie direkte Endothelschäden verursachen. Vor allem bei Typ-1-DiabetikerInnen kann die durch den absoluten Insulinmangel verursachte Stoffwechselveränderung in einer Hyperlipidämie münden, die wiederum ein zusätzliches Risiko darstellt (1).
- Lebensalter: bereits in der 1. Lebensdekade lassen sich Lipideinlagerungen in der Intima der Aorta nachweisen. In der 2. Lebensdekade finden sich diese ebenso in den Koronararterien und in der 3.-4. Lebensdekade in den Hirnarterien. Mit zunehmendem Alter bilden sich diese Läsionen progredient individuell unterschiedlich stark aus und manifestieren sich schlussendlich in einer Atherosklerose (1).

- Geschlecht: in der Altersgruppe der 35- bis 55-Jährigen sind Männer häufiger und früher von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen und ihren Folgeerkrankungen betroffen als Frauen. In dieser Altersgruppe sterben viermal mehr Männer als Frauen an einem Herzinfarkt. Ursächlich für die geringere Anzahl an erkrankten Frauen ist der protektive Effekt der weiblichen Geschlechtshormone, der allerdings nach der Menopause rasant abnimmt, wodurch ab diesem Zeitpunkt das Risiko einer manifesten Atherosklerose bei Frauen deutlich zunimmt und sich die Mortalität in der Altersgruppe der 60- bis 80-jährigen derjenigen der Männer dieses Alters angleicht. Eine postmenopausale Hormonsubstitution zur Prävention der Atherosklerose ist aufgrund des signifikant erhöhten Thrombembolierisikos nicht sinnvoll (1).

### **1.1.3.2 Risikofaktoren 2.Ordnung**

Zu den Risikofaktoren 2. Ordnung zählen das metabolische Syndrom, Hyperurikämie, Stress, Bewegungsmangel und hormonelle Faktoren sowie gegebenenfalls auch eine familiäre Belastung bzw. eine prädisponierend wirkende Konstitution (1).

### **1.1.4 Pathogenese**

Die Pathogenese der Atherosklerose kann in fünf Phasen unterteilt werden.

#### **1.1.4.1 Initiale Phase**

Am Anfang des Prozesses steht der durch verschiedene schädigende Faktoren ausgelöste Endothelschaden bzw. die Dysfunktion des Endothels. Zu diesen Faktoren zählen vor allem die art. Hypertonie, chronischer Nikotinkonsum, immunologische Dysregulationen, hämodynamische Faktoren und die Hyperlipidämie. Durch die gesteigerte Endothelpermeabilität kommt es zu einem Lipoproteineinstrom vor allem von small-dense-LDL in die Intima. Aus der Intima kann HDL das eingeschwemmte Cholesterin wieder in das Blut zurückführen. Geschieht dies nicht, kommt es zur Oxidation von LDL in minimal-oxidiertes LDL (mo-LDL) und zu dessen Ablagerung (1).

#### **1.1.4.2 Inflammatorische Phase**

Kommt es zur Akkumulation von mo-LDL, werden die Endothelzellen zur Produktion von Chemokinen angeregt, welche die Adhäsion und Einwanderung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten aus dem Blut fördern und zur Umwandlung von Monozyten in Makrophagen führen. Außerdem induzieren mo-LDL direkt die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen, über welche die Monozyten am Endothel andocken und es passieren. Dieser lokale entzündliche Prozess wird von einer systemischen Antwort begleitet und spiegelt sich u.a. in einer erhöhten Plasmakonzentration von C-reaktivem Protein (CRP) wider. Dieser inflammatorische Prozess wird durch AGEs im Rahmen des Diabetes mellitus weiter stimuliert (1).

#### **1.1.4.3 Bildung von Schaumzellen**

LDL müssen, bevor sie von Makrophagen so rasch aufgenommen werden können, dass daraus Schaumzellen entstehen, stark oxidiert sein. Diese stark oxidierten, aggregierten LDL werden von den in die Intima eingewanderten Makrophagen durch Bindung an Scavenger-Rezeptoren, die eine hohe Affinität für LDL haben, zwar rasch aufgenommen, dabei aber weniger gut umgebaut, sodass aus den Makrophagen schließlich Schaumzellen entstehen (= lipidspeichernde Makrophagen). Unter physiologischen Verhältnissen geschieht die Aufnahme von LDL durch den Apolipoprotein-B-Rezeptor (ApoB-Rezeptor), wobei es durch eine Rückkopplungshemmung (durch den Abbau des ApoB-Rezeptors) zu einer Vermeidung der überschüssigen Aufnahme von Cholesterin kommt. Bei der Aufnahme über Scavenger-Rezeptoren fehlt diese Rückkopplungshemmung allerdings (1).

Protektiv wirkt wiederum, dass Schaumzellen auch Apolipoprotein-E sezernieren, was die Abgabe von überschüssigem Cholesterin an HDL erleichtert und der Schaumzellbildung entgegenwirkt (= reversiver Cholesterintransport). Gehen Schaumzellen unter, führt dies zur Freisetzung von extrazellulären Lipiden und Debris in der Intima (1).

#### **1.1.4.4 Bildung fibröser Plaques**

Entzündliche Reaktionen in der Intima der Gefäßwand, die durch Makrophagen getriggert werden, führen zur Einwanderung von Lymphozyten - vor allem jener der T-Zell-Reihe. Über die Interaktion von CD40/CD40-Ligand auf T-Lymphozyten und Makrophagen werden vermehrt Zytokine synthetisiert, welche sowohl die entzündliche Reaktion als auch die Proliferation glatter Muskelzellen und die Matrixakkumulation beeinflussen. Die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen führt in weiterer Folge zur Bildung der fibrösen Kappe bzw. Plaque. Plaque bezeichnet eine Ansammlung von Monozyten, Makrophagen, Schaumzellen, T-Lymphozyten, Bindegewebe sowie Gewebetümmern und Cholesterinkristallen (1).

#### **1.1.4.5 Entstehung der komplexen Läsion**

Vulnerable Plaques mit instabiler Matrix und einer dünnen fibrösen Kappe entstehen infolge verschiedener Prozesse: zum einen werden die glatten Muskelzellen im Rahmen der Entzündungsreaktion darin gehemmt extrazelluläre Matrix zu produzieren. Zum anderen führen verschiedene Kollagenasen, wie Gelatinase, Stromolysin und Cathepsin, die vor allem von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten ausgeschüttet werden, zur Degeneration der Matrix. Dadurch steigt die Gefahr einer Ulzeration der atheromatösen Plaque, die typischerweise an der „Plaque-Schulter“ stattfindet. Diese Plaqueruptur führt zu einer Freisetzung von „Tissue-Factor“ aus dem nekrotischen atheromatösen Kern, was in weiterer Folge über die Adhäsion von Thrombozyten und die Quervernetzung von Fibrin zu einer Thrombusbildung führen kann (1).

#### **1.1.5 Pathomorphologie**

Die primär makroskopisch sichtbaren Zeichen einer Atherosklerose sind Fettstreifen an der Gefäßinnenwand gefolgt von fibrösen Plaques und Atheromen (griechisch für „Fettbrei“) (1).

### **1.1.5.1 Lipidflecken**

Als „fatty streaks“ sind Lipidflecken die ersten sichtbaren Zeichen in der Gefäßwand. Diese kleinen rundlich bis ovalen gelblichen Flecken befinden sich in der Gefäßintima, sind nicht erhaben und haben einen Durchmesser unter einem Millimeter. Die charakteristische Streifung der fatty streaks entsteht durch das Konfluieren der Flecken zu schmalen Reihen und Linien. Histologisch sind in den oberflächlichen Schichten der Intima lipidspeichernde Schaumzellen zu erkennen. Außerdem nachzuweisen sind extrazelluläre Lipidtröpfchen, wobei die Gefahr der Entstehung einer Atherosklerose an dieser Stelle mit zunehmender Anzahl der extrazellulären Lipidtröpfchen steigt (1).

### **1.1.5.2 Atherosklerotische Plaques**

Die atherosklerotische Plaque liegt - ebenso wie die Lipidflecken - in der Intima. Im Gegensatz zu den fatty streaks sind sie jedoch erhaben, wölben sich in das Arterienlumen vor und enthalten einen zentralen Lipidkern sowie eine fibröse Kappe. Ihre Durchmesser variieren zwischen 0,3 und 1,5cm, wobei einzelne Plaques auch zu größeren Herden konfluieren können. Die weiß- bis weißgelb imponierenden Herde zeigen an ihrer Schnittfläche eine oberflächliche, zum Lumen gerichtete feste und weiße fibröse Kappe, während die tieferliegenden Anteile gelb oder weißgelb und weich sind. Bei größeren Plaques findet sich in deren Zentrum auch gelber nekrotischer Fettbrei, der entsprechend der griechischen Bezeichnung „Atherom“ namensgebend für diese Veränderung wurde. Dieser Fettbrei setzt sich aus Cholesterinkristallen, zellulärem Debris, lipidspeichernden Schaumzellen, Fibrin und anderen Plasmaproteinen zusammen. Im Gegensatz zum typischen Atherom, das einen großen Anteil an Fettbrei aufweist, setzen sich fibröse Plaques hauptsächlich aus glatter Muskulatur und Bindegewebe zusammen (1).

### **1.1.5.3 Komplizierte atherosklerotische Läsion**

Dieses fortgeschrittene Stadium besitzt die höchste klinische Relevanz und wird durch folgende Kriterien definiert:

- Verkalkung: im fortgeschrittenen Stadium werden Aorta und andere Arterien durch die fleckförmige oder diffuse Verkalkung der Atherome zu starren

Rohren. Hochgradige Verkalkungen der Koronararterien korrelieren mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte. Das Ausmaß der Gefäßschädigung kann mittels Bildgebung gut dargestellt werden (1).

- Fokale Ruptur oder Ulzeration: kommt es zu Defekten der Plaqueoberfläche und somit zur Freilegung des thrombogenen Fettbreis, kann dies zu mikroembolischer Verschleppung von Plaquematerial mit dem Blutstrom führen und Cholesterinembolien verursachen (1).
- Hämorrhagien: kommt es zur Ruptur der dünnen fibrösen Kappe oder neugebildeter Kapillaren im Plaquebereich, kann dies insbesondere in den Koronararterien zu Blutungen führen (1).
- Thrombosierung: ausgelöst durch rupturierte oder ulzerierte Plaques gilt die Thrombusbildung als gefürchtete Komplikation, da ein Thrombus das Gefäßlumen teilweise oder komplett verschließen kann (1).
- Aneurysmabildung: in schweren Fällen kann sich die Atherosklerose, die sich normalerweise hauptsächlich in der Intima abspielt, auf die Media ausweiten und hier vor allem in den großen Arterien und der Aorta zu einer Atrophie mit Verlust der elastischen Fasern führen, was zu einer progressiven Wandschwächung mit Bildung einer aneurysmatischen Ausweitung führen kann (1).

### **1.1.6 Folgen der Atherosklerose**

Zusammengefasst zählt zu den Folgen atherosklerotischer Prozesse die Plaque-Bildung mit Lumeneinengung der Gefäße, die zur Ischämie der nachgeschalteten Gewebe, zu einer Versteifung der Gefäßwand, zur Bildung von Thromben mit Verlegung des Restlumens und der Entstehung von Embolien, sowie zu Blutungen in die Plaques (mit zusätzlicher Lumeneinengung durch Hämatombildung) und in die Gefäßwand führen kann. Durch eben genannte Schädigung kann die Gefäßwand unter Umständen dem Druck nicht mehr standhalten, was zu einer Aneurysmabildung sowie zur Ruptur des Gefäßes führen kann, sodass es eventuell zu gefährlichen Blutungen in die Gefäßumgebung kommt (1).

## **1.2 periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)**

### **1.2.1 Definition**

Bei der pAVK handelt es sich um eine stenosierende Gefäßerkrankung, bei der es durch einen inkompletten (Stenose) oder kompletten Verschluss (Okklusion) zu einer eingeschränkten Durchblutung peripherer Arterien und hierbei vor allem der die Extremitäten versorgenden Arterien kommt (2, 3). In den meisten Fällen betrifft dies die Arterien der unteren Extremitäten. Die pAVK manifestiert sich in den meisten Fällen in chronischer Form und betrifft in der Regel die unteren Extremitäten. Die vergleichsweise seltene akute Form entsteht meist durch akute embolische oder atherothrombotische Verschlüsse auf dem Boden bereits bestehender Gefäßläsionen (2).

### **1.2.2 Epidemiologie**

In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte mittels Messung des Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index; ABI) - einer nicht-invasiven, objektiven Untersuchungstechnik – eine Gesamtprävalenz der pAVK von 3-10% in der Allgemeinbevölkerung gezeigt werden, welche ab einem Alter von 70 Jahren auf ca. 15-20% ansteigt (1, 4, 5). Die globale Prävalenz wurde 2010 mittels mathematischer Schätzmethoden aus Daten eines systematischen Reviews auf 202 Millionen Menschen geschätzt. Die Inzidenz in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen hat sich zwischen 2000 und 2010 um 28,7% erhöht, in Ländern mit hohem Einkommen um 13,1% (6).

In jüngeren Altersgruppen tritt die Claudicatio intermittens (CI), das Leitsymptom der pAVK, bei Männern häufiger auf als bei Frauen, während in der „getABI“-Studie (=german-epidemiological-trial on ankle-brachial-index), einer prospektiven, nicht-interventionellen bundesweiten Studie aus Deutschland, die seit Oktober 2001 läuft, gezeigt werden konnte, dass ab 75 Jahren die Prävalenz bei Frauen höher ist als bei Männern (2, 5, 29).

Durch die Bestimmung des ABI konnte ein altersunabhängiges Verhältnis von asymptomatischen- zu symptomatischen Claudicatio-Patienten von 4:1 gezeigt werden, womit offensichtlich nur 25% der pAVK-PatientInnen Symptome zeigen (7).

Außerdem hatte von 6880 PatientInnen ab 65 Jahren jede/r fünfte (21,0%) einen ABI < 0,9 oder eine manifeste pAVK (8).

### **1.2.3 Ätiologie**

Die chronische pAVK wird in ca. 95% der Fälle durch eine chronisch obliterierende Arteriosklerose verursacht, die zu den häufigsten Erkrankungen unserer Zeit zählt (9). Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose zählen vor allem beeinflussbare Faktoren, wie der chronische Nikotinabusus (85% der PatientInnen sind oder waren RaucherInnen), Diabetes mellitus, art. Hypertonie und die Adipositas bzw. kombinierte Fettstoffwechselstörungen. Zu den nicht-beeinflussbaren Faktoren zählen ein erhöhtes Lebensalter, das männliche Geschlecht und eine genetische Prädisposition (10, 11). Den wesentlich kleineren Anteil an auslösenden Faktoren der chronischen pAVK machen mit ca. 5% entzündliche-, genetische- und traumatische Ursachen aus, die mit fortschreitendem Lebensalter immer seltener auftreten und dabei von embolischen Ereignissen kardialer oder arterieller Genese abgelöst werden (2, 12).

Dieser komplexe Krankheitsprozess kann alle arteriellen Gefäße des Körpers betreffen und macht sich je nach Lokalisation mit der entsprechenden Symptomatik bemerkbar. Herzinfarkt, Schlaganfall und pAVK sind dabei lediglich unterschiedliche Manifestationsformen ein und derselben Erkrankung (2, 9).

### **1.2.4 Pathogenese**

Die Pathogenese der Atherosklerose und damit jene der pAVK ist im Kapitel „1.1.4 Pathogenese“ beschrieben.

Bei der pAVK hängt die Größe der Restdurchblutung bzw. die hämodynamische Kompensation von folgenden Faktoren ab: Länge des Gefäßverschlusses, Stenosegrad, Anzahl der betroffenen Gefäßetagen, Bildung von Kollateralkreisläufen und Versorgungsbedarf der betroffenen Geweberegion (11).

### **1.2.5 Lokalisation**

In Bezug auf die Lokalisation der pAVK der unteren Extremität erfolgt hier eine Unterteilung in Ein- und Mehretagenerkrankungen (11):

- Einetagenerkrankung: bei der Einetagenerkrankung beschränkt sich die Lokalisation der Läsion auf eine der folgenden Etagen:
  - Beckentyp (35%): Lokalisation der Läsion in der Aorta bzw. der Arteria (A.) iliaca, fehlende Pulse ab der Leiste, Ischämieschmerz im Gesäßbereich sowie im Oberschenkel (11).  
Sonderform: „Leriche-Syndrom“: Verschluss auf Höhe der Aortenbifurkation, häufig mit erektiler Dysfunktion.
  - Oberschenkeltyp (50%): Lokalisation der Läsion in der A. femoralis oder der A. poplitea, fehlende Pulse ab der A. poplitea distalwärts, Ischämieschmerz in der Wade (11).
  - Peripherer Typ (15%): Lokalisation der Läsion in den Unterschenkel- und Fußarterien, fehlende Fußpulse, Ischämieschmerz im Bereich der Fußsohle (11).
  
- Mehretagenerkrankung: bei der Mehretagenerkrankung erstreckt sich die Läsion über mehrere der oben genannte Etagen. Abhängig von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren sind bei DiabetikerInnen typischerweise die Unterschenkelarterien sowie die A. profunda femoris betroffen. Hierbei muss allerdings auch an die Möglichkeit einer Thrombangiitis obliterans als Ursache gedacht werden, welche sich ebenfalls in den Unterschenkelarterien manifestiert. Sie betrifft allerdings vorwiegend männliche junge Raucher und führt üblicherweise zusätzlich zu einem Befall der akralen Gefäße (11).

### 1.2.6 Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung erfolgt hierzulande in der Regel nach Fontaine, während im angelsächsischen Raum und international wissenschaftlich die Rutherford-Klassifikation gebräuchlich ist. Sie richtet sich nach dem Leitsymptom Claudicatio intermittens bzw. im Spätstadium nach der kritischen Extremitätenischämie (critical limb ischemia; CLI) (3). Tabelle 1 zeigt die Symptome der pAVK nach Fontaine-Stadien und Rutherford-Klassifikation im direkten Vergleich. Fontaine-Stadium I ist hierbei das asymptotische Stadium – eine

Diagnose ist in diesem Fall meist ein Zufallsbefund. Die Stadien IIa und IIb beschreiben bereits ein symptomatisches Stadium, nämlich jenes der Claudicatio intermittens. In den Stadien III und IV ist das Stadium der kritischen Extremitätenischämie erreicht – hier sollte nun eine rasche Revaskularisation der betroffenen Gefäße erfolgen, um den Verlust der Extremität zu vermeiden.

**Tabelle 1**

*Klassifikation der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien (2)*

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
II b	Gehstrecke < 200m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
			3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
			6	großflächige Nekrose

### 1.2.7 Symptome / Klinik

Kommt es im Arterienlumen zu einer Stenose >90% ist der Puls distal der Stenose nicht mehr tastbar. In einigen Fällen können die PatientInnen allerdings trotz dieser Umstände beschwerdefrei sein, beispielsweise bei ausreichendem Kollateralkreislauf oder bei unzureichender Belastbarkeit (z.B. bei kardialer oder pulmonaler Insuffizienz, bei neurologischen oder orthopädischen Erkrankungen) (11). Das Leitsymptom der pAVK ist die Claudicatio intermittens (CI; "Schaufensterkrankheit", von lat. „claudicare“ = hinken). Sie beschreibt einen reproduzierbaren, belastungsabhängigen, ischämischen Muskelschmerz, der distal der Stenose verspürt wird und zu einer verminderten Gehleistung führt, womit zum einen die schmerzfreie und maximale Gehstrecke und zum anderen die verminderte Schrittgeschwindigkeit gemeint ist (2, 11). Typischerweise bessert sich der Schmerz in Ruhe nach wenigen Minuten und tritt je nach Lokalisation der Gefäßläsion in der Glutealregion, der Oberschenkel-, Waden- oder Fußmuskulatur auf (2, 11).

Zum Unterschied der im Folgenden erwähnten kritischen Extremitätenischämie (CLI) ist im Stadium der CI die Ruhedurchblutung der betroffenen Extremität noch ausreichend (11). Bei schwerer pAVK ist außerdem das Irisblendenphänomen zu beobachten, bei dem ein Fingerabdruck verlängert als blasse Stelle sichtbar bleibt (11).

### **1.2.7.1 Kritische Extremitätenischämie**

Der Sammelbegriff „kritische Extremitätenischämie“ kann je nach Ursache unterteilt werden in die „akute kritische Extremitätenischämie“ und die „chronische kritische Extremitätenischämie“.

Die akute Form kann hierbei durch verschiedenste Auslöser verursacht werden, wie etwa die arterielle Embolie (ca.30% der Fälle), die arterielle Thrombose bei vorbestehender pAVK (ca. 40%), Traumata (ca. 5%), den Verschluss einer arteriellen Rekonstruktion (z.B. Bypassverschluss; ca.20%) und einige seltene weitere (2). Dies kann je nach Schweregrad zu den typischen Symptomen einer (sub-)akuten Ischämie führen: Schmerz, Blässe, Pulsverlust, Verlust der Sensibilität und -Mobilität. Durch rasche systematische gefäßmedizinische Untersuchung können die häufigsten Ursachen rasch festgestellt- und eine adäquate Therapie eingeleitet werden (2).

Die chronische CLI ist der klinische Endpunkt der chronischen pAVK (34). In diesem Stadium ist die Durchblutung der betroffenen Extremität nicht mehr ausreichend. Es liegen bereits Ruheschmerzen vor, die typischerweise in der Region der „letzten Wiese“ (im Bereich der unteren Extremität vor allem in Zehen und Vorfuß) beginnen, eventuell kombiniert mit trophischen Haut- und Gewebeläsionen in Form von Unterschenkel- oder Fußulzera, trockenem oder feuchtem Gangrän oder Nekrosen (2, 34). Eine eingeschränkte arterielle Durchblutung ist hierbei der Hauptgrund für eine schlechte bzw. fehlende Wundheilung und therapierefraktäre Ruheschmerzen (33). Die Schmerzsymptomatik kann unter Beintieflage gelegentlich noch gemindert werden (2). Bei diesem subakuten bzw. chronischen Erscheinungsbild droht den PatientInnen in der Folgezeit ohne Therapie eine Major- oder Minoramputation der betroffenen Extremität (34). Bei fehlender Revaskularisation im Stadium der CLI besteht ein signifikant erhöhtes 1-Jahres Risiko einer Major-Amputation (25% vs. 8%) (22). Da die Prognose für die wichtigen Outcome-Parameter, nämlich die Offenheit der arteriellen Rekonstruktion, das amputationsfreie Überleben und die

Lebenserwartung mit dem Schweregrad der Ischämie sinken ist bei PatientInnen mit CLI eine schnellstmögliche Revaskularisation erforderlich und oberstes Ziel (2). Die CLI entspricht den Fontaine-Stadien III und IV und einem ABI <0,5.

Besondere Vorsicht gilt bei PatientInnen mit Diabetes mellitus, da hier aufgrund der diabetischen Polyneuropathie sowie der Mönckeberg-Mediasklerose die Kriterien des ischämischen Ruheschmerzes sowie des erniedrigten ABI eventuell nicht erfüllt werden (2).

### **1.2.7.2 Diabetisches Fußsyndrom**

Das diabetische Fußsyndrom ist eine Folge Diabetes-bedingter Gewebeschädigung, bei der vor allem die Schädigung von Gefäßen und Nerven eine Rolle spielt.

Die diabetische Polyneuropathie ist eine Folge des chronisch erhöhten Blutzuckerspiegels in dessen Folge es zu einer Aktivierung des Polyolstoffwechsels mit nachfolgender energetischer Erschöpfung der Nervenzelle kommt (2). Durch die vermehrte Proteinglykosylierung aufgrund chronischer Hyperglykämie kommt es außerdem zu endoneuraler Hypoxie (41) - die Schädigung der Schwann-Zellen und Neurone führt zu einer Störung der Nervenleitung und beeinträchtigt damit die vegetative Steuerung, Reflexe und die Sensibilität (10). Durch den Funktionsverlust sympathischer Nervenfasern kommt es zu Störungen des Gefäßtonus und zu einer Weitstellung der arteriovenösen Shuntgefäße in der Haut, wodurch das Gewebe minderversorgt wird (chronic capillary ischemia) (2).

Der direkte Einfluss des dauerhaft erhöhten Blutzuckerspiegels auf das Endothel der Gefäße führt zudem zu einer Diffusionsstörung für Sauerstoff (1, 2).

Durch die sensible diabetische Polyneuropathie mit eingeschränkter bis gänzlich ausbleibender Schmerzwahrnehmung kommt es bei DiabetikerInnen häufig zu einer asymptomatischen CLI der Füße mit hoher Amputationsgefahr (2). Außerdem wird nicht selten eine fortgeschrittene pAVK maskiert, weshalb gerade hier das Risiko für die Entstehung eines neuroischämischen Fußsyndroms groß ist (2).

Die größte Herausforderung in der Therapie von PatientInnen mit DFS und pAVK besteht in der Vermeidung der Amputation der betroffenen Extremität (32, 33).

## **1.2.8 Diagnostik**

### **1.2.8.1 Basisdiagnostik**

Am Beginn der Untersuchung stehen Anamnese, Inspektion, seitenvergleichende Palpation (Pulsverlust bei Lumeneinengung >90%) und Auskultation (systolisches Stenosegeräusch bei Lumeneinengung >60-70%) der proximalen und distalen Extremitätenarterien (2, 11).

In Bezug auf den Hautstatus sollen Integrität, Turgor, Schweißbildung, Farbe, Muskelatrophie, eventuelle Deformitäten, Nekrosen (schwarz, trocken, Demarkationsgrenze) oder Gangrän (feucht, infiziert, meist ohne Demarkation) und die Temperatur beurteilt werden (2). Besonders bei DiabetespatientInnen ist der Hautstatus hinsichtlich der Differenzierung zwischen primär neuropathischer- und ischämischer Läsion von Bedeutung (2, 13).

Da sich bei PatientInnen mit CI oder CLI vielfach Begleiterkrankungen aus dem neurologischen und/oder orthopädischen Fachgebiet finden, sollen zudem differentialdiagnostische Symptome derselben beschrieben werden, um die klinische Relevanz der möglichen peripheren Durchblutungsstörung einzuordnen (2). Ebenso sind bei trophischen Störungen und Ulzerationen an der unteren Extremität andere Ursachen stenosierender und/oder okklusiver arterieller Läsionen auszuschließen, zu denen neben der Atherosklerose auch andere Vaskulitiden, kongenitale oder erworbene Gefäßmissbildungen, periphere Embolien, Kompressionssyndrome und andere zählen (2).

### **1.2.8.2 ABI in Ruhe**

Diese Untersuchung gehört mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 99% zur orientierenden Basisuntersuchung in der Diagnostik der pAVK. Durch die systolische Blutdruckmessung an beiden Oberarmen und beiden distalen Unterschenkeln wird der ABI ermittelt (11). Zum besseren Verständnis wird dessen Durchführung nun kurz erläutert (2): Um falsch-niedrige Messwerte zu vermeiden, sollte die Dopplerdruckmessung erst nach 15-minütiger Ruhepause in Rückenlage erfolgen. Es wird zunächst an beiden Oberarmen – in üblicher Weise nach Riva-Rocci – über der A. brachialis jeweils eine systolische Blutdruckmessung durchgeführt. Für die folgende Berechnung wird der Mittelwert der beiden

Messungen ermittelt. Liegt allerdings ein Druckunterschied  $>10\text{mmHg}$  vor, wird der höhere Druckwert verwendet (11). Da am Bein keine auskultatorische Blutdruckmessung möglich ist, wird hier die Blutdruckmanschette jeweils über dem Knöchel angelegt und aufgeblasen und mittels einer Doppler-Sonde der systolische Druckwert sowohl der A. tibialis posterior als auch der A. dorsalis pedis gemessen und notiert (2, 11). Nun wird der ABI für jedes Bein berechnet als „niedrigster Knöchelarteriendruck geteilt durch mittleren Armarteriendruck“. Da es sich bei dem Ergebnis um einen Quotienten handelt, hat der Wert keine Maßeinheit (2).

Normalerweise ist der systolische Knöchelarteriendruck um etwa  $10\text{mmHg}$  höher als der Oberarmdruck, was einem ABI von  $0,9-1,2$  entspricht (11). Ein ABI  $<0,9$  gilt als beweisend für eine pAVK, wobei eine negative Korrelation zwischen zunehmender atherosklerotischer Veränderung der Beinarterien und dem ABI-Wert vorliegt (2). CI-Beschwerden können dennoch bei ganz unterschiedlichen ABI-Werten auftreten (2). Bei leichter arterieller Durchblutungsstörung (ABI  $0,9-0,75$ ) und Beschwerdefreiheit spricht man von asymptomatischer pAVK, was dem Stadium I nach Fontaine entspricht. Bei mittelschweren Durchblutungsstörungen beträgt der ABI  $0,75-0,5$ , bei CLI mit Nekrose- und Amputationsgefahr liegen Werte  $<0,5$  oder postokklusive Drücke  $\leq 50\text{mmHg}$  vor (Stadium III und IV nach Fontaine) (11).

Falsch hohe Druckwerte ( $> 1,3$ ) finden sich durch eingeschränkte Kompressibilität der Arterien z.B. bei der Mönckeberg-Mediasklerose, welche ca.  $10-30\%$  der PatientInnen mit Diabetes mellitus betrifft und den ABI als diagnostisches Mittel zur Diagnose einer pAVK ausschließt (2). Hinweisend auf das Vorliegen einer Mönckeberg-Mediasklerose kann neben einem erhöhten ABI außerdem ein normaler ABI in Kombination mit einer abgeflachten Dopplerpulscurve als Zeichen einer Reduktion der Pulsatilität sein. Zu falsch-hohen Werten führen auch periphere Ödeme und das Fibularisbein, bei dem die Perfusion der Knöchelarterien ausschließlich durch eine durchgängige A. fibularis geschieht (2).

Im Fall erhöhter ABI-Werte können ergänzend die Bestimmung des Großzehendruckes ( $\leq 30\text{mmHg}$  bei CLI) und die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcpO<sub>2</sub>-Wert  $< 30\text{mmHg}$  bei CLI) zur Diagnosesicherung durchgeführt werden (2, 11).

Tabelle 2 zeigt übersichtlich die ABI-Werte in Korrelation mit dem Schweregrad der pAVK.

## **Tabelle 2**

### *ABI-Kategorien zur Abschätzung des PAVK-Schweregrads (2)*

<b>ABI-Wert</b>	<b>Schweregrad der PAVK</b>
> 1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
> 0,9	Normalbefund
0,75-0,9	leichte PAVK
0,5 – 0,75	mittelschwere PAVK
< 0,5	schwere PAVK (kritische Ischämie)

### **1.2.8.3 ABI nach Belastung**

Dieses Verfahren kann angewendet werden, um bei PatientInnen mit CI eine hämodynamisch wirksame pAVK zu detektieren. Als Werkzeug zur Belastung kann der/die PatientIn z.B. gebeten werden, 20 Zehenstände durchzuführen. Nach Belastung fallen bei gesunden PatientInnen die systolischen Knöchelarteriendrucke um maximal 35% des Ruhedruckwertes ab und erreichen nach 1 Minute wieder ihren Ausgangswert. Bei PatientInnen mit CI gilt eine Abnahme des nach einer Minute gemessenen ABI von > 20% als beweisend für eine hämodynamisch wirksame pAVK (2, 11).

### **1.2.8.4 Gehtest**

Der Gehtest mittels Metronoms oder Laufband wird ergänzend zur Diagnostik im Stadium II nach Fontaine eingesetzt. Sein Ergebnis kann als Ausgangs- und Vergleichswert für die Wahl der Therapie und deren Erfolg sowie die klinische Entwicklung des/der PatientIn genützt werden. Dokumentiert wird hierbei die Gehstrecke bis zum Auftreten ischämischer Schmerzen (2, 11).

### **1.2.8.5 Bildgebende Verfahren**

#### **1.2.8.5.1 Farbcodierte Duplexsonographie (FCDS)**

Die duplexsonographische Untersuchung der Gefäße hat sich zur weichenstellenden diagnostischen Methode in allen Bereichen des

gefäßmedizinischen Alltages entwickelt. Sie gilt als Goldstandard in der Diagnostik der pAVK und nimmt eine Schlüsselrolle in der Therapieplanung vor invasiven Eingriffen ein (2). In einer retrospektiven Auswertung konnte gezeigt werden, dass diese nicht-invasive Untersuchungsmethode sowohl im Stadium II als auch bei kritischer Ischämie bei guter Beurteilbarkeit der Gefäße und zweifelsfreien Befunden als alleinige Modalität zur Therapieplanung und -entscheidung bezüglich operativer Therapie oder endovaskulärer Rekanalisation herangezogen werden kann (15). Die FCDS hat sich sowohl für atherosklerotische wie auch nicht-atherosklerotische Gefäßerkrankungen zur Abklärung der Aorta und ihrer Äste, sowie der Becken- und Beinarterien als diagnostische Methode der ersten Wahl etabliert (2).

Sie ermöglicht die morphologische Darstellung der Gefäßwand und des perivaskulären Gewebes, eignet sich durch die Erfassung der Intima-Media-Dicke zur Beschreibung von arteriosklerotischen Frühveränderungen und liefert durch die pw-Doppler/Farbeinblendung (pulsed-wave-Doppler) umfassende Aussagen zur Hämodynamik von Stenosen und Verschlüssen (16, 17). Da die Duplexsonographie flächendeckend verfügbar, nicht-invasiv und beliebig oft wiederholbar ist, können rasch wichtige differentialdiagnostische Erkrankungen, wie Vaskulitiden, muskuläre Kompressionssyndrome oder aneurysmatische Gefäßverschlüsse erfasst werden (2).

Eine weitere bildgebende Diagnostik ist nur bei therapeutischer Konsequenz indiziert, wenn die FCDS nicht verfügbar ist oder die Befunde nicht eindeutig sind (22).

#### **1.2.8.5.2 Computertomographische Angiographie (CT-A)**

Die CT-A hat sich aufgrund zahlreicher Vorteile als valide Untersuchungsmethode mit hoher Sensitivität und Spezifität bei Gefäßerkrankungen etabliert (2). Diese untersucherunabhängige Methode ermöglicht eine hochqualitative multiplanare und dreidimensionale Darstellung des aortoiliakalen, femoropoplitealen und cruralen Gefäßsystems sowie seiner umliegenden anatomischen Strukturen und eignet sich optimal zur exakten Vorberechnung von interventionellen oder rekonstruktiven operativen Maßnahmen wie z.B. der Abmessung von Endografts in aortoiliakalen Gefäßen. Die weite Verfügbarkeit moderner Mehrzeiler-CTs bietet neben soeben

genannten Vorteilen zusätzlich eine sehr kurze Untersuchungszeit, die Möglichkeit zur Detektion therapierelevanter Begleiterkrankungen sowie eine im Submillimeterbereich liegende Ortsauflösung für die für den/die BehandlerIn unverzichtbare anatomisch-topographische Gefäßdarstellung (2, 18, 19).

#### **1.2.8.5.3 Magnetresonanz-Angiographie (MR-A)**

Die MR-A ist ebenfalls ein untersucherunabhängiges, nicht-invasives bildgebendes Verfahren, das im Rahmen der pAVK-Diagnostik und -Therapie zum Einsatz kommt. Sie wird mit üblichen MR-Tomographen unter Verwendung von Oberflächenspulen und dreidimensionalen Gradientenechosequenzen durchgeführt und erlaubt qualitativ hochwertige dreidimensionale Gefäßrekonstruktionen mit hoher Sensitivität und Spezifität (20). In der Darstellung der Becken-Bein-Gefäße wird als Standard die kontrastangehobene MR-Angiographie (ceMR-A) eingesetzt (2).

Zu den zahlreichen Vorteilen der MR-A zählen neben der schnellen und einfachen Erstellung aussagekräftiger und übersichtlicher angiographischer Bilder außerdem der Wegfall potentiell nephrotoxischer Kontrastmittel und das Ausbleiben einer Strahlenexposition. Limitierend sind allerdings die allgemeinen Kontraindikationen der Magnetresonanztomographie (Herzschrittmacher, magnetische Metallimplantate) sowie die eingeschränkte Bildqualität bei Bewegungsunruhe während der Aufnahme (2).

#### **1.2.8.5.4 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)**

Als Goldstandard hinsichtlich der Genauigkeit und Übersichtlichkeit der Gefäßdarstellung gilt unverändert die invasive intraarterielle DSA. Diese wird allerdings als rein diagnostische Maßnahme zunehmend von nicht-invasiven Verfahren, wie Duplexsonographie, MR-A und CT-A verdrängt, was durch deren hohe Sensitivität und Spezifität bei Nichtinvasivität begründet werden kann (2). Neben der Möglichkeit zur Kombination von Diagnostik und Intervention in derselben Sitzung zählt insbesondere die erheblich präzisere Darstellung von In-Stent-Stenosen zu den Vorteilen der DSA. Durch die Kombination aus DSA und Dopplerfrequenzspektralanalyse kann ein Optimum an Aussagekraft erreicht werden. Durch die Invasivität der Untersuchung sind allerdings mögliche

Komplikationen, wie das Auftreten von Hämatomen, Aneurysmen, Blutungen, arterio-venösen Fisteln oder kontrastmittelbedingten Komplikationen zu erwähnen (21).

## **1.2.8 Therapie**

### **1.2.9.1 Therapieziele**

Die Behandlungsziele der pAVK bestehen in der Hemmung der Progression der Erkrankung, der Risikoreduktion für periphere vaskuläre Ereignisse, der Reduktion kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse, der Reduktion von Schmerzen, der Verbesserung von Belastbarkeit, Gehleistung und Lebensqualität sowie der Abheilung von Gewebedefekten und dem Gliedmaßenerhalt (2, 11, 22).

### **1.2.9.2 Kausale Therapie**

Die Basisbehandlung besteht in der Beseitigung aller vaskulärer Risikofaktoren, einer Kontrolle und Behandlung im Falle einer diabetischen Stoffwechselstörung, der Einstellung einer art. Hypertonie und der Therapie von Fettstoffwechselstörungen (2, 11, 22).

Zu den obersten Zielen gehört in erster Linie das Erreichen einer Nikotinabstinenz. Rauchen gilt als wichtigster Risikofaktor der pAVK und erhöht mit entsprechender Exposition (Anzahl der pack-years) deren Schweregrad, das Risiko einer Amputation und eines peripheren Prothesenbypassverschlusses sowie die Mortalität (2, 24).

Desweiteren ist ein Diabetes mellitus unabhängig vom Diabetestyp ursächlich für das erhöhte Risiko einer peripheren Atherosklerose und einer pAVK. Laut einem systematischen Review aus 34 Studien liegt das gepoolte relative Risiko einer pAVK durch DM bei einer odds ratio von 1,88 (95%CI, 1,66-2,14) (2).

### **1.2.9.3 Symptomatische Therapie**

Die symptomatische Therapie erfolgt durch eine Kombination aus konservativen Therapieansätzen und Verfahren zur arteriellen Revaskularisation.

### 1.2.9.3.1 Konservative Therapie

- Gefäßsport: Gefäßsport in Form von strukturiertem Gehtraining, regelmäßigem Bewegungstraining und gymnastischen Übungen soll in den Stadien I und II die Kollateralenbildung fördern. Als wichtigste nicht-medikamentöse Therapie in Ergänzung zur konsequenten Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren konnte in prospektiven Studien unter Trainingsanleitung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten eine signifikante Zunahme der Gehleistung und eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden (21, 22). Bei PatientInnen mit CI sollte daher mindestens 3x wöchentlich ein Gefäßtraining zu je 30-60 Minuten über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten erfolgen. Kontraindiziert ist die Methode im schlecht kompensierten Stadium II sowie in den Stadien III und IV (2, 11, 22, 25).
- Therapie einer Herzinsuffizienz zur Verbesserung der Pumpleistung und Therapie einer Lungenkrankheit zur Verbesserung der arteriellen O<sub>2</sub>-Sättigung (11).
- Lokale Maßnahmen (11):
  - Sorgfältige Fußpflege durch Fettung spröder Haut, vorsichtige Pediküre und bequemes Schuhwerk
  - Prophylaxe und Therapie von Verletzungen
  - In den Stadien III und IV: Tieflagerung der Beine, freischwebende Ferse, Watteverband und sorgfältige Lagerung zur Vermeidung von Druckläsionen
  - Lokalbehandlung von Nekrosen und ischämischen Ulzerationen durch regelmäßige Wundreinigung, dem Abtragen von Nekrosen und täglichen Verbandswechseln
  - Streng zu vermeiden sind hyperämisierende Maßnahmen und Wärmeanwendungen, da es hierdurch zu erhöhtem O<sub>2</sub>-Bedarf kommt und die Gefahr von Verbrennungen besteht
- Medikamentöse Therapie:
  - Thrombozytenfunktionshemmer: bei allen Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer pAVK ist zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen ein

Thrombozytenfunktionshemmer (ASS 100mg/d oder Clopidogrel 75mg/d) indiziert (2, 26).

- Statine: zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen sind bei pAVK-PatientInnen Cholesterinsynthese-Hemmer indiziert (2, 11). In Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko empfiehlt die aktuelle ESC-Leitlinie (European Society of Cardiology) eine Senkung des LDL-C auf <70 mg/dL (<1,81 mmol/L), da pAVK-PatientInnen als HochrisikopatientInnen eingestuft werden und daher mit „intensiver“ Statintherapie behandelt werden sollten (2, 14).
- Antihypertensive Therapie: da erhöhte Blutdruckwerte mit einem doppelten Risiko für das Auftreten einer pAVK einhergehen, sollen pAVK-PatientInnen antihypertensiv mit einem Zielblutdruck von <140/90 mmHg behandelt werden (2, 22).
- Vasoaktive Substanzen: durchblutungsfördernde Wirkstoffe sollen im Stadium der CI dann eingesetzt werden, wenn die Lebensqualität der PatientInnen erheblich eingeschränkt ist und ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann, wobei eine effektive Steigerung der Gehstrecke nur für Cilostazol (selektiver Phosphodiesterase-3-Hemmer) und Naftidrofuryl (5HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist; selektiver Serotoninrezeptor-Antagonist) nachgewiesen wurde (2).
- Systemische Antibiotikatherapie: soll bei klinischen Zeichen einer Lokalinfection, bei PatientInnen mit CLI sowie bei Zeichen einer systemischen Infektion eingeleitet werden (2).

#### **1.2.9.3.2 Arterielle Revaskularisation**

Arterielle Rekonstruktionen in Form von endovaskulären und gefäßchirurgischen Eingriffen sind eine symptomatische Therapie und lösen das Problem der progressiven Arteriosklerose nicht (22). Diese invasiven Methoden, die nur bei symptomatischen PatientInnen indiziert sind, sollten erst nach interdisziplinärer Abwägung zwischen Aufwand, Risiko und Nutzen durchgeführt werden, wobei auf das jeweilige klinische Stadium, Morphologie und Komplexität der Gefäßläsion, Begleiterkrankungen sowie den individuellen PatientInnenwunsch Rücksicht

genommen werden muss (2, 22). Die früher verwendete TASC-Klassifikation (Trans Atlantic Intersociety Consensus) zur differenzierten Entscheidung der invasiven Therapie ist heute nicht mehr geeignet (2).

Da bei PatientInnen mit CI die primären Behandlungsergebnisse einer rein konservativen Therapie mit Gehtraining ähnlich wirksam sind wie eine Revaskularisationstherapie, muss hier für jeden Fall individuell entschieden werden (11, 22). Das Hauptkriterium bei der Wahl der Therapie ist daher die Lebensqualität der Betroffenen. Besteht bereits eine CLI, ist eine Revaskularisation je nach Ausmaß des Gewebeverlustes und der Entzündungsaktivität schnellstmöglich erforderlich und oberstes Ziel (2, 22).

Endovaskuläre und gefäßchirurgische Revaskularisationen sind sich ergänzende Verfahren, die in geeigneten Fällen auch als Hybrideingriffe durchgeführt werden können, um risikominimierend Ressourcen zu sparen. Welche Methode zum Einsatz kommt, hängt einerseits von der Lokalisation, Länge und Komplexität des Verschlussprozesses und andererseits von der Expertise und der apparativen Ausstattung des/der BehandlerIn sowie dem Wunsch des/der PatientIn ab (22). Während die Zielgefäße für Bypass-Chirurgie und Katheterinterventionen früher hauptsächlich Becken-, Oberschenkel- und proximale Unterschenkelarterien waren, können heute Arterien bis zum Fußbereich erfolgreich revaskularisiert werden (33).

Eine endovaskuläre Behandlung sollte immer dann durchgeführt werden, wenn der angiomorphologische Befund erwarten lässt, dass ein der offenchirurgischen Therapie vergleichbares Ergebnis erzielt wird (2).

Bei folgenden Befundkonstellationen ist der primär offengefäßchirurgischen Behandlung gegenüber der endovaskulären Therapie, die hier nur im Ausnahmefall durchgeführt werden sollte, der Vorrang zu geben (2, 22):

- Subrenaler Aorten- und beidseitiger Beckenarterienverschluss
- Verschluss der A. femoralis communis
- Verschlüsse der A. iliaca externa oder der A. femoralis superficialis, die bis an die A. femoralis communis heranreichen
- Langstreckige Verschlüsse der A. femoralis superficialis, A. poplitea und der Trifurkation

- Langstreckige Verschlüsse der A. poplitea, der Trifurkation und aller tibialer Arterien bei gut erhaltenen distalen cruralen oder pedalen Anschlusssegmenten

Bei der Wahl des Katheterversfahrens zur Revaskularisation orientiert man sich vorrangig an der anatomischen Position der Gefäßläsion. Die perkutane transluminale Angioplastie mit Stent-Therapie gilt hierbei als Standardmethode und wird in der Regel im Stadium II bei kurzstreckigen, wenig verkalkten Stenosen und Verschlüssen <10cm Länge durchgeführt (11).

Bei Vorliegen von aortoiliakalen Stenosen wird die endovaskuläre Rekanalisation mittels Stentimplantation empfohlen und bei komplexen Läsionen eine Bypasschirurgie (2, 11).

Im Falle von femoropoplitealen Stenosen wird eine endovaskuläre Rekanalisation durchgeführt, wobei die primäre Stentangioplastie mit Nitinol-Stents und Paclitaxel-beschichteten Ballons bevorzugt werden (2, 11).

Bei Stenosen im Bereich der Femoralisgabel und der A. poplitea kommt die Thromendarrektomie zum Einsatz und bei infrapoplitealen Stenosen werden die Langzeit-Offenheitsraten durch ante- und retrograde Punktionsstechniken unter Verwendung von „drug-coated-balloons“ verbessert (11).

#### **1.2.9.4 Ultima Ratio: Amputation**

Die primäre Amputation ist die letzte Möglichkeit für PatientInnen, bei denen eine Revaskularisation keine mögliche Option mehr darstellt (2). Die pAVK (alleine oder in Kombination mit Diabetes mellitus) ist ursächlich für mehr als die Hälfte aller Amputationen – traumatische Ursachen stehen erst an 2. Stelle gefolgt von Eingriffen im Rahmen maligner Erkrankungen (30).

Unter einer Major-Amputation der unteren Extremität versteht man die Amputation oberhalb des Knöchels. Diese kann entweder als Disartikulation im Hüftgelenk, oberhalb des Kniegelenkes, als Disartikulation im Kniegelenk oder unterhalb des Kniegelenkes durchgeführt werden. Amputationen von Strukturen unterhalb des Knöchels werden als Minor-Amputationen bezeichnet (30). Die primäre Amputation muss abgegrenzt werden von der traumatischen Amputation, bei der die Extremität oder ein Teil davon im Zuge eines Unfalles abgetrennt wird (30).

Die Entscheidung zur Amputation auf dem Boden einer Gefäßkrankung folgt bei gesicherter CLI einem Algorithmus. Wenn der Patient nach erfolgter Bildgebung als nicht geeignet für eine Revaskularisation eingestuft wird erfolgt die weitere Evaluierung nach der Toleranz der Schmerzen und ob die betroffene Läsion stabil ist oder sich eine eventuell vorliegende Infektion bereits ausbreitet (2). Bei Infektionen mit erheblicher Zerstörung von Weichteil- oder Knochengewebe, dem Bestehen einer Osteomyelitis oder Zeichen einer Sepsis, bei vollständiger Ausschöpfung der Therapieoptionen nicht-heilender Wunden (mit oder ohne systemische Zeichen einer Sepsis) oder bei beträchtlichem Funktionsverlust der Extremität ist die Amputation oftmals ein notfallmäßiger Eingriff, der ohne weitere zeitliche Verzögerung durchgeführt werden sollte und dem Überleben des/der PatientIn gilt (30).

Das Amputationslevel richtet sich nach der Lokalisation und der Ausbreitung des geschädigten Gewebes, nach dem Heilungspotential des Stumpfes und dem Rehabilitationspotential des/der PatientIn (30). Obwohl die Erhaltung von so viel Gewebe wie möglich angestrebt wird, hat das Entfernen von nekrotischem und infiziertem bzw. entzündetem Gewebe höhere Priorität. Es muss im Sinne der Heilungschancen auf jeden Fall sichergestellt werden, dass eine suffiziente arterielle Perfusion im Amputationslevel stattfindet. Außerdem muss die strukturelle Integrität der Knochenstrukturen im zu erhaltenden Bereich der Extremität gegeben sein (30).

Die postoperative Versorgung von AmputationspatientInnen erfordert multidisziplinäre Kooperation. Eine adäquate Schmerztherapie, Möglichkeiten zur Rehabilitation, Physiotherapie und psychiatrische Betreuung sowie Unterstützung in der Wundversorgung stellen hierbei die Grundpfeiler dar (30).

### **1.2.9 Verlauf und Prognose**

Der Verlauf und die Prognose sind abhängig vom Schweregrad der pAVK und dem Ausschluss oder dem Fortbestehen von Gefäßrisikofaktoren. Bei Unterlass des Verzichtes auf Rauchen sowie bei nicht gut eingestelltem DM wird das Risiko für ein Verschlussrezidiv sowie für eine spätere Amputation entscheidend erhöht (11). Bei etwa einem Viertel der PatientInnen mit CI verschlechtert sich die Gehleistung während bei der Hälfte aller PatientInnen mit CI die Symptomatik unverändert bleibt

(11). Das Risiko einer CLI ist in dieser PatientInnengruppe sehr gering, nur 2% erleiden innerhalb der nächsten 10 Jahre eine Major-Amputation (2).

Da im Rahmen einer generalisierten Arteriosklerose ca. 50% der pAVK-PatientInnen im Stadium II auch koronare Gefäßstenosen und ca. 20% arteriosklerotische Veränderungen der extrakraniellen Hirnarterien vorweisen, verstirbt die Mehrzahl der pAVK-PatientInnen an einem Herzinfarkt (ca.70%) oder an einem Schlaganfall (ca.10%) (11). Die 5-Jahres-Mortalität von PatientInnen mit asymptomatischer pAVK beträgt 19%, die für symptomatische PatientInnen ca. 24% (23).

## **2 Fragestellung**

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die Erfassung von Unterschieden mit der Fragestellung einer Steigerung in der Anzahl der Major-Amputationsraten bei PatientInnen mit zugrundeliegender Gefäßerkrankung im Zeitraum des ersten COVID-19-Lockdowns 2020 in Österreich verglichen mit demselben Zeitraum in den Jahren 2019 und 2018.

## **3 Methoden**

Um die Anzahl erfolgter Major-Amputationen zu erfassen, wurde eine retrospektive Datenerhebung durchgeführt.

Im Februar 2021 wurde das für die Diplomarbeit benötigte PatientInnengut durch eine automatisierte Stichwortsuche durch die IT-Abteilung der KAGES in der openMEDOCS Patientendatenbank der Klinischen Abteilung für Innere Medizin am Universitätsklinikum Graz ausgewählt. Hierzu wurden alle PatientInnen, die bei zugrunde liegender Gefäßerkrankung ambulant, stationär oder intensivmedizinisch durch die Abteilung für Angiologie in den Zeiträumen 16.03.-30.06.2018, 16.03.-30.06.2019 und 16.03.-30.06.2020 betreut wurden, einem Mindestalter von 18 Jahren entsprachen und bei denen im zu untersuchenden Zeitraum eine Beinamputation notwendig war, ausgewählt.

Alle fallbezogen relevanten Arztbriefe der mittels Stichwortsuche erfassten PatientInnen wurden ausgehoben und hinsichtlich der Diagnose einer Amputation

der unteren Extremität evaluiert. Bei Bestätigung der Diagnose erfolgte der Einschluss in das Studienkollektiv, wobei Daten betreffend Alter, Geschlecht, vaskulärer Risikofaktoren, vaskulärer Vorerkrankungen, medikamentöser Therapie und Daten über die erfolgte Amputation in eine Excel-Datei eingetragen wurden. Für die retrospektive Datenanalyse wurde ein Antrag auf Bewilligung bei der Ethikkommission eingereicht, welche am 05.02.2021 ein positives Votum ausstellte.

### **3.1 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics und Microsoft Excel.

Die Häufigkeitsverteilung einzelner Parameter erfolgte mittels deskriptiver Statistik, sämtliche Häufigkeiten werden in Prozent der Gesamtzahl angegeben.

Normalverteilte Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Sämtliche Tabellen wurden mittels Microsoft Excel und Microsoft Word erstellt.

## **4 Ergebnisse**

Die automatisierte Stichwortsuche durch die IT-Abteilung der KAGES in der openMEDOCS-Patientendatenbank der Klinischen Abteilung für Innere Medizin am Universitätsklinikum Graz ergab für die drei angegebenen Zeiträume insgesamt 92 Treffer. Davon wurden insgesamt 9 aufgrund von mehrfachen Einträgen ausgeschlossen. 4 weitere wurden ausgeschlossen, da die relevanten Ereignisse nicht in den Beobachtungszeitraum fielen. 45 weitere PatientInnen konnten nicht berücksichtigt werden, da bei Ihnen Minor-Amputationen durchgeführt wurden, welche nicht der Hauptzielgröße entsprechen – 15 davon im Jahr 2018, 18 im Jahr 2019 und 10 im Jahr 2020. Bei insgesamt 6 PatientInnen wurden Amputationen im Bereich der oberen Extremität durchgeführt und bei 11 PatientInnen hatte eine Amputation im Bereich der unteren Extremität keinen Zusammenhang mit einer vaskulären Grunderkrankung.

Schließlich blieben 17 PatientInnen für die statistische Datenauswertung übrig – 2 davon für das Jahr 2018, 2 für 2019 und 13 für 2020.

## 4.1 Beschreibung der Studienpopulation

Das PatientInnenkollektiv der Untersuchungszeiträume aus 2018 (2018-Gruppe), 2019 (2019-Gruppe) und 2020 (2020-Gruppe) besteht aus insgesamt 17 PatientInnen, von denen 2 (11,8%) in die 2018-Gruppe, 2 (11,8%) in die 2019-Gruppe und 13 (76,5%) in die 2020-Gruppe fallen.

Die 2018-Gruppe besteht aus zwei männlichen Patienten, die 2019-Gruppe aus einem männlichen Patienten und einer weiblichen Patientin und die 2020-Gruppe aus 10 männlichen Patienten und 3 weiblichen Patientinnen. Das Gesamtkollektiv teilt sich in 13 (76,5%) männliche Patienten und 4 (23,5%) weibliche Patientinnen. Zur besseren Veranschaulichung zeigt Tabelle 3 die Aufteilung der jeweiligen Gruppen in ihr Geschlechterverhältnis.

**Tabelle 3**

*Aufteilung und Geschlechterverhältnis der drei Beobachtungszeiträume*

	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>gesamt</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
	<b>n = 2</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 17</b>
männlich	2 (100)	1 (50)	10 (76,9)	13 (76,5)
weiblich	0 (0)	1 (50)	3 (23,1)	4 (23,5)

Es wurden eine Reihe von Parametern bezüglich vaskulärer Risikofaktoren, vaskulärer Vorerkrankungen, medikamentöser Therapie sowie Daten in Bezug auf die im Beobachtungszeitraum durchgeführte Major-Amputation und die 1-Jahres-Mortalität erhoben und untereinander in Korrelation gesetzt. Es wird in den jeweiligen Kapiteln detaillierter darauf eingegangen. Tabelle 4 bietet einen ersten Überblick über die demographischen Daten und erhobene Risikofaktoren der Gesamtstudienpopulation unabhängig vom Geschlecht.

Zu den erhobenen Risikofaktoren zählen das Alter, Geschlecht, BMI (und daraus resultierend eventuell vorliegendes Übergewicht bei einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), eine positive Nikotinanamnese, art. Hypertonie, Diabetes mellitus und eine kombinierte Hyperlipidämie.

## 4.2 Altersverteilung

Die Studienpopulation aus 2018 bis 2020 war zum Zeitpunkt des Eingriffes im Durchschnitt 73,1 (SD±11,9; min.:45; max.:92) Jahre alt.

Die 2018-Gruppe (bestehend aus zwei Personen) war im Durchschnitt 75 (SD± 5,7; min.:71; max.: 79) Jahre- und die 2019-Gruppe (ebenfalls bestehend aus zwei Personen) 90,5 (SD± 2,1; min.:89; max.: 92) Jahre alt.

Die 2020-Gruppe (bestehend aus 13 Personen) hatte ein Durchschnittsalter von 70,1 (SD± 11,3; min.: 45; max.: 86) Jahren.

### Tabelle 4

*Übersicht über demographische Parameter und Risikofaktoren der Gesamtstudienpopulation (unabhängig vom Geschlecht) aus den Beobachtungszeiträumen 2018, 2019 und 2020*

<b>n = 17</b>	<b>n (%) / mean ± SD</b>
Alter (Jahre)	73,1 ± 11,9
<b>Geschlecht</b>	
männlich	13 (76,5)
weiblich	4 (23,5)
<b>Risikofaktoren</b>	
BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	24,2 ± 2,5
Übergewicht <sup>2</sup>	5 (29,4)
pos. Nikotinanamnese	3 (17,6)
art. Hypertonie	13 (76,5)
Diabetes mellitus	11 (64,7)
Hyperlipidämie	10 (58,8)

*Erklärung:*

<sup>1</sup> Body-Mass-Index

<sup>2</sup> Übergewicht: BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>

## 4.2 Risikofaktoren

Tabelle 4 veranschaulicht die Verteilung der vaskulären Risikofaktoren der Gesamtstudienpopulation (2018-2020) ohne Geschlechterbezug. Es bestand bei insgesamt 3 (17,6%) PatientInnen eine positive Nikotinanamnese, bei 11 (64,7%) PatientInnen lag ein Diabetes mellitus Typ II vor, 13 (76,5%) PatientInnen hatten eine art. Hypertonie, 5 (29,4%) PatientInnen waren mit einem BMI >25kg/m<sup>2</sup> übergewichtig und bei 10 (58,8%) PatientInnen bestand eine medikamentöse Dauertherapie bezüglich einer kombinierten Hyperlipidämie.

Tabelle 5 präsentiert noch einmal alle erhobenen Risikofaktoren bezogen auf die PatientInnengruppe aus 2020 im Geschlechtervergleich. Zusätzlich wurde auf vaskuläre Vorerkrankungen im Sinne einer koronaren Herzkrankheit (KHK), eines in der Anamnese stattgefundenen zerebralen ischämischen Insultes sowie einer in der Vergangenheit bereits durchgeführten peripheren Gefäßintervention im Bereich der unteren Extremität geachtet. In Bezug auf letztere wurden alle Interventionen berücksichtigt, die auf dem Boden einer chronischen Gefäßerkrankung durchgeführt wurden, sowie jene die zur Therapie eines akuten arteriellen Geschehens (z.B. arterielle Embolie) notwendig waren. Es fand sich bei 5 (38,5%) PatientInnen eine KHK, bei 2 (15,4%) PatientInnen ein stattgehabter Insult und bei 9 (69,2%) PatientInnen eine in der Vergangenheit durchgeführte periphere Gefäßintervention. 9 (69,2%) PatientInnen wurden bereits vor dem Beobachtungszeitraum mit einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung („Plättchenhemmung“) therapiert und eine Patientin (7,7%) nahm bereits Medikamente zur Hemmung der Blutgerinnung („Antikoagulation“) ein.

In den präpandemischen Beobachtungszeiträumen (2018 und 2019) litten von den insgesamt 4 PatientInnen 2 (50%) an einer KHK, einer (25%) hatte einen Insult in der Anamnese und bei 3 (75%) wurde in der Vergangenheit schon eine periphere Gefäßintervention durchgeführt. Von diesen 4 PatientInnen aus der 2018- und 2019-Gruppe erhielten 2 (50%) bereits zuvor eine Plättchenhemmung und zwei (50%) eine Antikoagulation. In keiner der drei Gruppen erhielt ein Patient oder eine Patientin eine Kombination aus Plättchenhemmung und Antikoagulation.

**Tabelle 5**

*Geschlechterverhältnis bezüglich vaskulärer Risikofaktoren, vaskulärer Vorerkrankungen, Medikation und Amputation im Beobachtungszeitraum 2020*

	<b>männlich</b> <b>n (%) /</b> <b>mean ± SD</b> <b>n = 10</b>	<b>weiblich</b> <b>n (%) /</b> <b>mean ± SD</b> <b>n = 3</b>	<b>gesamt</b> <b>n (%) /</b> <b>mean ± SD</b> <b>n = 13</b>
Alter (Jahre)	69,7 ± 11,6	71,3 ± 12,5	70,1 ± 11,3
BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 ± 2,1	26,6 ± 3,4	24,6 ± 2,5
Übergewicht <sup>2</sup>	2 (20)	2 (66,7)	4 (30,8)
Diabetes Mellitus	6 (60)	3 (100)	9 (69,2)
Nikotin	2 (20)	1 (33,3)	3 (23,1)
Hypertonie	7 (70)	3 (100)	10 (76,9)
Hyperlipidämie	4 (40)	3 (100)	7 (53,8)
<b>vaskuläre Vorerkrankungen</b>			
KHK <sup>3</sup>	2 (20)	3 (100)	5 (38,5)
Insult	0 (0)	2 (66,7)	2 (15,4)
Gefäßintervention <sup>4</sup>	7 (70)	2 (66,7)	9 (69,2)
<b>Medikation<sup>5</sup></b>			
Plättchenhemmung	7 (70)	2 (66,7)	9 (69,2)
Antikoagulation	0 (0)	1 (33,3)	1 (7,7)
<b>Amputation</b>			
Oberschenkel	4 (40)	1 (33,3)	5 (38,5)
Unterschenkel	6 (60)	2 (66,7)	8 (61,5)
Gangrän <sup>6</sup>	8 (80)	3 (100)	11 (84,6)
<b>verstorben<sup>7</sup></b>	2 (20)	1 (33,3)	3 (23,1)

*Erklärung siehe Seite 42: „Erklärung Tabelle 5“*

*Erklärung Tabelle 5:*

<sup>1</sup> Body-Mass-Index

<sup>2</sup> Übergewicht: BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>

<sup>3</sup> koronare Herzkrankheit

<sup>4</sup> Gefäßintervention einer unteren Extremität im Rahmen einer akuten oder chronischen Gefäßerkrankung

<sup>5</sup> bereits vor dem Eingriff als Dauermedikation eingenommen

<sup>6</sup> bei Aufsuchen des Krankenhauses bereits bestehendes Gangrän im betroffenen Gebiet

<sup>7</sup> innerhalb eines Jahres nach erfolgter Amputation verstorben

### **4.3 Amputation**

Tabelle 6 stellt die Amputationsraten der 2018- bis 2020-Gruppe dar. Insgesamt wurde im Vergleichszeitraum 2018 bei 2 PatientInnen eine Major-Amputation durchgeführt, 2019 ebenfalls bei 2- und 2020 bei 13 PatientInnen. Von den beiden 2018 durchgeführten Amputationen wurden 2 (100%) oberhalb des Kniegelenkes durchgeführt, von beiden 2019 durchgeführten waren 2 (100%) unterhalb des Kniegelenkes, 2020 war das Amputationslevel von insgesamt 13 bei 5 (38,5%) PatientInnen oberhalb des Kniegelenkes und bei 8 (61,5%) unterhalb.

In den präpandemischen Gruppen war die durchgeführte Amputation für alle PatientInnen der erste Eingriff dieser Art. In der 2020-Gruppe erlitten insgesamt 7 (53,8%) PatientInnen in der Vergangenheit bereits eine Major-Amputation. Diese im Folgenden als „Voramputation“ bezeichnete Operation wurde 2020 von diesen 7 PatientInnen bei 5 (71,4%) am selben Bein durchgeführt, wie die Amputation im Beobachtungszeitraum (d.h. die Operation fand ursprünglich weiter distal statt, musste dann aber revidiert werden und erhöhte somit das Amputationslevel). Hierbei war in 2 dieser 5 Fälle (40%) eine Revision der ursprünglichen Amputation auf ein femorales Amputationslevel notwendig. In einem (14,3%) der soeben erwähnten 7 Fälle aus 2020 betraf die Voramputation den kontralateralen Unterschenkel und in einem (14,3%) weiteren Fall den kontralateralen Oberschenkel.

Zum Zeitpunkt der Konsultation des Krankenhauses lag 2020 von 13 PatientInnen bereits bei 11 (84,6%) ein Gangrän oder eine Phlegmone im betroffenen Gebiet vor, was mit einer bereits erheblichen Gewebeschädigung einhergeht und einer

kritischen Extremitätenischämie entspricht (2018 und 2019 waren es 4 (100%) von 4).

2020 musste bei 2 (15,4%) PatientInnen die Extremität explizit aufgrund einer bereits bestehenden Sepsis im Sinne des Überlebens abgenommen werden, bei 4 (30,8%) PatientInnen wurde die Amputation nach mehrmaligen frustranen Revaskularisationsversuchen durchgeführt, wobei hier bei 2 (50%) der 4 PatientInnen ein Bypassverschluss als Ursache erwähnt wird. Letzterer wird in den präpandemischen Gruppen insgesamt bei einem (25%) von 4 PatientInnen erwähnt und frustrane Revaskularisationsversuche bei einem (25%) weiteren.

Die zugrundeliegende Gefäßerkrankung ist 2020 von 13 PatientInnen bei 12 (92,3%) die pAVK (wobei hier bei einem Patienten ein langstreckiger Verschluss der rechten A. femoralis superficialis vorlag) und bei einem (7,7%) Patienten eine Thrombangiitis obliterans. Von den 12 pAVK-PatientInnen besteht bei 9 (75%) zusätzlich ein Diabetes mellitus. 2018 und 2019 hatten alle 4 (100%) PatientInnen eine pAVK und 2 (50%) davon zusätzlich einen DM.

## **Tabelle 6**

*Anzahl der Major-Amputationen und -Voramputationen der Beobachtungszeiträume 2018-2020 (jeweils 16.03.-30.06.) im Vergleich*

	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Major-Amputationen</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 13</b>
Oberschenkel	2 (100)	0 (0)	5 (38,5)
Unterschenkel	0 (0)	2 (100)	8 (61,5)
<b>Major-Voramputationen<sup>1</sup></b>	0 (0)	0 (0)	7 (53,8)
Voramputation ipsilaterales Bein <sup>2</sup>	0 (0)	0 (0)	5 (38,5)
Voramputation kontralateraler OS <sup>3</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)
Voramputation kontralateraler US <sup>4</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)

### *Erklärung*

<sup>1</sup> PatientInnen, bei denen im Beobachtungszeitraum eine Major-Amputation durchgeführt wurde und die bereits eine Major-Amputation in der Vorgeschichte haben.

<sup>2</sup> PatientInnen mit Major-Amputation in der Vorgeschichte, die am selben Bein durchgeführt wurde, wie im Beobachtungszeitraum, allerdings in einem distaleren Amputationslevel

<sup>3</sup> PatientInnen mit Major-Amputation in der Vorgeschichte, die am kontralateralen Bein oberhalb des Knies durchgeführt wurde (OS = Oberschenkel)

<sup>4</sup> PatientInnen mit Major-Amputation in der Vorgeschichte, die am kontralateralen Bein unterhalb des Knies durchgeführt wurde (US = Unterschenkel)

#### **4.4 Geschlechtervergleich**

Der Geschlechtervergleich bezüglich vaskulärer Risikofaktoren, vaskulärer Vorerkrankungen, Medikation, Angaben zur durchgeführten Amputation sowie zur 1-Jahres-Mortalitätsrate sind für die 2020-Gruppe detailliert in Tabelle 5 angeführt. In der 2018-Gruppe wurden beide im Beobachtungszeitraum durchgeführten Major-Amputationen an Männern vorgenommen – in beiden Fällen eine Oberschenkelamputation und in beiden Fällen war keine Voramputation in der Anamnese. In der 2019-Gruppe wurde bei einer Patientin und einem Patienten eine Unterschenkelamputation durchgeführt – auch hier in beiden Fällen ohne Voramputation.

In der 2020-Gruppe waren die 10 Patienten im Durchschnitt 69,7 (SD±11,6; min.:45; max.:86) Jahre alt und die 3 Patientinnen 71,3 (SD±12,5; min.:57; max.:80). Die beiden männlichen Patienten aus der 2018-Gruppe waren im Durchschnitt 75 Jahre alt (SD±5,7; min.:71; max.:79). In der 2019-Gruppe war der männliche Patient 92- und die weibliche Patientin 89 Jahre alt.

Da sich in der 2018- und 2019-Gruppe von den insgesamt 4 PatientInnen nur eine weibliche Person befindet, ist ein Geschlechtervergleich in diesen beiden Gruppen auch aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahl wenig sinnvoll.

#### **4.5 1-Jahres-Mortalität**

Ein Jahr nach erfolgter Amputation sind 2020 von 13 PatientInnen 3 (23,1%) verstorben – 2 Männer und eine Frau. Von diesen 3 wurde bei 2 (66,7%) im Bereich des Oberschenkels- und bei einem (33,3%) im Bereich des Unterschenkels amputiert. Die Verstorbenen hatten ein Durchschnittsalter von 70,7 (SD±12,3; min.:57; max.:81) Jahren und keine Voramputation am kontralateralen Bein.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Allgemeine Bemerkungen**

Die COVID-19-Pandemie stellt unsere Gesellschaft, wie auch das Gesundheitssystem, seit ihrem Ausbruch vor große Herausforderungen.

In Österreich wurde mit dem ersten durch die Regierung ausgerufenen COVID-19-Lockdown im Frühjahr 2020 zur Senkung der Virusübertragung unter anderem versucht das zu diesem Zeitpunkt bereits stark belastete Gesundheitssystem vor einem Kollaps zu bewahren. Dies war mit Maßnahmen wie einer strikten Ausgangsbeschränkung und der Umleitung von Gesundheitsressourcen verbunden, was mit einer deutlichen Verzögerung von Eingriffen und anderen Therapien bei PatientInnen ohne aktive COVID-19-Erkrankung einherging. Durch soeben genannte Faktoren, aber auch durch den Aufruf zur Vermeidung sozialer Kontakte und die generelle Angst vor COVID-19 in der Bevölkerung waren PatientInnen sehr zurückhaltend das Gesundheitssystem zu konsultieren, auch wenn es zum Auftreten akuter- oder zur Zunahme chronischer Beschwerden gekommen ist. Durch die Verzögerung der medizinisch notwendigen Intervention zeigte sich eine eingeleitete Behandlung daher in vielen Fällen als nicht mehr effektiv, was oftmals schwere gesundheitliche Folgen hatte (28, 42).

Auch angiologische PatientInnen mit vaskulärer Grunderkrankung und diversen chronischen Komorbiditäten suchten Gesundheitseinrichtungen häufig erst mit einer massiven Befundverschlechterung im Bereich der unteren Extremitäten auf, wodurch eine beinerhaltende Therapie unter Umständen nicht mehr möglich war und somit die Indikation zur Amputation gestellt werden musste (35).

### **5.2 Diabetes und pAVK**

Diabetes mellitus ist ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung einer atherosklerotischen Erkrankung und damit auch für die pAVK. Im Moment betrifft dieser Risikofaktor mehr als 170 Millionen Menschen weltweit - bis 2030 wird ein Anstieg auf ca. 370 Millionen erwartet (31).

Erwähnenswert ist dies im Rahmen der vorliegenden Arbeit vor allem deshalb, da PatientInnen mit DM ein relatives Risiko mit einer odds ratio von 1,88 (95%CI, 1,66-2,14) haben, eine pAVK zu entwickeln (6). Liegen beide Erkrankungen vor, besteht

für die PatientInnen ein hohes Risiko für die Entstehung eines diabetischen Fußsyndroms (DFS) und damit auch ein hohes Amputationsrisiko der unteren Extremität (OR 1.5; [1.4; 1.54]) (22).

In der vorliegenden Arbeit hatten in der Gesamtstudienpopulation (2018-2020) 11 von 17 (64,7%) PatientInnen einen DM.

Das DFS zeigt oft einen progressiven klinischen Verlauf, der rasch zur kritischen Verschlechterung mit Entwicklung von CLI, Gangrän und Begleitinfektionen führen kann (36). Eine adäquate und rechtzeitige Behandlung ist daher essenziell, um schwere Komplikationen zu vermeiden (36).

Da offene Wunden an diabetischen Füßen einer peniblen Wundpflege und regelmäßiger Kontrolle durch ärztliches- und pflegerisches Personal bedürfen, was für viele PatientInnen während des Lockdowns nicht möglich war und durch die diabetische Polyneuropathie eine Verschlechterung bei optisch nicht offensichtlicher Progression oft unbemerkt blieb, kam es in vielen Fällen zu einer Progression mit schwerwiegenden Folgen, die vermieden hätte werden können.

Dass diabetische Fußulzerationen ein entscheidender Faktor in Bezug auf die Mortalität sind, zeigt ein systematisches Review, das die Langzeitmortalität bei pAVK-PatientInnen mit DM nach einer Amputation im Bereich der unteren Extremität erfasst hat. Die retrospektive Mortalität liegt hier im 1-, 2-, 3- und 5-Jahres Follow-up bei 47,9%, 61,3%, 70,6% und 62,2% (35).

### **5.3 Folgen einer Major-Amputation**

Eine Extremität oder einen Teil davon zu verlieren, ist ein traumatisierendes Erlebnis, das nicht nur in Bezug auf die Psyche schwerwiegende Folgen hat. Auch die Funktion, die durch die betroffene Gliedmaße übernommen wurden, geht damit verloren. Infolgedessen kommt es zu einer Reihe von Erschwernissen im Alltag der PatientInnen, die sich unterschiedlich stark auf die Lebensqualität und die Lebenserwartung auswirken.

Im Folgenden werden einige Aspekte beleuchtet, die sehr häufig mit einer Major-Amputation verbunden sind.

Die Major-Amputation einer unteren Extremität ist zum einen per se kein einfacher Eingriff, zum anderen gehen mit ihm eine Reihe von peri- und postoperativen Komplikationen einher. Zu den häufigsten perioperativen Komplikationen zählen

Wundinfektionen, postoperative Blutungen, Stumpfhämatome, postoperative Sepsis und die Notwendigkeit einer Revision (30). Die Revision einer Amputation auf ein höheres (femorales) Level muss bei 10-20% der PatientInnen, bei denen initial unterhalb des Knies amputiert wurde, durchgeführt werden (30, 34, 43). Im Rahmen dieser Arbeit war im Beobachtungszeitraum 2020 in 2 von 13 Fällen (15,4%) eine Revision auf ein femorales Amputationslevel notwendig. Zwischen 9- und 17% der PatientInnen, bei denen unterhalb des Knies amputiert wurde, muss innerhalb der nächsten 12 Monate auch am kontralateralen Bein eine Major-Amputation durchgeführt werden (30, 34, 43). Von den Minor-Amputationen muss in ca. 35% der Fälle im Laufe des ersten postoperativen Jahres eine Revision auf ein höheres Amputationslevel erfolgen (30). In der vorliegenden Arbeit war in 2 von 13 Fällen (15,4%) die im Beobachtungszeitraum 2020 durchgeführte Amputation bereits die des zweiten Beines. Es liegen keine Follow-up-Daten bezüglich Folgeamputationen für die 2020-Gruppe vor.

Bis zu 95% der PatientInnen sind nach einer Amputation von chronischem Schmerz betroffen (30, 45). Für chronischen Schmerz kommen viele mögliche Ursachen in Betracht, die direkt oder indirekt mit der erfolgten Operation zusammenhängen. Persistierender Schmerz kann im operierten Bereich z.B. das Zeichen einer Stumpfschämie, Druckschmerz, eines Neuroms, einer Infektion oder Phantomschmerz sein (30). Das optimale Schmerzmanagement ist bei AmputationspatientInnen wichtig für die Risikominimierung des Auftretens von Phantomschmerzen, wobei die Unterscheidung zwischen Stumpf- und Phantomschmerzen anamnestisch nicht immer eindeutig ist (30).

Indirekt mit dem Eingriff verbundene Schmerzen werden z.B. durch Flexionskontrakturen im Hüft- und/oder Kniegelenk als Folge einer Major-Amputation ausgelöst, von denen eine Kontraktur im Hüftgelenk eine kompensatorische Lumbal-Lordose und hierdurch verursachte untere Rückenschmerzen zur Folge hat (30).

Die postoperative Versorgung von AmputationspatientInnen erfordert multidisziplinäre Kooperation. Eine adäquate Schmerztherapie, Möglichkeiten zur Rehabilitation, Physiotherapie und psychiatrische Betreuung seien hier nur als einige Beispiele genannt. (30)

Auch Depressionen oder das posttraumatische Belastungssyndrom zählen zu den Folgen von Amputationen (30). Das Auftreten von Depressionen kann hierbei durch eine Reaktion auf die Operation selbst oder auf die darauffolgende Einschränkung der Mobilität und Lebensqualität ausgelöst werden (30). Risikofaktoren für die Entstehung von Depressionen sind in solchen Fällen vor allem ein junges Alter zum Zeitpunkt der Amputation, starke und/oder chronische Schmerzen sowie instabile Persönlichkeitsstrukturen (30, 44).

Zudem gestaltet sich die postoperative Mobilisation nach Major-Amputationen oft schwierig, da die Betroffenen zum Zeitpunkt des Eingriffes in vielen Fällen bereits ein hohes Alter erreicht haben und zudem oftmals eine Reihe von Komorbiditäten vorliegen. Oft fehlt die zur Remobilisation benötigte Muskelkraft, eventuell liegen kardiale oder pulmonale Begleiterkrankungen vor, die körperlicher Schonung bedürfen, möglicherweise ist die Mobilität in den Gelenken aufgrund des fortgeschrittenen Alters oder bereits stattgefundenen Operationen orthopädischer oder unfallchirurgischer Natur stark eingeschränkt oder diverse neurologische Erkrankungen, wie Demenz oder Parkinson, stehen dem angestrebten Therapieziel im Weg. Dies führt in vielen Fällen dazu, dass teilweise Abhängigkeit, die die Bewältigung des Alltages mit leichter Unterstützung noch zuließen, zu vollständiger Abhängigkeit wird, die die gewohnte Lebensweise ohne Hilfe einer zweiten Person nicht mehr möglich macht. Vor allem bei betagten PatientInnen oder bei Personen mit diversen Begleiterkrankungen, die durch die systemische atherosklerotische Ursache der pAVK früher oder später fast zwangsläufig präsent sind, endet dieser Weg nicht selten im Pflege- oder Altersheim oder führt zu sozialer Abschottung.

Da das Gehtraining zur Kollateralenbildung zu einem der Grundpfeiler in der Basisbehandlung der pAVK zählt, das nach einer Major-Amputation mit teilweisem oder vollständigem Verlust einer unteren Extremität in suffizienter Form nur noch schwer durchführbar ist, ist eine Progression der Erkrankung in der noch erhaltenen unteren Extremität sehr wahrscheinlich. In der vorliegenden Arbeit war in der 2020-Gruppe in 2 von 13 Fällen (15,4%) die im Beobachtungszeitraum durchgeführte Major-Amputation bereits die der einzigen noch verbliebenen unteren Extremität – die PatientInnen haben damit nach dieser Operation beide Beine verloren. Durch Einbußen in der Mobilität sinkt durch die Abnahme an täglicher Bewegung

außerdem der Energieverbrauch, was mit einer Gewichtszunahme und dadurch einer Erhöhung eines wichtigen vaskulären Risikofaktors und möglicherweise der Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Progression präexistenter Komorbiditäten zusammenhängt. Da PatientInnen, je nach Höhe des Amputationslevels und des allgemeinen Gesundheitszustandes, nach der Amputation eventuell auf einen Rollstuhl angewiesen sind, ist die Entwicklung eines Dekubitus vor allem im Bereich des Steißbeines keine Seltenheit (30), was wiederum mit aufwändigem Wundmanagement, Schmerzen und dem Risiko einer Infektion verbunden ist.

## **5.4 Mortalität**

Die Major-Amputation einer unteren Extremität ist außerdem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert - besonders bei CLI (2). Bereits vor 30 Jahren berichtete Wolfe von einer 1-Jahres-Mortalität von 20% bei CLI (2).

In einem französischen Register (COPART) mit 940 PatientInnen betrug die 1-Jahres-Mortalität mit CLI 23,1% (im Vergleich zu 5,7% bei PatientInnen mit stabiler CI) (2). Bei CLI und Ulzerationen lag die Jahressterblichkeit sogar bei 28,7% (2).

Die Mortalität in der unmittelbaren postoperativen Phase ist abhängig von der Indikation der Amputation, assoziierten Komorbiditäten (z.B. pAVK und DM) und Infektionen (30). Die häufigsten Ursachen für perioperative Mortalität nach pAVK-assoziierten Amputationen sind kardiale Komplikationen, Sepsis und Pneumonie (30, 34).

Ein höheres Amputationslevel korreliert mit einer höheren Mortalität (35).

Wie oben bereits erwähnt, zeigt ein systematisches Review zur Langzeitmortalität bei pAVK-PatientInnen mit DM, bei denen eine Amputation im Bereich der unteren Extremität durchgeführt wurde, eine retrospektive Mortalität im 1-, 2-, 3- und 5-Jahres Follow-up von 47,9%, 61,3%, 70,6% und 62,2% (35).

In der vorliegenden Arbeit lag die 1-Jahres-Mortalität in der 2020-Gruppe bei 23,1% (3 von 13), davon hatten 2 (66,7%) einen DM.

## 5.5 Lockdown als Ursache

Der im Frühjahr 2020 in Österreich ausgerufenen Lockdown ging unter anderem mit strikten Ausgangsbeschränkungen und der Umleitung von gesundheitlichen Ressourcen einher. Dies hatte durch die vorübergehende Schließung vieler Kontrollambulanzen vor allem auf PatientInnen mit chronischen Erkrankungen erhebliche Auswirkungen.

Bezogen auf angiologische Abteilungen hatten sowohl der Lockdown, als auch die exponentiell steigende Zahl von COVID-19-PatientInnen mit starken respiratorischen Symptomen und damit einhergehend die zwangsläufige temporäre Umstrukturierung innerhalb der Krankenhäuser zum Teil zur Folge, dass der Ambulanzbetrieb auf akute/kritische Fälle umgestellt werden musste (40). Zudem wurden elektive stationäre Aufnahmen eingestellt, endovaskuläre Therapien wurden nur bei PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie durchgeführt, PatientInnen mit CI wurden nicht mehr direkt an der Abteilung therapiert und ad-personam-Kontrollen wurden auf Telemedizin umgestellt (40).

PAVK-PatientInnen reagierten auf den Lockdown größtenteils mit Terminabsagen (40). Hierfür können hauptsächlich folgende Gründe genannt werden: die Angst vor Ansteckung mit COVID-19 innerhalb des Krankenhauses, PatientInnen zählten sich teilweise selbst zur Risikogruppe und Angehörige rieten PatientInnen davon ab, ins Krankenhaus zu gehen (40). Zu den unfreiwillig unterlassenen Vorstellungen im Krankenhaus kam es teilweise dadurch, dass Pflegeinstitutionen PatientInnen auch bei CLI oder kritischen Wunden nicht ins Krankenhaus schickten und viele Arztpraxen ebenso geschlossen waren, wie entsprechende Abteilungen an den Peripheriespitälern (40).

Dadurch kam es in einem hohen Ausmaß zu Major-Amputationen, akuten Ischämien und Wundverletzungen bei pAVK-PatientInnen (40).

Nicht nur in Österreich, sondern auch in vielen anderen von der Pandemie betroffenen Gebieten, war zu beobachten, dass PatientInnen sich trotz Notwendigkeit erst sehr spät oder überhaupt nicht im Krankenhaus vorstellten. Eine in Frankreich durchgeführte retrospektive Kohortenstudie zeigt, dass sich im französischen Lockdown (verglichen mit demselben Zeitraum im Vorjahr) weniger

PatientInnen mit diabetischen Fußulzerationen (DFU) in den Spitälern vorstellten (38). Die AutorInnen verglichen dafür die Lockdown-Periode 2020 mit demselben Zeitraum 2019 und konnten für die Kalenderwochen 12-19 2020 eine signifikante Senkung ( $p < 10^{-4}$ ) in der Zahl der Hospitalisierungen von PatientInnen mit DFU feststellen. Sie interpretieren die Ergebnisse als eine Folge auf die Lockdown-bedingte Barriere in der Versorgung von PatientInnen mit DFS, die Überlastung des Gesundheitssystems und die Veränderungen im Gesundheitsverhalten der Bevölkerung (38).

Bei fehlender Revaskularisation im Stadium der CLI besteht ein signifikant erhöhtes 1-Jahres Risiko einer Major-Amputation (25% vs. 8%) (22).

Die beeinträchtigte Beurteilbarkeit gesundheitlich dringlicher Situationen durch die Angst vor COVID-19 sowie die Lockdown-bedingten Maßnahmen führten in vielen Fällen auch bei Vorliegen von kardialen Erkrankungen zur Unterlassung der Inanspruchnahme medizinischer Hilfestellung. Eine Studie aus Österreich befasst sich mit dem Rückgang der Hospitalisierungen an insgesamt 17 Herzzentren bei akutem Koronarsyndrom seit dem Beginn des Ausbruches von COVID-19 in Österreich und der hier durchgeführten Verordnungen der Regierung (28). Im Beobachtungszeitraum 02.-29.03.2020 zeigt sich ein unerwartet hoher Rückgang der Aufnahmen und folgend auch Behandlungen für alle Subtypen von akutem Koronarsyndrom (28). Im Vergleich der ersten und letzten Kalenderwoche innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es hier zu einer relativen Reduktion um 39,4% (28).

Eine weitere COVID-19-Lockdown-bezogene Studie untersuchte die Anzahl der durchgeführten Amputationen im Bereich der unteren Extremität bei PatientInnen mit DFS im italienischen Lockdown verglichen mit 2019 (27). Diese in Italien durchgeführte retrospektive Single-Center-Studie zeigte im untersuchten Zeitraum eine signifikant höhere Prävalenz (60% vs. 18%,  $p=0,001$ ) im Vergleich zum Vorjahr (27). Eine weitere in Italien durchgeführte Studie kam zu einem ähnlichen Schluss – hier fand während des Lockdowns eine Erhöhung der Amputationsrate um fast 50% im Vergleich zum Vorjahr statt (39) und in einer indischen Studie mit einem Beobachtungszeitraum von jeweils 25.03.-31.12. kam es 2020 zu einer Zunahme der Major-Amputationen um 54,1% im Vergleich zu 2019 (37).

## **5.6 Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit zeigt den indirekten Effekt von COVID-19 auf PatientInnen mit Gefäßerkrankungen, der mit einem deutlichen Anstieg der im ersten österreichischen COVID-19-Lockdown durchgeführten Major-Amputationen im Vergleich zu den beiden Vorjahren zusammenhängt. Während es im untersuchten Zeitraum (16.03.-30.06.) 2018 und 2019 zu jeweils zwei Major-Amputationen gekommen ist, stieg diese Zahl im Lockdown 2020 um 550% auf 13 an, was vorrangig durch oben genannte Faktoren in Zusammenhang mit dem Lockdown erklärt werden kann.

Um Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Marianne Brodmann, interimistische Leiterin der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz, zu zitieren:“ Unsere pAVK-Patienten haben durch den COVID-19-bedingten Lockdown eine massive Krankheitsprogression erlitten und werden in Zukunft mit den Folgeschäden, die durch die verzögerte Behandlung aufgetreten sind, leben müssen.“ (40)

## **5.7 Limitationen der Studie**

Eine mögliche Schwäche dieser Arbeit liegt darin, dass die durchgeführte Datenauswertung eine Single-Center-Studie ist und die Resultate daher nicht generalisiert werden können. Ein aussagekräftigeres Ergebnis könnte durch die Durchführung einer retrospektiven Multicenter-Studie - durch ein größeres Studienkollektiv und die Auswertung regionaler Unterschiede - erreicht werden. Zudem wären durch eine größere Fallzahl in den Vergleichszeiträumen 2018 und 2019 bessere Vergleiche bezüglich Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Details zur durchgeführten Amputation zwischen den einzelnen Gruppen möglich.

Im Rahmen dieser Arbeit war durch die zeitliche Nähe zum Beobachtungszeitraum 2020 nur ein 1-Jahres-Follow-up möglich. Durch die Durchführung eines 5-Jahres-Follow-up könnten bedeutende Beobachtungen in Bezug auf die Dynamik der Grunderkrankung und der Risikofaktoren, die Entwicklung der Lebensqualität und das Mortalitätsrisiko gemacht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. G. Höfler, H. Kreipe, H. Moch. Pathologie. 6th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; August 2019. Seite 406-411.
2. S3-Leitlinie Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Stand: 2015. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003l\\_S3\\_PAVK\\_periphere\\_arterielle\\_Verschlusskrankheit\\_2020-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheit_2020-05.pdf)
3. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose [Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease]. Dtsch Med Wochenschr. 2015 Dec;140(24):1798-802.
4. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation; 1985; 71:510-515.
5. Diehm C, Schuster A, Allenberg J, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study. Atherosclerosis 2004;172:95- 105.
6. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 2013;382:1329-1340.
7. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J Epidemiol 1991;20:384-392.
8. Darius H, Trampisch HJ, Pittrow D, Allenberg JR, Haberl RL, Mahn M, et al. Risiken der Koronaräquivalente Diabetes mellitus und Periphere Arterielle Verschlusskrankheit im Vergleich [Comparison of two coronary risk equivalents: diabetes mellitus and peripheral arterial disease]. Dtsch Med Wochenschr. 2008 Nov;133(45):2317-22. German.
9. Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. J Thromb Thrombolysis 2004;17:51-61.
10. Silbernagl S., Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 4th ed. Würzburg, Tübingen: Georg Thieme Verlag KG; 2013. S. 252-254, 262-263, 316.
11. Herold G. Innere Medizin. Auflage 2021. Köln, 2021. S. 806-810.
12. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). Circulation. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.
13. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diab Med 1998;15:508-514.
14. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816.
15. Boström A, Karacagil S, Löfberg AM, Ljungman C, Nyman R, Logason K, et al. Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for

- endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. *Vasc Surg* 2001;35:437-442.
16. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-1764. Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.92.7.1758?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.92.7.1758?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  17. Ranke C, Creutzig A, Alexander K. Duplex scanning of the peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:433- 440.
  18. Ouwendijk R, Kock MC, van Dijk LC, van Sambeek MR, Stijnen T, Hunink MG. Vessel wall calcifications at multi-detector row CT angiography in patients with peripheral arterial disease: effect on clinical utility and clinical predictors. *Radiology* 2006;241:603-608. Available from: [https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2412050781?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2412050781?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  19. Langenberger H, Schillinger M, Plank C, Sabeti S, Dick P, Cejna M, et al. Agreement of duplex ultrasonography vs. computed tomography angiography for evaluation of native and in-stent SFA re-stenosis-- findings from a randomized controlled trial. *Eur J Radiol* 2012;81:2265-2269.
  20. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. 2007 Jun 16;334(7606):1257. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892528/>
  21. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) *Eur J Vasc Surg* 2007;33(Suppl. 1):S1-S75.
  22. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Rümenapf P. Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113:729-36. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/183108/Diagnostik-und-Therapie-der-peripheren-arteriellen-Verschlusskrankheit>
  23. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053-61. Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865600?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865600?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  24. Conte SM, Vale PR. Peripheral Arterial Disease. *Heart Lung Circ*. 2018 Apr;27(4):427-432.
  25. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC: Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Sys Rev* 2014; 7: CD000990. [Internet]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000990.pub3/full>

26. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e669S-e690S. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278062/>
27. Caruso P, Longo M, Signoriello S, Gicchino M, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Diabetic Foot Problems During the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Care Center: The Emergency Among the Emergencies. *Diabetes Care*. 2020 Oct;43(10):e123-e124. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/10/e123/35913/Diabetic-Foot-Problems-During-the-COVID-19>
28. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1852-1853. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184486/>
29. getABI Study group. getABI: German epidemiological trial on ankle brachial index for elderly patients in family practice to detect peripheral arterial disease, significant marker for high mortality. *Vasa*. 2002 Nov;31(4):241-8.
30. Kalapatapu V. Lower extremity amputation. [Internet]. UpToDate. 2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/lower-extremity-amputation?search=lower%20extremity%20amputation&source=search\\_result&selectedTitle=1~59&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/lower-extremity-amputation?search=lower%20extremity%20amputation&source=search_result&selectedTitle=1~59&usage_type=default&display_rank=1)
31. Wexler D. Evaluation of the diabetic foot. [Internet]. UpToDate. 2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-diabetic-foot?search=evaluation%20of%20the%20diabetic%20foot&source=search\\_result&selectedTitle=1~65&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-diabetic-foot?search=evaluation%20of%20the%20diabetic%20foot&source=search_result&selectedTitle=1~65&usage_type=default&display_rank=1)
32. Berger J. Overview of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. [Internet]. UpToDate. 2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-peripheral-artery-disease-in-patients-with-diabetes-mellitus?search=overview%20of%20peripheral%20artery%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-peripheral-artery-disease-in-patients-with-diabetes-mellitus?search=overview%20of%20peripheral%20artery%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
33. Dohmen A, Eder S, Euringer W, Zeller T, Beyersdorf F. Chronic critical limb ischemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Feb;109(6):95-101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295209/>
34. Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, et al. Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg*. 2004 Apr;139(4):395-9; discussion 399. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/396466>
35. Stern JR, Wong CK, Yerovinkina M, Spindler SJ, See AS, Panjaki S, et al. A Meta-analysis of Long-term Mortality and Associated Risk Factors following Lower Extremity Amputation. *Ann Vasc Surg*. 2017 Jul;42:322-327.
36. Spraul M. Mehr Amputationen im COVID-19-Lockdown. *Info Diabetologie*. 2020;14(5):20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568028/>

37. Viswanathan V, Nachimuthu S. Major Lower-Limb Amputation During the COVID Pandemic in South India. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 May 28;15347346211020985. [Internet]. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15347346211020985?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15347346211020985?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
38. Mariet AS, Benzenine E, Bouillet B, Vergès B, Quantin C, Petit JM. Impact of the COVID-19 Epidemic on hospitalization for diabetic foot ulcers during lockdown: A French nationwide population-based study. *Diabet Med*. 2021 Jul;38(7):e14577. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14577>
39. Sena G, Gallelli G. An increased severity of peripheral arterial disease in the COVID-19 era. *J Vasc Surg*. 2020 Aug;72(2):758. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192106/>
40. Fisch S. Kongressbericht: COVID-19: Shutdown und Quarantäne erhöhen Amputationsraten stark. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 2020; 17(3), 23-24. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/14754.pdf>
41. Neundörfer B, Reichel G. Serie: Diabetische Neuropathie – Pathogenese und Therapie der peripheren Polyneuropathien. *Dtsch Arztebl* 1996; 93(15): A-963 / B-821 / C-745. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/1119/Serie-Diabetische-Neuropathie-Pathogenese-und-Therapie-der-peripheren-diabetischen-Polyneuropathien>
42. Galarza M, Gazzeri R. Letter: Collateral Pandemic in Face of the Present COVID-19 Pandemic: A Neurosurgical Perspective. *Neurosurgery*. 2020 Aug 1;87(2):E186-E188. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188167/>
43. Cruz CP, Eidt JF, Capps C, Kirtley L, Moursi MM. Major lower extremity amputations at a Veterans Affairs hospital. *Am J Surg*. 2003 Nov;186(5):449-54.
44. Bhuvaneshwar CG, Epstein LA, Stern TA. Reactions to amputation: recognition and treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(4):303-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2018851/>
45. Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Oct;86(10):1910-9.