

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zentrum für Neuromodulation

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Epidurale Neurostimulation bei chronischer kritischer Extremitätenischämie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Daniela Reichstein
2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Dr. med. Jan Vesper

Korreferent: PD Dr. med. Lars Wojtecki

Zusammenfassung

Die chronisch kritische Extremitätenischämie (CLI) ist ein häufiges und zunehmendes Krankheitsbild, welches mit sehr hoher Letalität und dem häufigen Verlust der betroffenen Extremität einhergeht. Von allen Patienten, bei denen eine chronische Extremitätenischämie auftritt, können 10 - 20% nicht revaskularisiert werden. Für diese Patienten steht neben der medikamentösen Therapie als einzige weitere Therapieoption die epidurale Neurostimulation zur Verfügung.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der 71 Patienten, welche als nicht revaskularisierbar kategorisiert wurden (30 Frauen, 41 Männer; mittleren Alters 71 Jahre; SD 10,9; 53- 90 Jahre), davon 21 im Fontaine-Stadium III und 50 im Fontaine-Stadium IV, über 12 Monate nach der Implantation eines epiduralen Neurostimulators beobachtet wurden.

Ziel war es zu untersuchen, ob die Auswahl der Patienten anhand rein klinischer Parameter, ohne die Anwendung einer Testphase vor der Implantation sowie ohne die vorherige Durchführung einer transkutanen Sauerstoffmessung zur Selektion, einen Vorteil im Hinblick auf den Extremitätenerhalt und das Überleben bringt, oder ob diese Auswahl zu Ergebnissen führt, die im Vergleich mit einer Vorauswahl durch Testphase und/oder transkutaner Sauerstoffmessung unterlegen sind. Für die statistischen Beobachtungen wurden deskriptive Methoden sowie Überlebensfunktionen und ein Binominaltest herangezogen.

Im Ergebnis nach 12 Monaten zeigte sich in allen Stadien der chronisch kritischen Extremitätenischämie eine Gesamtamputationsrate von 36,6% (n=26). Von den 71 untersuchten Patienten waren 3 verstorben (4,22%). Bei der Untersuchung der Ergebnisse fällt ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der einzelnen Fontaine-Stadien auf. So lag im Stadium III die Amputationsrate bei 9,5% (n=2) und im Stadium IV bei 48% (n=24).

Für den Vergleich dieser Arbeit mit der Literatur (SCS-EPOS-Studie) ergibt sich der Hinweis, dass die Auswahl der Patienten anhand rein klinischer Parameter so wie in dieser Arbeit geschehen, nicht unterlegen ist ($p < 0,05$).

Es konnte gezeigt werden, dass die epidurale Neurostimulation bei der nicht revaskularisierbaren chronisch kritischen Extremitätenischämie eine Therapieoption ist, insbesondere im Stadium III nach Fontaine. Eine Vorauswahl mittels Testphase und/oder transkutaner Sauerstoffmessung erbringt keinen Vorteil.

Die größte Schwierigkeit im Vergleich dieser Arbeit und der vorliegenden Literatur ergibt sich aus den unterschiedlichen Patientengruppen im Hinblick auf das vorliegende Fontaine-Stadium

Summary

Chronic critical limb ischemia (CLI) is a common and progressive disease, associated with very high lethality and frequent loss of the affected limb. Of all patients with chronic limb ischemia, 10-20% cannot be revascularized. Apart from drug therapy, epidural neurostimulation is the only other treatment option available for these patients.

This is a retrospective study in which 71 patients categorized as non-revascularizable (30 women, 41 men, middle age 71 years, SD 10.9, 53-90 years), 21 of them in the Fontaine-Stage III and 50 at Fontaine stage IV, over 12 months after implantation of an epidural neurostimulator were observed.

The aim was to investigate whether the selection of patients based on purely clinical parameters, without the use of a pre-implantation test phase, and without the prior conduct of transcutaneous oxygen measurement for selection, would benefit in limb survival and survival or if this selection leads to results that are inferior compared to a pre-selection by test phase and / or transcutaneous oxygen measurement. For the statistical observations, descriptive methods as well as survival functions and a binominal test were used.

The result after 12 months showed a total amputation rate of 36.6% (n = 26) in all stages of chronic critical limb ischemia. Of the 71 patients examined, 3 had died (4,22%).

When examining the results, there is a significant difference between the results of each Fontaine stage. In stage III the amputation rate was 9.5% (n = 2) and in stage IV 48% (n= 24).

The comparison of this work with the literature (SCS-EPOS study) indicates that the selection of patients based on purely clinical parameters as done in this work is not inferior ($p < 0.05$).

It has been shown that epidural neurostimulation is a therapy option in non-revascularizable chronic critical limb ischemia, especially in Fontaine stage III. A preselection by means of a test phase and / or transcutaneous oxygen measurement provides no advantage.

The greatest difficulty in comparing this work and the available literature arises from the different patient groups with regard to the present Fontaine stage.

Abbildungsnachweis

Abb. 1	Darstellung der primären Behandlungsstrategie und deren Ergebnisse nach 12 Monaten nach TASC II	1
Abb. 2	Geschätzte Odds-Ratio für die Risikofaktoren der symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	9
Abb. 3	Überleben der Patienten mit pAVK nach TASC II	13
Abb. 4	Exemplarische radiologische Darstellung eines implantierten SCS-Systems, mit glutealer Positionierung des IPG	26
Abb. 5	Altersverteilung des untersuchten Kollektivs	30
Abb. 6	Kolmogorov-Smirnova- und Shapiro-Wilk- Test	30
Abb. 7	Q/Q- Diagramm zur Darstellung der Altersverteilung	31
Abb. 8	Verteilung der Patienten mit Diabetes mellitus im untersuchten Kollektiv nach Fontaine-Stadium unterteilt	31
Abb. 9	Ergebnis des Gesamtkollektivs nach 1 Jahr, prozentuale Darstellung	35
Abb. 10	Darstellung des Extremitätenerhalts über die Zeitachse	37
Abb. 11	Darstellung der nach KaplanMeier berechneten Wahrscheinlichkeit des Beinerhalts über die Zeitachse, alle Stadien	38
Abb. 12	Darstellung der nach KaplanMeier berechneten Wahrscheinlichkeit des Beinerhalts über die Zeitachse, nach Stadien getrennt	39
Abb. 13	Überleben der Patienten über die Zeitachse	40

Abb. 14	Darstellung der Ergebnisse in der Subgruppe der Diabetiker	41
Abb. 15	Schicksal der Patienten mit CLI nach 1 Jahr primärer Behandlung (nach TASC II)	50
Abb. 16	Ergebnis der eigenen Untersuchung nach 12 Monaten CLI mit SCS- Behandlung	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vergleichende Stadieneinteilung nach Fontaine und Rutherford	5
Tabelle 2	Abschätzung des Schweregrads der pAVK anhand des ABI	6
Tabelle 3	Häufigkeit der Fontaine-Stadien im Gesamtkollektiv	31
Tabelle 4	Patientencharakteristika	33
Tabelle 5	Ergebnis des Kollektivs nach 1 Jahr, in Abhängigkeit der Fontaine-Stadien	36
Tabelle 6	Zeitpunkt der Amputation post implantationem	37

Abkürzungen

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TASC II	<i>Transatlantic Intersociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease II</i>
CLI	<i>Critical Limb Ischaemia</i> , kritische Extremitätenischämie
ABI	<i>Ankle-brachial Index</i> (Knöchel-Arm-Index)
SCS	<i>Spinal Cord Stimulation</i>
IPG	<i>Implantable Pulse Generator</i>
TRPV-1	<i>Transient receptor vanilloid receptor-1</i>
NO	Stickstoffmonoxid
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
TcpO₂	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
CI	Claudicatio intermittens
KI	Konfidenzintervall
IC	<i>Intermittent Claudication</i>
PTT	partielle Thromboplastinzeit
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Grundsätzliches zur chronisch kritischen Extremitätenischämie.....	1
1.2. Definition der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	3
1.3. Pathophysiologie der Arteriosklerose	4
1.4. Stadieneinteilung und Symptome der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.....	5
1.5. Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.....	7
1.6. Risikofaktoren der arteriellen Verschlusskrankheit	8
1.7. Therapieoptionen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.....	10
1.7.1 Therapieoptionen bei Claudicatio intermittens.....	10
1.7.2. Therapieoptionen der kritischen Extremitätenischämie	11
1.8. Therapieaussichten der CLI	13
1.9. Funktionsweise der epiduralen Neurostimulation.....	14
1.9.1. SCS-Therapie ohne Testphase und ohne transkutane Sauerstoffpartialdruck- messung 16	
1.10. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	18
2. Material und Methoden	19
2.1. Studien Design	19
2.2. Wahrung der ethischen Grundsätze bei retrospektiver Datenanalyse	20
2.3. Datenerfassung	20
2.4. Material	21
2.5. Einschluss- und Ausschlusskriterien	22
2.7. Chirurgische Prozedur	25
2.8. Nachuntersuchungen	27
2.8. Überprüfung des Therapieerfolgs	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Patientenkollektiv	29
3.2. Chirurgische Prozedur und Komplikationen	34
3.3. Klinische Effekte der SCS-Therapie.....	35
3.3.1 Ergebnisse im Hinblick auf den Beinerhalt	35
3.3.2. Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben.....	39
3.3.3 Betrachtung der Ergebnisse der Diabetiker.....	40
4. Diskussion	42

4.1. Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf den Extremitätenerhalt und das Auswahlverfahren.....	42
4.2. Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben	50
4.3. Einschränkungen dieser Arbeit	53
4.4. Schlussfolgerungen	53
Literaturverzeichnis	54
Danksagung	1

1. Einleitung

1.1. Grundsätzliches zur chronisch kritischen Extremitätenischämie

Die chronisch kritische Extremitätenischämie ist eine Erkrankung, die aufgrund des zunehmenden Alters der Gesellschaft an Relevanz gewinnt.⁶ Sie ist ein überaus kritisches Krankheitsbild, insbesondere aufgrund der hohen Letalität.⁷ Patienten mit kritischer Extremitätenischämie haben in der Primärbehandlung ein enorm großes Risiko, eine Extremität durch Amputation zu verlieren (25%)⁷. Nur 50% werden einer Revaskularisation zugeführt, eine medikamentöse Therapie erhalten 25%. Dieses führt nach einem Jahr dazu, dass nur 25% der Patienten aus dem Stadium der kritischen Ischämie herausgeführt werden können. 30% der Patienten sind am Leben, aber amputiert, 25% mit oder ohne Amputation verstorben und weitere 20% der Patienten befinden sich weiterhin im Stadium der kritischen Ischämie.⁷

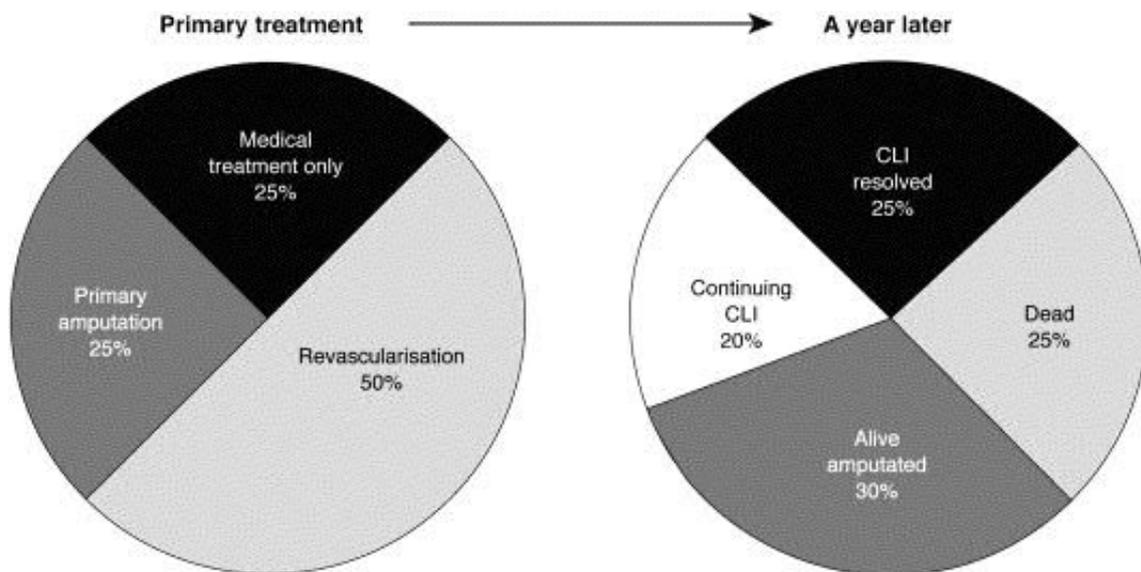


Abb. 1: Darstellung der primären Behandlungsstrategie und deren Ergebnisse nach 12 Monaten nach TASC II (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)⁷

Der Extremitätenerhalt ist das vordringliche Ziel bei kritischer Ischämie. Diese kann in 80 - bis 90% durch eine Revaskularisation in Form von chirurgischen und endovaskulären Techniken erreicht werden.^{1, 39} Dies bedeutet aber auch, dass es für 10 - 20% aller Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie keine oder keine erfolgreiche chirurgische oder endovaskuläre Therapieoption gibt. Diese Patienten leiden, dem Stadium der kritischen Ischämie nach, entweder an einem Ruheschmerz oder an durch Ischämie verursachten Gewebsläsionen.

In beiden Fällen ist die Situation für die Patienten durch die starke Einschränkung der Lebensqualität und des Aktivitätslevels sehr beeinträchtigend. Unterschieden werden muss in zwei Gruppen: Patienten, die einer Revaskularisation zugeführt werden können und die Patienten, die an einer nicht-rekonstruierbaren chronisch kritischen Extremitätenischämie leiden. Für diese zweite Gruppe gibt es nur sehr wenige Therapieoptionen. Die konservativen Therapieoptionen umfassen in erster Linie die Therapie mit vasodilatativen Medikamenten (insbesondere Prostaglandinen), die medikamentöse Antikoagulation und die Schmerztherapie.⁷

Eine weitere Behandlungsoption besteht in der epiduralen Neurostimulation. Die S3-Leitlinie „Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen“ aus dem Jahr 2013 bewertet diese Therapieoption wie folgt: „Die SCS kann bei chronisch kritischer Extremitätenischämie (pAVK Stadium III-IV mit Minorläsionen) die Schmerzsymptomatik verringern und möglicherweise zum Erhalt der betroffenen Extremität führen. Die SCS kann nach erfolgloser konservativer Therapie und fehlender interventioneller Revaskularisationsmöglichkeit (endoluminal und/oder gefäßchirurgisch) eingesetzt werden.“⁵⁴ Mit einem Empfehlungsgrad „0“ bleibt die Empfehlung offen; dies ist in erster Linie der mangelnden Studienlage geschuldet.⁵⁴

1.2. Definition der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die arterielle Verschlusskrankheit beschreibt die verminderte Durchblutung eines Versorgungsgebiets durch Einengung (Stenose) oder Verschluss (Okklusion) der arteriellen Strombahn. Im Fall der Minderdurchblutung der Extremitäten durch Verengungen und Verschlüsse der zuführenden Arterien spricht man von peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). Unterschieden werden eine chronische und eine akute Verlaufsform. Mit 95% aller Fälle ist die Arteriosklerose als Ursache für die Gefäßverlegung zu nennen.¹ Mit steigendem Alter nimmt diese zu und kann alle arteriellen Gefäßabschnitte betreffen.¹ Die pAVK stellt eine Manifestation dieser chronisch komplexen Erkrankung dar.¹ Als bedeutendste weitere Entitäten sind der ischämische Schlaganfall und Myokardinfarkt zu nennen. So besteht im Vergleich zur Gesamtpopulation bei Vorliegen einer symptomatischen pAVK ein 4x erhöhtes Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls ist 2-3fach erhöht.¹

Nur 5% der Fälle von Extremitätenischämie beruhen auf entzündlichen, genetischen oder traumatischen Ursachen; diese werden mit steigendem Lebensalter seltener.¹

Bei den akuten Minderperfusionen sind, neben der kardialen Embolie, thrombotische Verschlüsse bei vorbestehenden arteriosklerotischen Läsionen am häufigsten.¹

1.3. Pathophysiologie der Arteriosklerose

Die häufigste Grundlage der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist die Arteriosklerose, welche in 95% aller Fälle als Ursache für die Gefäßveränderung zu sehen ist.¹ Hierbei handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Gefäßwand durch Veränderung der Endothelzellen. Zunächst führt dies zu einer Akkumulation von Makrophagen und Fett unter dem Endothel, den sogenannten »fatty streaks«. Ein kleiner Teil der »fatty streaks« entwickelt sich weiter zum arteriosklerotischen Beut. Hier besteht eine Deckplatte aus sklerosiertem, zellarmen und gefäßfreiem Bindegewebe mit einer zentralen Nekrose gefüllt mit Atherombrei. Dieser bildet sich aus Fettbestandteilen, Makrophagen und Zelldebris.⁵⁰ Makroskopisch zeigen sich hier gelblich weiße intraluminale Veränderungen der Gefäßwand. Bei einer Deckplattenruptur kommt es durch den Austritt von Atherombrei zu einer Aktivierung von Thrombozyten und der plasmatischen Blutgerinnung. Die Folge ist eine flache Thrombose im Gefäßlumen, welche zu einer erneuten Vernarbung führt. Darüber bildet sich eine erneute Deckplatte.⁴⁷ Als Folge dieses jahrzehntelang wiederholt ablaufenden Prozesses kommt es zur Ausbildung von Stenosen und später Okklusionen.⁴⁷ Diese können auch Folge von ausgetretenem Atherombrei sein, welcher im Falle einer Deckplattenruptur zu sich verjüngenden Gefäßabschnitten verschleppt werden kann.⁴⁷

Zu den Risikofaktoren der Arteriosklerose zählen Nikotinabusus, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie sowie der Diabetes mellitus.^{49,45,40,51} Oftmals wird eine Kombination dieser Faktoren beobachtet. Hierbei ist jedoch die Ausprägung der arteriosklerotischen Veränderungen bei einem Vorhandensein der genannten Risikofaktoren sehr unterschiedlich, so dass hier genetische Faktoren angenommen werden müssen. Diese konnten in ersten Untersuchungen auch bereits gefunden werden.⁴⁶

1.4. Stadieneinteilung und Symptome der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Während im deutschsprachigen Raum die Einteilung nach Fontaine üblich ist, wird im internationalen Sprachgebrauch meist die Einteilung nach Rutherford bemüht. Einen Überblick zu den Stadien und deren Vergleichsmöglichkeiten gibt Tabelle 1. Bei den asymptomatischen Stadien Fontaine I oder Rutherford 0 handelt es sich um Gefäßläsionen, die zwar klinisch messbar sind, wie zum Beispiel in einem erniedrigten ABI, aber bisher nicht durch eine eingeschränkte Gehstrecke oder Gewebläsionen aufgefallen sind.

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

Tabelle 1: Vergleichende Stadieneinteilung nach Fontaine und Rutherford

Bei den symptomatischen Stadien Fontaine II a und b (Rutherford I) zeigt sich eine Einschränkung der schmerzfreien Gehstrecke: durch die Bewegung kommt es in der Muskulatur distal der Stenose oder des Verschlusses zu einem relativen Sauerstoffmangel.⁴³ Zusätzlich zu dieser Hypoxie kommt es aufgrund der mangelhaften Zirkulation zur Entstehung von Wasserstoffionen und anderen analgetisch wirksamen Stoffwechselprodukten, welche nicht abtransportiert werden können und sich anreichern. Es kommt zu einem Abfall des pH-Werts.⁴³ Der Patient verspürt einen Tiefenschmerz in der Muskulatur. Bei Beendigung der Belastung reicht die Zirkulation

wieder aus, und alle analgetisch wirksamen Stoffwechselprodukte können abtransportiert werden. Zusätzlich wird die Hypoxie ausgeglichen. Der Schmerz hört auf.⁴³

Anders bei den kritischen Stadien Fontaine III und IV (Rutherford >1). Hier bestehen schon in Ruhe deutliche Sauerstoffdefizite. Es gibt keine Möglichkeit, weiteren Sauerstoff durch verminderte Belastung einzusparen. Per definitionem zeigen sich Ruheschmerzen (Fontaine III, Rutherford II) oder Gewebedefizite (Fontaine IV, Rutherford III). In diesen Stadien ist die Schmerzentstehung grundsätzlich wie bei der kompensierten pAVK: durch die mangelhafte Zirkulation kommt es im Gewebe zu Ischämie mit Hypoxie, Azidose und Akkumulation von analgetischen Stoffwechselprodukten.⁴³ Da aber keinerlei Kompensationsmechanismen in Form von Beendigung einer Belastung und damit Einsparung von Sauerstoff mehr möglich sind, ist dies ein anhaltender Zustand, der zu trophischen Störungen und dauerhaftem Schmerz führt.⁴³

In diesem Stadium wird zusätzlich eine neuropathische Schmerzkomponente durch die ischämische Schädigung von Nervenfasern angenommen.⁴⁴ Hinzu kommen nozizeptiv vermittelte Schmerzen aufgrund von Gewebeuntergang und Hautschädigung. Zur Diagnosestellung und Therapieüberwachung der pAVK hat sich der Knöchel-Arm- Index (ABI) etabliert. Hierbei wird der niedrigste gemessene Blutdruck im Bereich der Unterschenkelarterien (A. tibialis anterior, A. tibialis posterior ggf. auch A. fibularis) durch den mittleren Armarteriendruck geteilt. Für den Index gilt die folgende Zuordnung zu einem Schweregrad der pAVK:

ABI-Wert	Schweregrad der pAVK
> 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)

Tabelle 2: Abschätzung des Schweregrads der pAVK anhand des ABI¹

In dieser Arbeit sollen die Stadien untersucht werden, in denen die betroffene Extremität kritisch bedroht ist. Sie beschäftigt sich daher mit den Stadien III und IV nach Fontaine beziehungsweise Grad II und III Kategorie 4, 5 und 6 nach Rutherford. In diesen Fällen liegen die erhobenen ABI- Werte jeweils unter 0,5.

1.5. Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Es wird geschätzt, dass es auf der Welt ca. 200 Millionen Menschen gibt, die an peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) leiden. Zwischen den Jahren 2000 und 2010 hat es eine Zunahme an Erkrankten um 28,7 % in den Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen gegeben.² In den Industrieländern lag die Zunahme bei 13,1%². Hier liegt die Prävalenz zwischen 3 - 4% für Männer und Frauen zwischen 30 und 40 Jahren. Diese steigt jedoch auf 10 bis 20% bei Menschen über 65 Jahren und 15 - 20% bei über 70-Jährigen.¹

Bezüglich des Alters und Geschlechtes zeigt sich bei den jüngeren Patienten eine Mehrzahl von Männern mit pAVK. Bei den älteren Patienten lässt sich dieser Unterschied nicht mehr belegen.¹ Im direkten Vergleich sind Frauen bei der Diagnosestellung häufig älter, übergewichtiger und zeigen eine pAVK in einem kritischen Stadium.³

Bei einer Studie aus den USA, die Vergleiche zwischen den Angehörigen verschiedener Ethnien durchgeführt hat, zeigte sich für Angehörige der farbigen Rasse (nicht-spanischer Herkunft) ein mehr als doppelt so hohes Risiko, an einer pAVK zu erkranken.^{4,5} Dieses Risiko konnte auch nicht durch das vermehrte Vorliegen von Hypertension, Diabetes mellitus oder erhöhtem Body-Mass-Index erklärt werden.^{4,5}

Die durch pAVK verursachten stationären Behandlungen steigen an: allein im Jahr 2015 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 269.581 Menschen aufgrund einer Erkrankung der arteriellen Gefäße stationär behandelt, mit steigender Tendenz zu den Vorjahren (2012: 258.801 behandelte Personen, 2005: 205.328 behandelte Personen).⁶

Bei diesen Erkrankungen stellt die AVK in Form von Extremitätenischämien mit 192.867 Fällen in 2015 den weitaus größten Teil dar.⁶

Das fachgesellschaftsüberschreitende Expertengremium TASC II benennt den Anteil der pAVK-Patienten, die eine kritische Extremitätenischämie (CLI) entwickeln, mit 1 bis 3%.⁷ Von allen Patienten mit einer pAVK mit belastungsabhängiger Claudicatio intermittens verbessern sich die Symptome bei ca. 25% spontan, bei ca. 25% kommt es zu einer Verschlechterung und somit zum Übergang in ein kritisches Stadium. Bei den restlichen Patienten bleibt die Erkrankung unverändert.⁷

1.6. Risikofaktoren der arteriellen Verschlusskrankheit

Während von den bereits genannten Faktoren Zugehörigkeit zur farbigen Rasse und Alter nur ein leicht erhöhtes Risiko für eine pAVK ausgeht, gelten der Nikotinabusus und ein vorliegender Diabetes mellitus als die stärksten Risikofaktoren.⁸ So besteht für starke Raucher ein 4-fach erhöhtes Risiko, an der pAVK mit Claudicatio intermittens zu erkranken. Bei erfolgreicher Nikotinabstinenz (länger als 5 Jahre) sinkt dieses Risiko wieder. Es besteht eine Relation zwischen der Anzahl der exponierten pack-years und des Schweregrads der pAVK.⁸

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus besteht ein 3 – 4-fach erhöhtes Risiko, an einer pAVK zu erkranken.⁹ Eine breit angelegte Kohortenstudie mit über 3.800 eingeschlossenen Patienten konnte zeigen, dass jede Erhöhung des HbA1c um 1% eine Steigerung des relativen Risikos für eine symptomatische pAVK um 28% darstellt.⁹

Die gleiche Studie konnte verdeutlichen, dass eine Erhöhung des systemischen Blutdrucks jeweils um 10 mmHG das Risiko einer symptomatischen AVK um 25% steigert.⁹ Neben diesen Risikofaktoren gelten Dyslipoproteinämie und Hyperhomocysteinämie als relevante Faktoren für die Erhöhung des relativen Risikos einer manifesten pAVK.⁷ Wie die Abbildung 2 zeigt, wird das relative Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden (inklusive der pAVK), durch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie

verdoppelt; dies entspricht auch dem relativen Risiko bei Vorliegen einer Dyslipoproteinämie.¹⁰

Auch hier ist die ist die Erhöhung des Nüchtern-Serum-Cholesterins auf über 270mg/dl (7mmol/L) mit einer Verdopplung des relativen Risikos für die Entwicklung einer pAVK assoziierten Claudicatio intermittens vergesellschaftet.¹⁰

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Effekte einer Hyperlipoproteinämie durch einen begleitenden Nikotinabusus zusätzlich verstärkt werden.¹⁰

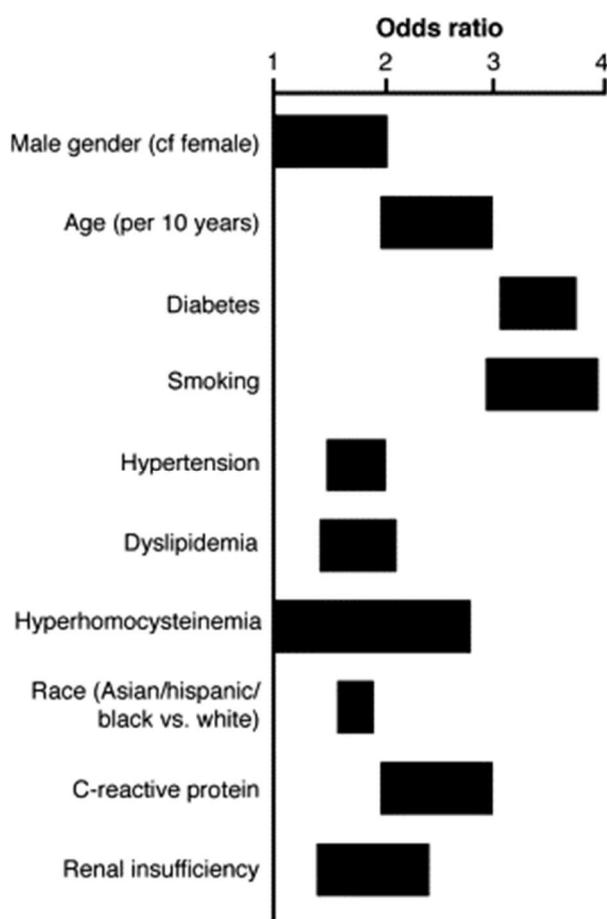


Abb. 2: Geschätzte Odds-Ratio für die Risikofaktoren der symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, aus TASC II)⁷

1.7. Therapieoptionen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Behandlung einer manifesten pAVK ist als symptomatische Therapie zu betrachten. Die Erkrankung, welche wie genannt zu 95% auf Arteriosklerose beruht, kann nicht ursächlich behandelt werden, wenn der Schaden bereits eingetreten ist. So zielen die Behandlungsansätze entweder auf die Therapie der Symptomatik wie Claudicatio intermittens (CI) oder der kritischen Extremitätenischämie oder auf die Sekundärprophylaxe ab.

Bei der symptomatischen Therapie der pAVK hat sich ein Stadien orientiertes Vorgehen etabliert.¹ Denn während bei der CI eine schlechte Lebensqualität durch die eingeschränkte Gehstrecke der Behandlungsgrund ist, so droht bei der kritischen Extremitätenischämie im Fontaine-Stadium III und IV (Rutherford Grad II und III Kategorie 4, 5 und 6) der Extremitätenverlust mit begleitender hoher Mortalität. Darüber hinaus ist bekannt, dass nur etwa 25% aller Patienten mit Claudicatio in ein kritisches Stadium übergehen.⁷

1.7.1 Therapieoptionen bei Claudicatio intermittens

Da sich diese Arbeit mit der kritischen Extremitätenischämie beschäftigt, sollen die Therapieoptionen der CI an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit eines konservativen Vorgehens, operativer Therapie und endovaskulärer Behandlungen sowie eine Kombination aus diesen, z.B. dem Hybrideingriff.

Die konservative Therapie umfasst 2 Substanzen, welche wissenschaftlich belegt als medikamentöse Therapie der CI zu einer Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke führen: Cilostazol und Naftidrofuryl.¹¹ Als anerkannte weitere konservative Therapie ist das Gehtraining etabliert.¹ Die besten Ergebnisse werden hier durch das strukturierte, angeleitete Gehtraining erreicht. Hierunter können deutliche Verbesserungen der schmerzfreien Gehstrecke und damit der Lebensqualität erreicht werden.¹²

Zur Sekundärprophylaxe sollten alle Patienten mit CI eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie erhalten, darüber hinaus eine Behandlung mittels eines Statins, unabhängig von den Serumcholesterinwerten.¹ Auch die Minimierung aller anderen beeinflussbaren Risikofaktoren wie Nikotinkarenz, Einstellung des arteriellen Blutdrucks und die Optimierung der glykämischen Stoffwechsellage ist von höchster Wichtigkeit.¹

Die revaskularisierende Therapie beruht aktuell auf dem Grundsatz „endovascular first“¹. Eine Ausnahme stellt hier die Femoralisgabelläsion dar, die primär offen chirurgisch therapiert werden sollte, um durch die Speisung der A. profunda femoris die Kollateralisierung zu ermöglichen.¹ Andere offene arterielle Revaskularisationen sollten erst bei hohem Leidensdruck durchgeführt werden. Hier ist insbesondere eine Abwägung des operativen Risikos zum zu erwartenden Benefit erforderlich und genau mit dem Patienten zu besprechen. Auch sollten alle konservativen Maßnahmen ausgeschöpft sein.

¹ Das gilt auch für die Anwendung endovaskulärer Verfahren. Hier können, nach Abwägung aller Risiken, Interventionen an der iliacalen oder femoro-poplitealen Strombahn überdacht werden.¹² Zu revaskularisierenden Maßnahmen an der infragenualen Strombahn bei CI existiert nur eine wenig aussagekräftige Datenlage.

1.7.2. Therapieoptionen der kritischen Extremitätenischämie

Therapeutisch muss bei der kritischen Extremitätenischämie eine Unterscheidung zwischen akuter Ischämie und chronisch kritischer Extremitätenischämie erfolgen, da der Ansatz unterschiedlich ist. An dieser Stelle soll allerdings aufgrund der Fragestellung dieser Arbeit nur ausführlich auf die Therapieoptionen der chronisch kritischen Ischämie eingegangen werden.

Grundsätzlich ist bei der akuten kritischen Extremitätenischämie nur eine Revaskularisation zielführend, da die plötzlich eingetretene Minderperfusion meist schnell in massiven Ruheschmerz und schnell einsetzenden Verlust von Sensibilität und Motorik mündet.¹ Unbehandelt führt dieses unweigerlich zum Verlust der Extremität.¹ Als Therapieoptionen stehen hier die medikamentöse Lyse (Katheterlyse), das

interventionelle Verfahren oder das offen chirurgische Verfahren zur Verfügung. Diese können auch kombiniert werden.¹

Die Therapie der chronisch kritischen Extremitätenischämie umfasst die medikamentöse, interventionelle und gefäßchirurgische Therapie. Auch diese Verfahren können miteinander kombiniert werden¹.

Die medikamentöse Therapie mittels Cilostazol oder Naftidrofuryl ist nur für die CI zugelassen und zeigt auch keinerlei positive Effekte bei der CLI. Hier stehen intravenös oder intraarteriell applizierte Prostanoiden zur Verfügung. Diese werden eingesetzt, wenn revaskularisierende Maßnahmen nicht angewendet werden können oder keinen Erfolg erbracht haben. Laut einer Cochrane Analyse zur Wirksamkeit von Prostanoiden bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie aus dem Jahr 2010 zeigten diese positive Effekte auf die Heilung von Ulzera, Verminderung des Extremitätenverlustes sowie der Verbesserung von Schmerzen. Allerdings konnten ein Langzeitnutzen und eine Senkung der Sterblichkeit nicht beobachtet werden.¹³

Zusätzlich kommt der medikamentösen Therapie ein wichtiger Anteil bei der antibiotischen Behandlung zur Infektionsbehandlung bei Ulzerationen sowie der Schmerztherapie zu.¹⁴

Grundsätzlich gilt jedoch, dass eine Revaskularisation anzustreben ist. Hier sind alle Möglichkeiten auszuschöpfen: die offene Revaskularisation, die endovaskuläre Therapie sowie die Kombination aus beiden Verfahren, die Hybridchirurgie.¹

1.8. Therapieaussichten der CLI

Wie bereits eingangs erläutert, ist die Prognose der chronisch kritischen Extremitätenischämie sehr schlecht (siehe Abb. 1). Innerhalb eines Jahres verlieren 30% der an CLI Erkrankten die betroffene Extremität, zusätzlich versterben noch 25% der Patienten innerhalb dieses Jahres.⁷ Auch in den nachfolgenden Jahren ist die Letalität der Erkrankung sehr hoch (siehe Abbildung 3). Dieses gilt für das Gesamtkollektiv aller Patienten mit CLI, unabhängig von der gewählten Therapieoption.⁷ Aus Medikamentenstudien mit einer Subgruppe von Patienten mit CLI, die als nicht rekonstruierbar gelten, ist allerdings bekannt, dass von diesen bereits 20% innerhalb von 6 Monaten sterben⁷ und 40% ihr Bein verlieren⁷. Die fehlende Revaskularisationsmöglichkeit verschlechtert also die Prognose beträchtlich.

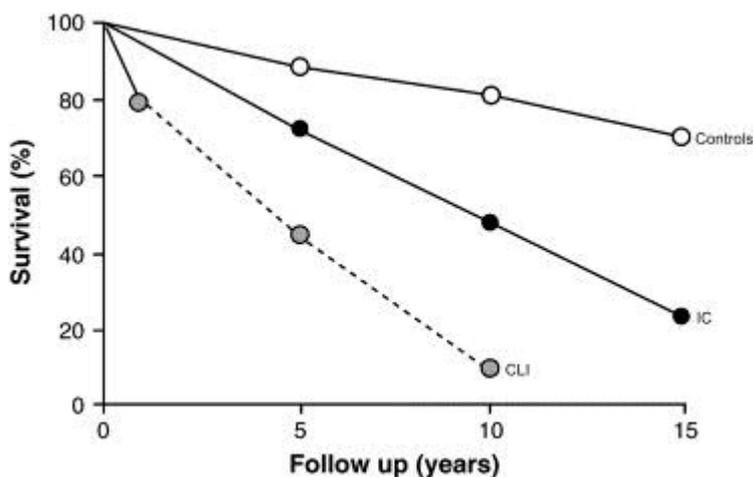


Abb. 3 Überleben der Patienten mit pAVK nach TASC II (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)⁷

1.9. Funktionsweise der epiduralen Neurostimulation

Unter den aktuell für Patienten mit kritischer Extremitätenischämie verfügbaren Therapieoptionen ist eine der nicht gefäßrekonstruktiven Behandlungsmöglichkeiten die Spinal Cord Stimulation (SCS)⁷. Bei dieser Therapie werden elektrische Impulse an das Hinterhorn des Rückenmarks geleitet. Hierzu wird durch einen operativen Eingriff eine Elektrode, genannt Sonde, in den hinteren Epiduralraum gelegt und mit einem Impulsgenerator (IPG) verbunden. Im oberen Bereich der Sonde befinden sich Pole, über die schwache Ströme abgegeben werden können.

Obwohl diese Therapie bereits in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts vorgestellt wurde, erfolgte die erste Anwendung im Bereich der pAVK erst 1976 durch Cook et al.¹⁵

Diese Gruppe fand heraus, dass es unter der SCS- Therapie eine signifikante Besserung von Ischämieschmerzen gab, und dass vorhandene Ulzera deutlich besser abheilten.^{15,16}

2013 untersuchte eine Arbeitsgruppe der Cochrane Collaboration 6 Studien, welche insgesamt 444 Patienten einschlossen. Diese verglichen die SCS- Therapie mit der reinen konservativen Therapie bei chronisch kritischer Extremitätenischämie (Ruheschmerz und Gewebeschaden).¹⁷ Diese Metaanalyse belegte, dass die Patienten der SCS-Gruppe weniger Schmerzmittel benötigten und eine signifikant höhere Rate an Extremitätenerhalt nach 12 Monaten aufwiesen als die rein medikamentös behandelten Patienten.¹⁷

Das grundsätzliche Verständnis über die Wirkweise der epiduralen Neurostimulation geht auf die Gate-control-Theorie zurück¹⁸. Diese besagt, dass die Aktivierung von nicht-nozizeptiven Fasern die Übertragung von nozizeptiven Fasern hemmt und damit die Weiterleitung von schmerzhaften Stimuli an den Thalamus. Die direkte Stimulation der A-Fasern blockiert somit über einen zentralen Prozess die Schmerzübertragung¹⁸.

Allerdings bleibt bei dieser Theorie die Frage offen, warum die epidurale Neurostimulation gute Ergebnisse bei neuropathischem Schmerz erzielt, aber nicht bei nozizeptivem Schmerz.¹⁹

Unbestritten ist, dass es bei der lumbalen Neurostimulation zu einer Vasodilatation der unteren Extremität kommt. Welche Mechanismen dem zugrunde liegen, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es gibt hierzu verschiedene Theorien, von denen eine besagt, dass mit der epiduralen Neurostimulation der Einfluss des Sympathikus gehemmt wird und somit eine Verringerung der arteriellen Vasokonstriktion erfolgt.²⁰

Eine andere Theorie geht davon aus, dass es durch die Stimulation zu einer antidromen Aktivierung sensibler Nervenfasern kommt, folglich zu einer Ausschüttung von vasodilatativen Substanzen.²⁰

Die Theorie der antidromen Aktivierung geht davon aus, dass die über die SCS ausgelöste Vasodilatation auf der Übertragung durch sensible Fasern in nicht-myelinisierten C-Fasern oder myelinisierten A δ – Fasern beruht und über den *Vanilloid receptor-1* (TRPV1) beeinflusst wird. Die Aktivierung des TRPV1 führt zur Depolarisation der sensiblen Nervenenden und Ausschüttung von vasodilatativen Substanzen wie *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP) . Das wiederum bedingt die Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO).²¹ Die vasodilatativen Substanzen wirken auf die glatten Muskelzellen der Gefäße: der vaskuläre Widerstand sinkt und der lokale Blutfluss steigt. Auf welchem Übertragungsweg genau die Aktivierung der sensiblen Nervenenden über TRPV1 erfolgt, ist aktuell noch unklar.²²

Die Theorie, die die Unterdrückung der sympathischen Aktivität bei der SCS für die Vasodilatation verantwortlich macht, beruht in erster Linie auf den klinischen Beobachtungen bei durchgeführten Sympathektomien.^{20, 23} Auch hier wurden die Effekte der Schmerzreduktion und Vasodilatation beobachtet. Durch die Hemmung der Ausschüttung von Acetylcholin kommt es zu weniger Aktivierung von alpha-Adrenorezeptoren und zur Minderung der Vasokonstriktion der glatten Muskelzellen.³⁸ Es gibt Hinweise, dass beide Mechanismen zusammenwirken könnten.²⁰

1.9.1. SCS-Therapie ohne Testphase und ohne transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung

Unter den in die Cochrane-Metaanalyse, zur Überprüfung der Wirksamkeit der SCS-Therapie bei chronisch kritischer Extremitätenischämie, eingeschlossenen Studien finden sich zwei Studien, die vor der endgültigen Implantation des IPG eine Testphase von 72h durchführten.^{17,24,25} Hierbei wurde eine Sonde in den Epiduralraum eingelegt, aber kein Generator implantiert. Stattdessen erfolgte eine Ausleitung der Sonde aus der Haut und eine externe Stimulation. Im Ergebnis der Cochreanalyse wird diese Testphase als „möglicherweise sinnvoll“ erachtet.¹⁷ Aus der klinischen Erfahrung ist im eigenen Patientenkollekt ein früherer Fall bekannt, bei dem es durch die Implantation der Sonde in der Testphase zu einer lebensbedrohlichen Komplikation durch Infektion mit multiresistentem Erreger der Sonde gekommen ist. Aus einer Studie, die sekundäre Infektionen bei Patienten mit CLI untersucht hat, ist bekannt, dass es im Falle einer nicht ausreichenden Revaskularisation häufiger zu sekundären Infektionen kommt.⁵² Ursächlich hierfür ist der im Stadium IV, per definitionem vorliegende, chronische Hautdefekt, der zumindest als besiedelt oder kontaminiert anzusehen ist. Auch bei, unabhängig von der AVK, durchgeführten Operationen gilt die AVK als Risikofaktor für nachfolgende Infektionen.⁵²

Es wird daher angenommen, dass die Testphase mit Ausleiten der Sonde nach aussen, ohne zeitgleiche Implantation eines Generators, für eine vermehrte Infektion der Sonde verantwortlich gemacht werden kann. Das Design dieser Arbeit zielte daher darauf ab, die Auswahl der Patienten ohne die Durchführung der Testphase auf Gleichwertigkeit zu überprüfen.

Ferner werden in der Cochreanalyse zwei Studien eingeschlossen, die anhand von Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (TcPO₂) die Patientenauswahl gestalteten,^{17,26, 24}; zusätzlich wird in der ESES- Studie²⁴ eine Subgruppenanalyse der Patienten anhand der erhobenen *baseline* TcPO₂- Werte durchgeführt. Die SCS-EPOS-Studie²⁶ verglich Patienten in unterschiedlichen Gruppen. In der einen Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, bei denen es nach der Testphase mittels SCS zu einer Erhöhung des TcPO₂- Werts um > 20mmHg gekommen (SCS-Match-Gruppe) ist und die,

bei denen dieser Effekt nicht beobachtet werden konnte (SCS-No-Match- Gruppe).²⁶

Nach 12 Monaten konnte in der SCS-EPOS-Studie ein signifikant höherer Extremitätenerhalt in der Gruppe der Patienten gefunden werden, die auf die Stimulation mit einem deutlichen Anstieg des $TcpO_2$ - Wertes reagiert haben.

Die Studie kommt daher zu dem Schluss, dass zusätzlich zur Testphase bei der Patientenauswahl die Erhebung des $TcpO_2$ - Werts genutzt werden soll.²⁶ Im Gegensatz dazu jedoch kann die Cochrane-Analyse nur zu dem Schluss kommen, dass auch die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks zur Auswahl der Patienten, die von der SCS-Therapie profitieren werden, nur gegebenenfalls geeignet erscheint und hier weitere Untersuchungen von Nöten sind.¹⁷ Hier kommt hinzu, dass der Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks nur eine geringe Sensivität und Spezifität bestätigt werden kann, und dass es notwendig wäre, mehrere Messungen durchzuführen,²⁷ um ein verlässliches Ergebnis zu erhalten. Dieses stellt sich im klinischen Alltag als schwierig dar, insbesondere, da noch weitere Störfaktoren wie Raumtemperatur, Hämoglobinwert des Patienten oder Sauerstoffsättigung des Bluts eine Rolle spielen. Auch das Vorliegen von Adipositas oder Ödemen der unteren Extremitäten führt ebenso wie eine eingeschränkte kardiopulmonale Leistung zu verfälschten Ergebnissen.²⁷

Es ergibt sich hieraus also die Fragestellung, ob nicht auch ohne vorherige transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung eine Patientenauswahl getroffen werden kann.

1.10. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Diese Arbeit soll die Fragestellung untersuchen, ob die Ergebnisse der Behandlung mit epiduraler Neurostimulation, bei der nicht-rekonstruierbaren chronische kritischen Extremitätenischämie, ohne angewandte Testphase und anhand von rein klinischen Parameter (insbesondere ohne transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung) einen Vorteil im Hinblick auf den Erhalt der betroffenen Extremität und die Mortalitätsrate erbringen. Es soll im Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Literatur geklärt werden, ob und inwieweit diese Patientenselektion derer mit angewandter Testphase und/oder durchgeführter Sauerstoffpartialdruckmessung gleichwertig ist.

Die Ergebnisse sollen einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten darstellen.

Insbesondere aufgrund des bekannt hohen Anteils der Patienten, die das erste Jahr nach Auftreten der kritischen Ischämie nicht überleben (25%, unabhängig von der gewählten Primärversorgung)⁷, soll der Parameter des Überlebens mit beobachtet werden.

2. Material und Methoden

2.1. Studien Design

Diese Arbeit ist als retrospektive Analyse von Patientendaten angelegt. Es handelt sich um Patienten, denen im Zeitraum von Juni 2015 bis Oktober 2016 im Evangelischen Krankenhaus Herne aufgrund von chronisch kritischer Extremitätenischämie ein epiduraler Neurostimulator (Sonde und Impulsgenerator in einer Sitzung) implantiert wurde.

Bei den Patienten erfolgte nach der präoperativen, klinischen Einschätzung zur Indikationsstellung und der Implantation des Neurostimulators eine klinische Nachuntersuchung jeweils direkt postoperativ, nach 6 Wochen und dann nach jeweils 3 Monaten. 12 Monate nach der jeweiligen Implantation wurde die Untersuchung für diese Arbeit beendet.

Untersucht wurde die Fragestellung, ob die Ergebnisse der epiduralen Neurostimulation, bei der nicht rekonstruierbaren chronisch kritischen Extremitätenischämie, ohne angewandte Testphase und anhand ausschließlich klinischer Parameter (insbesondere ohne transkutane Sauerstoffmessung) einen Vorteil im Hinblick auf den Erhalt der betroffenen Extremität und die Mortalitätsrate gewähren.

Als primäre Endpunkte wurden Verlust der betroffenen Extremität und Tod definiert. Sekundäre Endpunkte stellen die Sondeninfektion und die Intervention am Gefäßbett der ipsilateralen Extremität dar.

2.2. Wahrung der ethischen Grundsätze bei retrospektiver Datenanalyse

Das schriftliche Einverständnis der Patienten zur Verwendung ihrer Daten liegt vor. Darüber hinaus wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (Studiennummer 4964) sowie der Ärztekammer Westfalen-Lippe (Aktenzeichen 2015-260-b-S) eingeholt. Die Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form verwendet.

2.3. Datenerfassung

Mit Hilfe des digitalen Operationsbuchs, welches über das elektronische Krankenhausinformationssystem aufgerufen werden kann, konnte nach dem operativen Eingriff der „Implantation eines epiduralen Neurostimulators“ gesucht werden. Alle erhobenen Daten wurden in eine Exceltabelle überführt. Hierbei wurden operierte Patienten im Zeitraum zwischen Juni 2015 bis Oktober 2016 berücksichtigt. Im Anschluss erfolgte die Auswertung des Überlebens oder des Extremitätenerhalts anhand von Entlass- und Ambulanzbriefen. 4 Patienten stellten sich nicht zu den Nachuntersuchungen vor. Hier erfolgte die persönliche Rückfrage bei den Patienten, beziehungsweise dem behandelnden Hausarzt in telefonischer Form. Insgesamt lagen von allen einbezogenen Patienten Daten über den gesamten untersuchten Zeitraum von 12 Monaten vor.

2.4. Material

Allen Patienten wurde eine 8-polige Sonde (Octrode, 60cm) der Firma St. Jude Medical implantiert.

Als Generator (IPG) wurden folgende Aggregate benutzt:

St. Jude Medical: Genesis™ bei 66 Patienten

St. Jude Medical: EonC™ bei 5 Patienten

Die Stimulation erfolgte tonisch mit einer individuellen Einstellung für jeden Patienten.

Die eingestellten Werte für die Stimulation lagen zwischen 30 und 60 Hz und einer Impulsweite von 200 - 500msek. Die Amplitude lag zwischen 0,1 und 17 mA. Intraoperativ wurde bei jedem Patienten eine Impedanz-Messung durchgeführt; diese sollte zwischen 200 und 800 Ohm betragen.

2.5. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Aufgrund der nicht gegebenen Möglichkeit der Revaskularisation (entweder keine Möglichkeit der Revaskularisation oder gescheiterter Revaskularisationsversuch) und den als kritische Ischämie definierten Fontaine-Stadien III und IV waren alle Patienten von einer Majoramputation der betroffenen Extremität bedroht. Alle teilnehmenden Patienten sollten mindestens 18 Jahre alt sein. Es konnten sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen werden. Auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus war kein Ausschlusskriterium.

Für die Möglichkeit der Implantation des Neurostimulators war die Abwesenheit einer systemischen Infektion sowie eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr bei allen Patienten notwendig. Für die Indikation zur vollständigen SCS-Implantation wurde auf die Durchführung einer Testphase verzichtet. Ebenfalls wurde auf die Durchführung einer transkutanen Sauerstoffmessung der betroffenen Extremität zur Indikationsstellung verzichtet. Bei den Patienten mit einem Stadium IV nach Fontaine war das Vorliegen einer Gangrän oder feuchten Läsionen größer als 3 cm im Durchmesser ein Ausschlusskriterium. Die vollständige Liste der Kontraindikationen zur Implantation eines epiduralen Neurostimulators in dieser Arbeit sah wie folgt aus:

Kontraindikation:

- Florider Infekt, septisches Krankheitsbild
- Ausgeprägte Gangrän (Läsionen > 3cm im Durchmesser)
- Spontane oder chronische schwere Gerinnungsstörung
- Vorhandensein eines Defibrillators und Herzschrittmachers
- Fehlende Sensibilität der Extremität (z.B. durch stark fortgeschrittene Polyneuropathie)
- Eingeschränkte Compliance
- Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Für die intraoperative Positionierung der Sonde und die Bestimmung der adäquaten Stimulation ist es wichtig, dass der Patient über die Sensationen durch die Stimulation Auskunft geben kann. Ein vollständiger Verlust der Sensibilität könnte zu Fehlplatzierungen der Sonde führen. Ein Erfolg in Form der anzustrebenden Kribbelparästhesien würde vom Patienten nicht gespürt werden. Auch ein Therapieversagen könnte vom Patienten nicht bemerkt werden.

Bezüglich des Therapieverständnisses kann es möglich sein, trotz massiver Einschränkungen eine adäquate Positionierung und Therapieeinstellung zu finden. Hier ist eine Einzelfallentscheidung sowie eine enge Therapieüberwachung notwendig.

Bei dem Einsatz eines epiduralen Neurostimulators bei gleichzeitig einliegendem und aktiviertem Defibrillator kann es durch die SCS-Stimulation zu einer Beeinträchtigung der Funktion des Defibrillators mit lebensgefährlichen Folgen kommen. Aufgrund einer warnenden Einschränkung des Geräteherstellers (St. Jude Medical) wurde zum Zeitpunkt der Arbeit das Vorhandensein eines Defibrillators als Kontraindikation eingeschätzt. Auch das Vorhandensein eines Herzschrittmachers wurde für diese Arbeit als Kontraindikation gewertet.

Der Einsatz eines SCS-Systems bei aktiver Tumorerkrankung ist nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Kostenübernahme fragwürdig. Vielmehr ist auch die stetige Therapieüberprüfung und Wiedervorstellung für diese Patienten sehr belastend. Bei Tumorpatienten kommt hinzu, dass die verwendeten IPG-Implantate (St. Jude Medical Genesis und EonC) als nicht MRT-geeignet eingeschätzt wurden, und dass den Patienten diese Untersuchungsmethode nach Implantation des Systems womöglich für die weitere Diagnostik oder Überwachung einer schweren Grunderkrankung nicht mehr zur Verfügung steht. Für diese Arbeit wurden Patienten mit bekannter aktiver Tumorerkrankung ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Ergebnisse in dieser Hinsicht zu vermeiden.

Eine Sepsis oder das Vorliegen eines floriden Infektes stellt insofern eine Kontraindikation dar, als sie das Risiko eines zentralnervösen Infektes durch eine Bakteriämie sowie einer nachfolgenden Sondeninfektion erhöhen.

Das Einstufen einer vorliegenden schweren akuten oder chronischen Gerinnungsstörung als Kontraindikation soll das epidurale Hämatom verhindern. Als schwere Gerinnungsstörung wurden folgende Zustände bewertet:

- Thrombozytopenie verschiedener Genese mit einer präoperativen Thrombozytenzahl von < 100.000 Thrombozyten/ μl
- Koagulopathien (insbesondere Hämophilie A und B) mit hämorrhagischer Diathese

Eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie durch die Einnahme von 100mg/die Acetylsalicylsäure wurde nicht als Ausschlusskriterium gesehen. Die Einnahme eines anderen Thrombozytenaggregationshemmers führte jedoch zum Ausschluss, ebenfalls die gemeinsame Einnahme (doppelte Plättchenhemmung).

Wurde präoperativ eine Therapie mittels eines oralen Antikoagulans durchgeführt, so wurde die Therapie bei Phenprocoumon bis zum Wiedererlangen eines INR-Wertes von mindestens 2 pausiert. Neue orale Antikoagulantien wurden nach Angaben des Herstellers pausiert.

Die Gabe eines niedermolekularen Heparins wurde präoperativ und postoperativ für 24h pausiert. Bei allen Patienten, die aufgrund einer zugrunde liegenden Erkrankung antikoagulatorisch behandelt wurden, wurde ein Bridging mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt. Zum Operationszeitpunkt sollte ein normwertiger PTT-Wert vorliegen.

Im Hinblick auf das Vorliegen einer großen Läsion im Sinne einer Gangrän mit einem Durchmesser >3 cm wurde postuliert, dass diese Wunden als besonders perfusionsbedürftig gelten. Eine verbesserte Mikroperfusion wurde als nicht ausreichend eingeschätzt, um solche Wunden zur Abheilung zu bringen. Die Implantation eines epiduralen Neurostimulationssystems wäre somit nicht zielführend.

2.7. Chirurgische Prozedur

Die Implantation des SCS-Systems aller Patienten erfolgte durch einen Gefäßchirurgen im Evangelischen Krankenhaus Herne. Hierzu wurde den Patienten, zusätzlich zur lokalen Betäubung der Einstichstelle, eine kurzfristige intravenöse Sedierung mittels Propofol verabreicht. Zum Zeitpunkt der intraoperativen Testung der Sondenlage und Stimulation waren die Patienten nicht mehr sediert und konnten aktiv an der Befragung zur gefühlten Stimulation teilnehmen. Nach Abschluss der Testung erfolgte eine weitere Sedierung und die lokale Anästhesie des weiteren OP-Gebiets (subkutaner Tunnel und Tasche).

Es erfolgte eine einmalige perioperative Antibiotikagabe.

Unter intraoperativer Durchleuchtung wurde durch einen paramedianen Zugang eine 8-polige Sonde in den hinteren Epiduralraum eingebracht. Die Pole der Sonde kamen auf Höhe T11-L1 zu liegen. An dieser Stelle erfolgte die intraoperative Testung. Die Sonde wurde mit einem Programmiergerät verbunden und eine Teststimulation erfolgte. Der Patient sollte nun in der betroffenen Extremität bzw. im Zielareal (z.B. Fuß) eine angenehme Parästhesie verspüren. Ansonsten erfolgte die Reposition der Sonde, bis dies erreicht wurde. Im Anschluss wurde die Sonde sicher verankert, um die spätere Dislokation zu verhindern. Dann erfolgte die Tunnelierung der 60cm langen Sonde und die abschließende Implantation des Generators in eine subkutane Tasche gluteal (n=64) oder seitlich abdominal (n=7). Nach dem Verbinden der Sonde mit dem IPG erfolgte eine weitere Testung auf Funktionsfähigkeit des Systems; im Anschluss daran der Verschluss der Zugangswunden und eine letzte radiologische Kontrolle.



Abb. 4: Exemplarische radiologische Darstellung eines implantierten SCS-Systems, mit glutealer Positionierung des IPG, mit freundlicher Genehmigung von Dr. S. Damirchi, Herne

2.8. Nachuntersuchungen

Nachuntersuchungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: direkt nach der Implantation, 6 Wochen später, nach 3 Monaten und nachfolgend alle 3 Monate.

Die durchgeführten Nachuntersuchungen beinhalteten eine klinische Untersuchung der betroffenen Extremität sowie eine ausgiebige Befragung über die eingestellte Stimulation. Bei Bedarf erfolgte die Justierung der Stimulation oder eine radiologische Kontrolle auf etwaige Sondendislokation. Es wurde ebenfalls eine Probestimulation über ein externes Programmiergerät vorgenommen, um eine vollständige Funktionskontrolle zu erhalten. Zu der klinischen Untersuchung gehörte auch eine duplexsonographische Kontrolle, um eine mögliche Proximalisierung der Verschlussprozesse zu detektieren und ggf. eine Intervention in Form einer offen chirurgischen Therapie oder endovaskulären Versorgung einzuleiten. Bei den hier eingeschlossenen Patienten erfolgte jedoch in keinem Fall eine ipsilaterale Intervention nach der SCS-Implantation.

2.8. Überprüfung des Therapieerfolgs

Aus den vorliegenden Patientenakten wurden folgende Daten entnommen und in pseudonymisierter Form verarbeitet:

- Demographische Daten
- Fontaine-Stadium
- Nebenerkrankungen: Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Raucheranamnese
- Vorangegangene Gefäßinterventionen an der ipsilateralen Extremität
- OP-Dauer
- Postoperative Infektion des SCS-Systems
- Sondendislokation
- Überleben
- Majoramputation der betroffenen Extremität

2.9. Statistische Methoden

Stetige Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung und kategoriale Variablen wurden als Häufigkeit und Prozentzahl dargestellt. Kumulative Ereignisse wurden anhand von Überlebensfunktionen analysiert und daraus resultierende Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Zur Überprüfung der Altersverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnova- und der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt sowie die Darstellung in einem Q/Q-Diagramm gewählt. Die Subgruppenanalyse wurde mit einer Cox-Regression ausgewertet. Als Software wurde SPSS in der Version 21 eingesetzt.

Zum Vergleich des in dieser Arbeit benutzten rein klinischen Auswahlverfahrens mit der Studie, in der eine transkutane Sauerstoffmessung und zusätzlich noch eine Testphase als Auswahlkriterium benutzt wurden, erfolgte ein Zwei-Stichproben Binomialtest. Es wurde mit Stetigkeitskorrektur gearbeitet; die Anzahl der gewählten Freiheitsgrade war 1. Der zu überprüfende p-Wert war $< 0,05$. Es erfolgte eine Überprüfung des 95%-Konfidenzintervalls. Der zweite Teil des Binomialtests erfolgte unter Berücksichtigung der Stadien (unter Korrektur der Stichprobengrößen auf das Vergleichsniveau).

Hierzu wurde die Software R in der Version 3.2.3 verwandt (Test prop, Paket stats).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Es konnten 71 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen werden. 12 Monate nach der jeweiligen Implantation erfolgte das letzte in diese Untersuchung einbezogene Follow-up. So konnten statistische Daten zu 71 Patienten erhoben werden.

Wie in Tabelle 3 gezeigt, handelt es sich um 41 Männer und 30 Frauen. Von den 41 Männern entfielen 9 auf das Fontaine-Stadium III und 32 auf das Stadium IV. Von den 30 Frauen befanden sich 12 im klinischen Stadium III und 18 im Stadium IV. Die Überprüfung der Variable „Geschlecht“ mittels Cox-Regression hatte keine statistische Signifikanz erbracht ($p=0.803$).

Alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, litten an einer kritischen Extremitätenischämie im Stadium III (Ruheschmerz, $n=21$) oder IV (Gewebeschaden, $n=50$) nach Fontaine (Abb. 6).

Das Alter der Patientinnen reichte von 46 bis 93 Jahre, bei den Männer lag das Alter zwischen 53 und 90 Jahren. Insgesamt lag der Mittelwert für beide Geschlechter bei 71.3 ± 10.9 Jahren (Abb.4), der Median lag bei 72,5 Jahren und der Modalwert bei 78 Jahren.

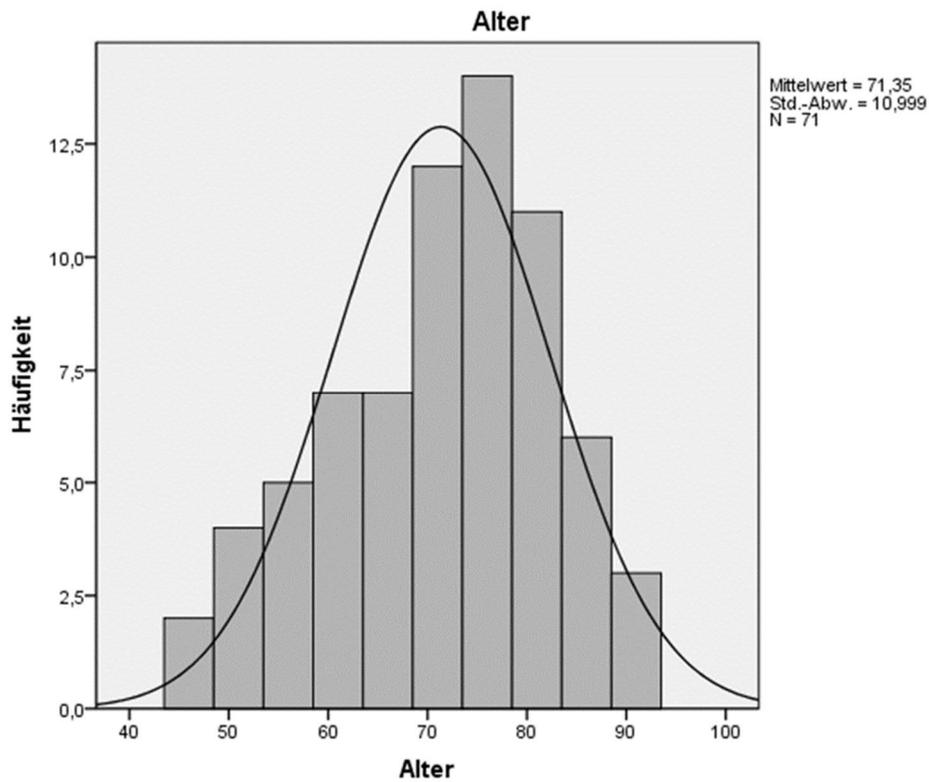


Abb. 5 Altersverteilung des untersuchten Kollektivs

Die Analyse der Altersstruktur mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk-Test zeigte, dass sich eine Normalverteilung des Kollektivs ergeben hatte. (Abb. 6) Dieses zeigt auch die graphische Darstellung im Q/Q- Diagramm (Abb.7)

	Tests auf Normalverteilung					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Alter	,074	71	,200*	,971	71	,098

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abb. 6 Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test

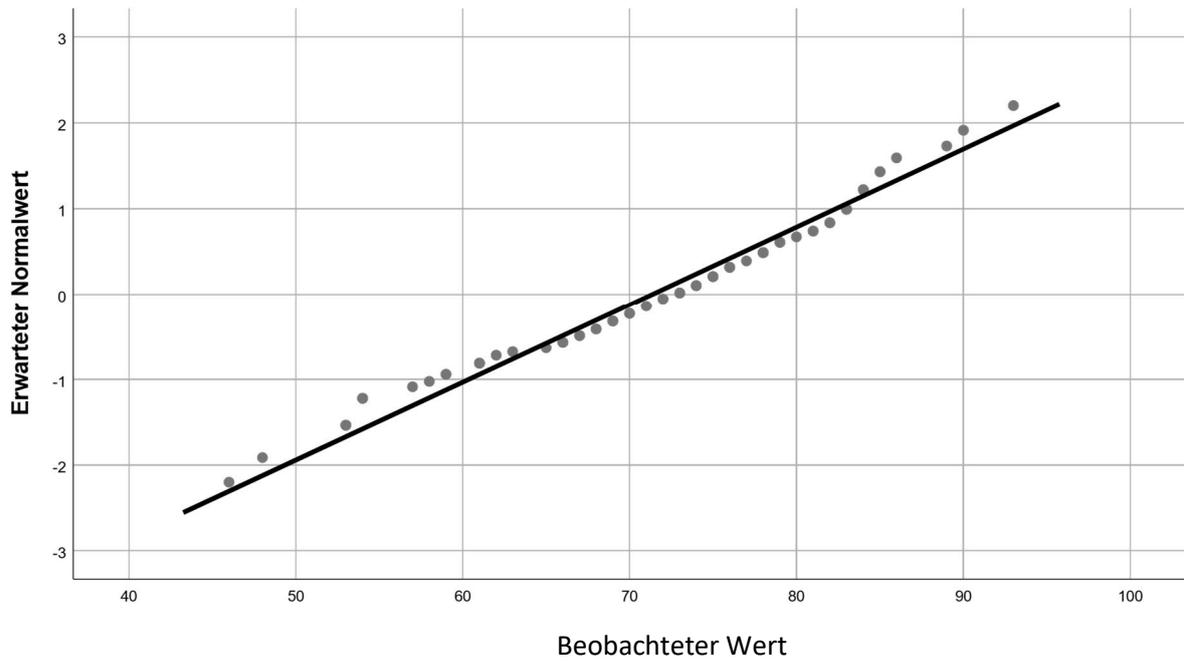


Abb. 7 Q/Q- Diagramm der Altersstruktur

Die Patienten waren entweder dem Stadium III nach Fontaine ($n = 21$, 29.6%) oder dem Stadium IV ($n = 50$, 70.4%) zuzuordnen; es erfolgt eine Subgruppenanalyse.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Stadium III	21	29,6	29,6
Stadium IV	50	70,4	100,0
Gesamt	71	100,0	

Tabelle 3: Häufigkeit der Fontaine-Stadien im Gesamtkollektiv

26,4% der Patienten litten an Diabetes mellitus (n = 19) (Abb. 8). Hiervon entfielen 2 der 19 Patienten auf das Stadium III nach Fontaine und 17 auf das Stadium IV.

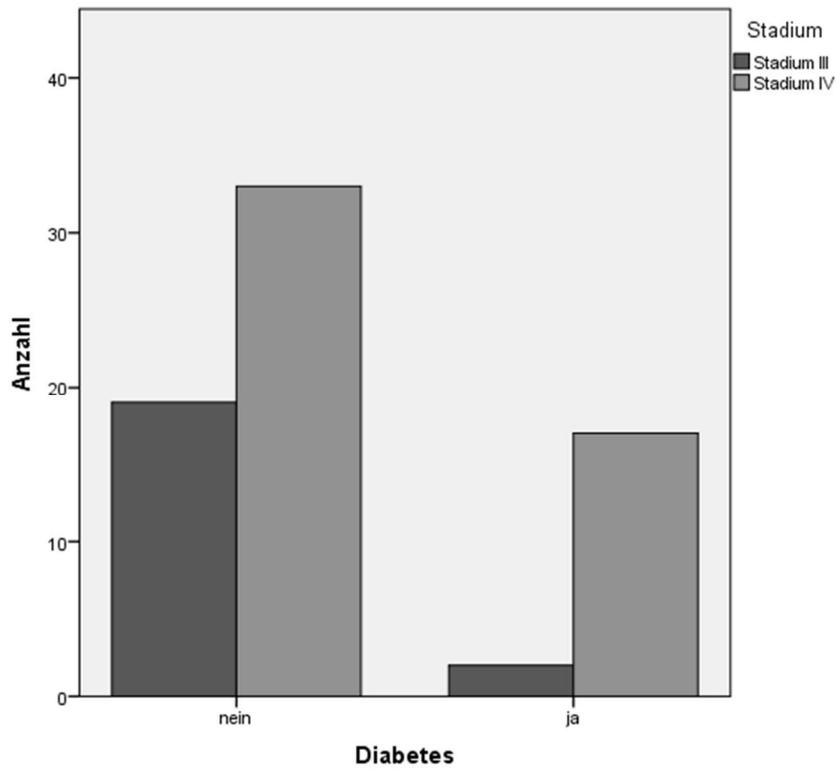


Abb. 8 Verteilung der Patienten mit Diabetes mellitus im untersuchten Kollektiv nach Fontaine-Stadium unterteilt.

Einen Gesamtüberblick über die erhobenen Daten zeigt Tabelle 4.

Variable	n (%)
Geschlecht	
Männer	41 (56,9%)
Frauen	30 (43,1%)
Alter	
Mittelwert, in Jahren, \pm Standardabweichung	71,3 \pm 10,9
Spanne in Jahren	46 - 93
Median	72,5
Modalwert	78
Stadien	
Stadium III nach Fontaine	21 (29,6%)
Stadium IV nach Fontaine	50 (70,4%)
Risikofaktoren	
Diabetes mellitus	19 (26,4%)
Raucher	51 (70,8%)
Arterieller Hypertonus	38 (52,8 %)
Vorangegangene Gefäßinterventionen	
Mehr als 2 vaskuläre Prozeduren	37 (51,4%)
Keine vorangegangenen vaskulären Prozeduren	35 (4,6%)
Erfolgte kontralaterale Majoramputation vor der SCS-Therapie	6 (8,3%)

Tabelle 4: Patientencharakteristika

3.2. Chirurgische Prozedur und Komplikationen

Bei allen Patienten (n= 71) wurde ein SCS-System mit einer 8-poligen Sonde implantiert. Bei allen Patienten wurde in gleicher Sitzung der IPG entweder in eine gluteale oder eine laterale abdominale Tasche implantiert. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 68 Minuten (47 Minuten bis maximal 114 Minuten). Unerwünschte Ereignisse zeigten sich in Form von Batterieerschöpfung und Sondendislokationen. Diese waren nicht gravierend und konnten gelöst werden. Die Patienten konnten weiterhin mittels des SCS-Systems behandelt werden; es fiel daher kein Patient aus der Untersuchung heraus. Bei 2 Patienten (2,8%) musste der IPG aufgrund von Batterieerschöpfung innerhalb des Untersuchungszeitraums von 12 Monaten gewechselt werden, bei 3 Patienten (4,2%) kam es zu einer Sondendislokation. Hier wurde eine Sondenkorrektur durchgeführt. Die Therapie konnte jedoch fortgesetzt werden.

Im Vergleich wird die Häufigkeit dieser Ereignisse in der Literatur mit sehr schwankenden Zahlen angegeben: für die Sondendislokation zwischen 7% und 27%, für die Batterieerschöpfung oder andere Probleme mit dem IPG liegen Zahlen zwischen 2% bis 30% vor.^{32,33,34,35,36,37}

Schwerwiegende Komplikation wie eine aufsteigende Sondeninfektion oder ein epidurales Hämatom wurden in dieser Arbeit nicht beobachtet. Es wurden ebenfalls keine chirurgischen Wundinfektionen beobachtet.

Im Vergleich zu der in der Cochrane-Metaanalyse geschilderten gepoolten Anzahl an postoperativen Komplikationen von 8% zeigt sich mit einer Komplikationsrate von 7% in dieser Untersuchung ein ähnlicher Wert.

3.3. Klinische Effekte der SCS-Therapie

3.3.1 Ergebnisse im Hinblick auf den Beinverlust

Von den beobachteten 71 Patienten hatten 43 (60,56%) das Jahr des Beobachtungszeitraums ohne Majoramputation überlebt, 25 (35,21%) hatten mit Majoramputation überlebt, 2 (2,82%) waren innerhalb der 12 Monate verstorben ohne Majoramputation, und 1 Patient (1,41%) war verstorben mit Majoramputation. Die prozentuale Darstellung des Ergebnisses des Gesamtkollektivs zeigt Abb. 9, während die Tabelle 5 das Ergebnis des Kollektivs nach 1 Jahr noch in die Fontaine-Stadien unterteilt. Grundsätzlich sind hier die besseren Ergebnisse für das Stadium III nach Fontaine zu attestieren. Von den 21 Patienten dieses Stadiums wurden nur 2 amputiert; dies entspricht lediglich einer Rate von 9,5%. Verglichen hiermit ist die Amputationsrate der Patienten des Stadiums IV mit 48% deutlich höher.

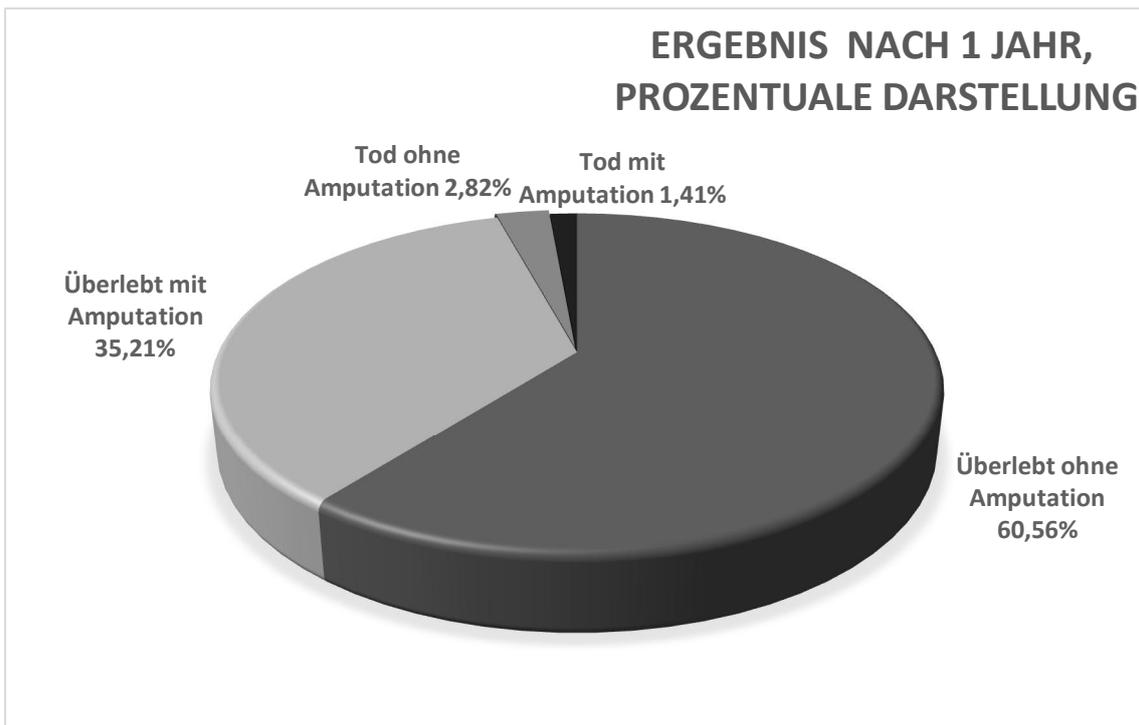


Abb. 9: Ergebnis des Gesamtkollektivs nach 1 Jahr, prozentuale Darstellung

Stadium und Schicksal nach 1 Jahr - Kreuztabelle

		Schicksal nach 1 Jahr				Gesamt
		Überlebt ohne Amputation	Überlebt mit Amputation	Tod ohne Amputation	Tod mit Amputation	
Stadium	III	19	2	0	0	21
	IV	24	23	2	1	50
Gesamt		43	25	2	1	71

Tabelle 5: Ergebnis des Kollektivs nach 1 Jahr, in Abhängigkeit der Fontaine-Stadien

Die Zahlen für das Gesamtkollektiv sind als heterogen zu betrachten, da das Kollektiv nur zu 29,6% aus Patienten mit Stadium III (n=21) nach Fontaine und 70,4% aus Patienten mit Stadium IV nach Fontaine (n= 50) besteht, deren Ergebnisse in Bezug auf den Beinerthalt (Stadium III 90,5 %, Stadium IV 52%) deutlich schlechter ausfallen. In der Subgruppenanalyse mittels Cox- Regression ergab sich somit für den Faktor „Stadium“ ein signifikanter Einfluss (p= 0.00018). So sind die Ergebnisse im Hinblick auf den Extremitätenerhalt für das Fontaine-Stadium III signifikant besser. Unteranalysen in Bezug auf das Geschlecht oder einen vorliegenden Diabetes mellitus ergaben keine statistisch bedeutsamen Ergebnisse.

Bei der Betrachtung des Amputationszeitpunkts (Tabelle 6 und Abbildung 10) fällt auf, dass, wenn eine Amputation der betroffenen Extremität erfolgte, diese relativ zeitnah zum Implantationszeitpunkt vorgenommen wurde. Die meisten der durchgeführten Amputationen erfolgten in den ersten 3 Monaten des Beobachtungszeitraums (17 von 25, entspricht 68% aller Amputationen). Im Zeitraum zwischen 3 und 6 verstrichenen Monaten erfolgten 6 Amputationen (24% aller Amputationen), im Zeitraum zwischen 6 und 9 vergangenen Monaten 1 Amputation (4%) und im Zeitraum zwischen 9 Monaten und dem Beobachtungsende (12 Monate) ebenfalls 1 Amputation (4%). Der kürzeste Zeitabstand zwischen SCS-Implantation und Majoramputation betrug 7 Tage, der längste Zeitabstand 9,5 Monate (auf der Basis von 365 Tagen/ 12Monaten). Im Mittel lag der

Amputationszeitpunkt bei 2,62 Monaten nach der Implantation. Es wurden nach Ablauf von 6 Monaten nur noch 2 Amputationen durchgeführt: eine nach 6,9 Monaten und eine nach 9,5 Monaten.

Zeitraum der Amputation	Alle Stadien	Stadium III	Stadium IV
0-3 Monate p.i.	17	0	17
4-6 Monate p.i.	6	2	4
7-9 Monate p.i.	1	0	1
10-12 Monate p.i.	1	0	1

Tabelle 6: Zeitpunkt der Amputation post implantationem (p.i.)

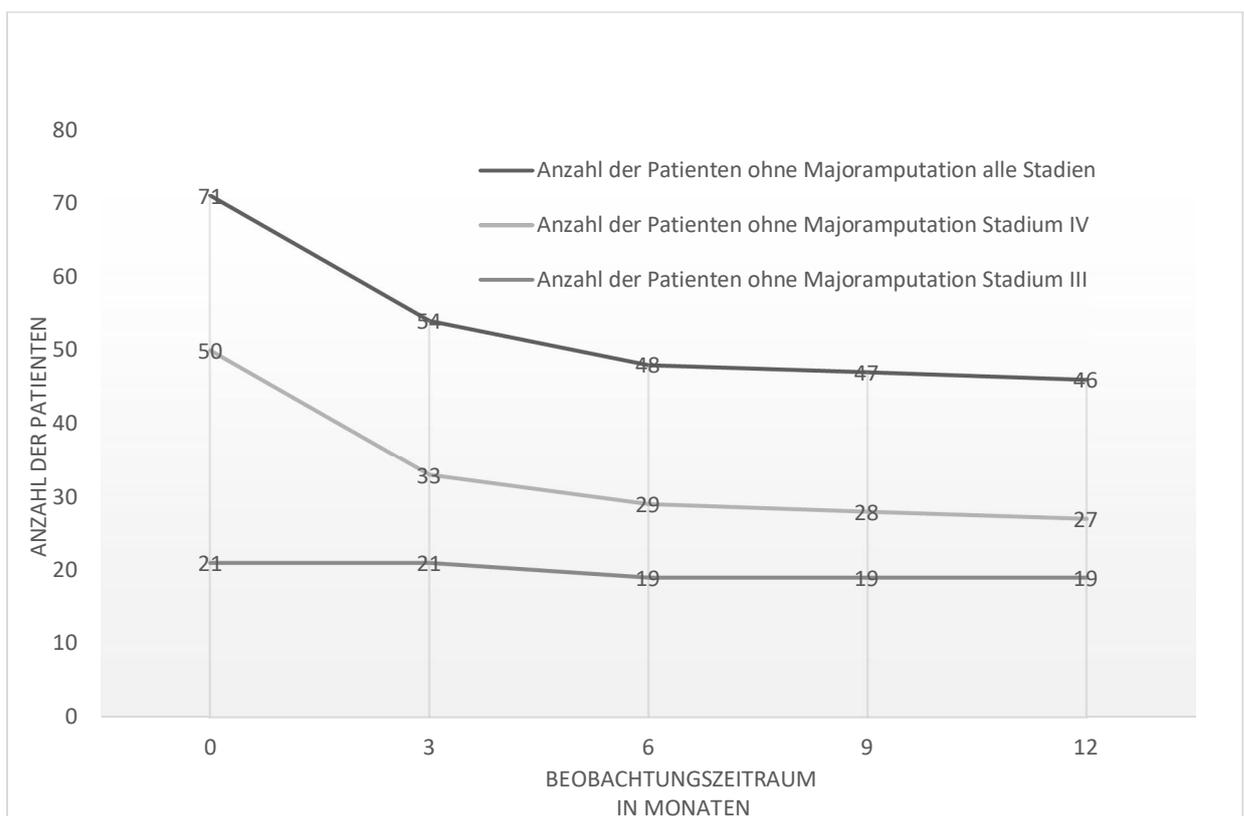


Abb. 10: Darstellung des Extremitätenerhalts über die Zeitachse

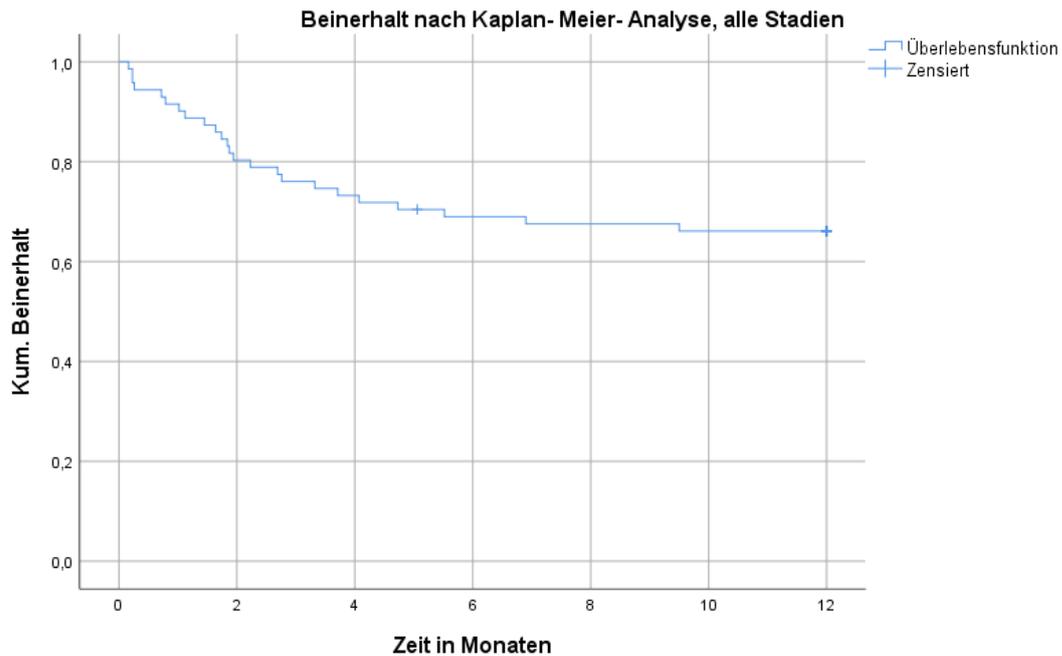


Abb. 11 Darstellung der nach Kaplan-Meier berechneten Wahrscheinlichkeit des Beinerhalts über die Zeitachse, alle Stadien (n= 71)

Wie die Abbildung 11 zeigt, lag die Wahrscheinlichkeit des Extremitätenerhalts des Gesamtkollektivs (n=71 nach 12 Monaten bei 66 %. In der Aufteilung nach den Fontaine-Stadien zeigt sich mit 94% eine deutlich bessere Wahrscheinlichkeit des Extremitätenerhalts im Fontaine-Stadium III (n= 21), während auf das Fontaine-Stadium IV (n= 50) eine Wahrscheinlichkeit von 58% entfiel (Abbildung 12).

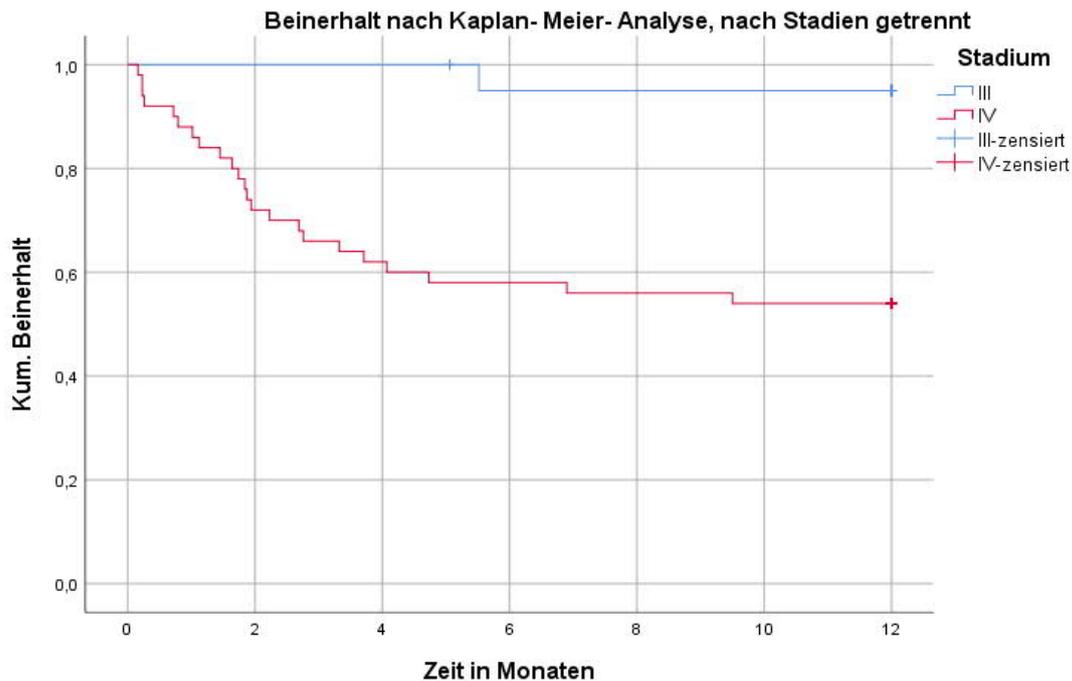


Abb. 12: Darstellung der nach Kaplan-Meier berechneten Wahrscheinlichkeit des Beinerhalts über die Zeitachse, nach Stadien getrennt

3.3.2. Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben

Von den insgesamt 71 untersuchten Patienten verstarben während der 12 Monate 3. (2,13%). Alle waren dem Fontaine-Stadium IV zuzuordnen. 1 Patient wurde in dieser Gruppe amputiert und verstarb.

Im Fontaine-Stadium III überlebten alle Patienten die 12 Monate Untersuchungszeit. Wie in Abb. 13 dargestellt, stellt sich der Zeitpunkt des Versterbens nach der SCS-Implantation anders als der Extremitätenverlust dar. Der erste Todesfall nach dem Eingriff trat nach 6,31 Monaten auf. Der letzte beobachtete Todesfall während der 12 Monate Beobachtungszeitraum trat nach 9,83 Monaten auf. Im Mittel verstarben die Patienten 7,84 Monate nach der Implantation des SCS-Systems.

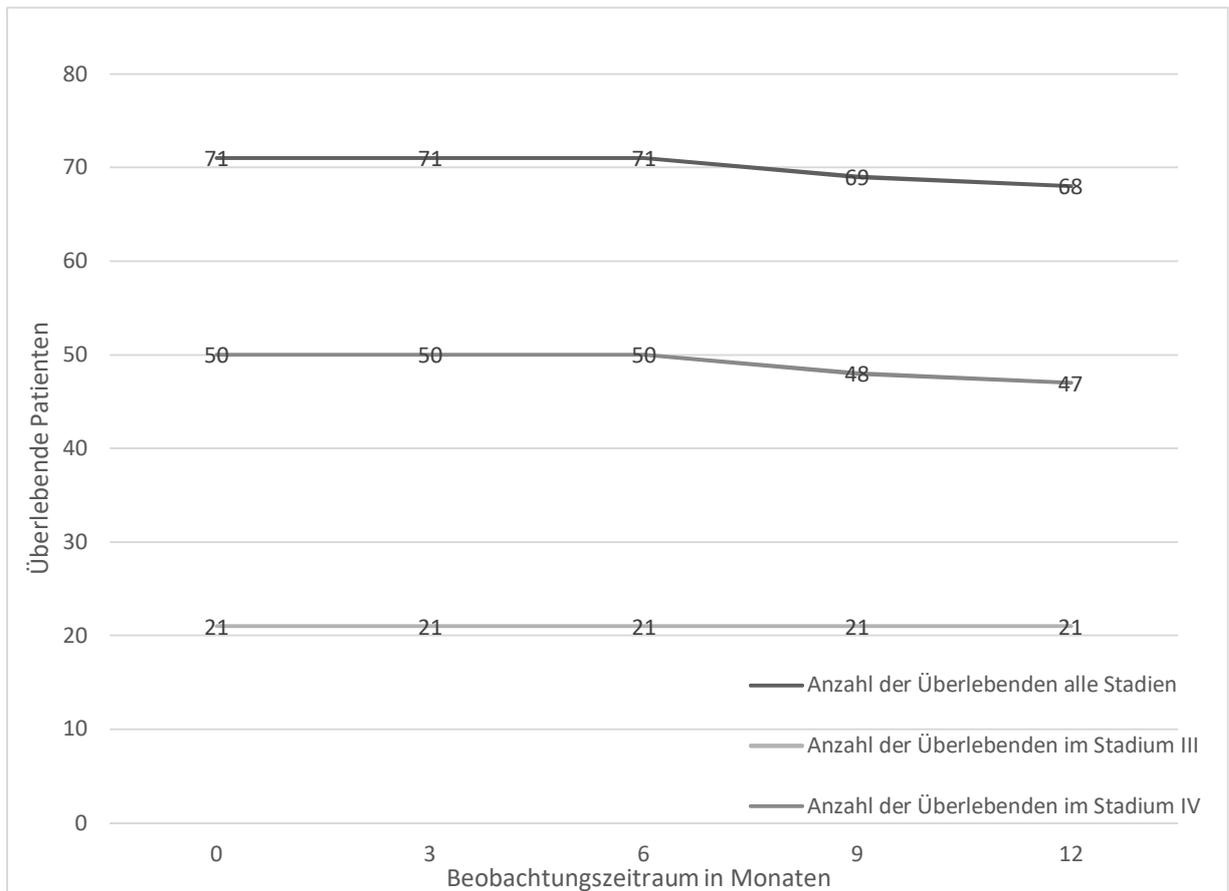


Abb. 13 Überleben der Patienten über die Zeitachse

3.3.3 Betrachtung der Ergebnisse der Diabetiker

Im Gesamtkollektiv befanden sich 19 Patienten mit Diabetes mellitus. Davon entfielen 2 Patienten auf das Fontaine-Stadium III und 17 auf das Fontaine-Stadium IV.

Wie die Abbildung 14 zeigt, haben in der Subgruppe der Diabetiker (n=19) alle Patienten überlebt, 10 dieser Patienten ohne Majoramputation (52,6%), und 9 (47,4%) waren amputiert worden. Von diesen 9 Patienten entfielen alle Patienten auf das Stadium IV. Im Vergleich zur Gesamtgruppe aller Patienten mit Stadium IV wurde in der Subgruppe der Diabetiker nur eine geringgradig höhere Rate an Amputationen notwendig (42% vs. 47,4%). 36% der amputierten Patienten des Gesamtkollektivs waren Diabetiker. Die Untersuchung des Faktors „Diabetes mellitus“ mittels Cox-Regression zeigte diesen als nicht signifikant ($p=0,896$) im Hinblick auf die Ergebnisse Beinerhalt oder Überleben.

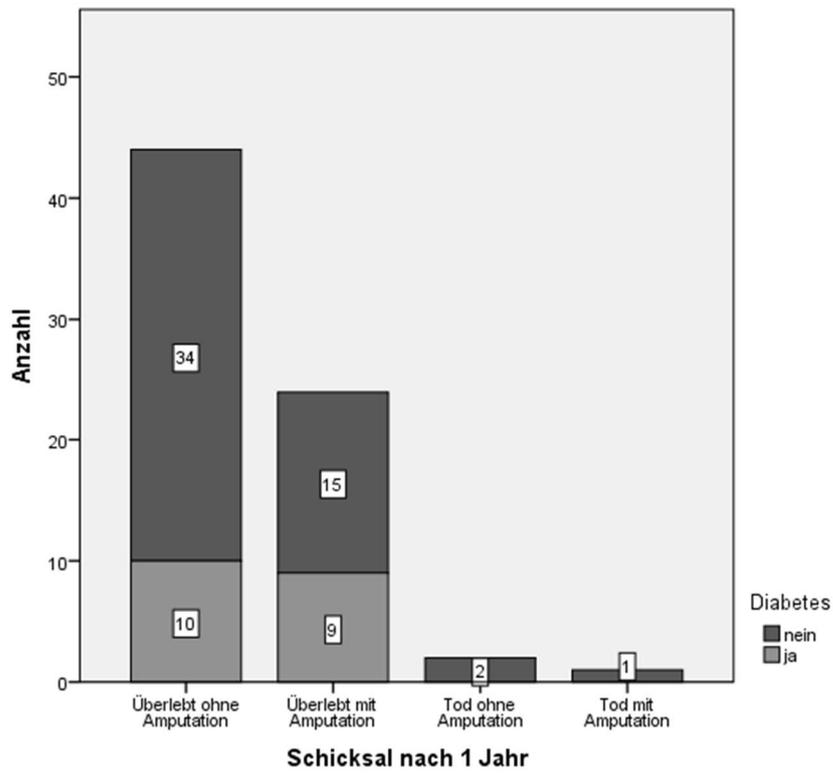


Abb. 14 Darstellung der Ergebnisse in der Subgruppe der Diabetiker

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf den Extremitätenerhalt und das Auswahlverfahren

Die 2013 erschienene Metaanalyse der Cochrane Library bezüglich der SCS-Therapie zur Behandlung der nicht rekonstruierbaren chronisch kritischen pAVK fand eine gepoolte Wahrscheinlichkeit von 71%¹⁷ für den 12-monatigen Beinerhalt bei SCS-Therapie. Die Metaanalyse macht nur eingeschränkte Angaben zum Fontaine-Stadium¹⁷, bzw. zur Durchmischung des dort untersuchten Patientenkollektivs.

In der vorliegenden Studie betrug die Wahrscheinlichkeit für den 12-monatigen Beinerhalt 66 %. Die Häufigkeit des Beinerhalts unterscheidet sich in der vorliegenden Arbeit immens: im Stadium III nach Fontaine lag der 12-monatige Beinerhalt bei 94%, im Stadium IV bei 58%. Der Anteil der Patienten im Stadium IV in dieser Arbeit lag bei 70,4% (n=50 von 71). Es hatte sich ein signifikanter Einfluss des Stadiums auf den Extremitätenerhalt gezeigt.

Die Auswahl der Patienten, die sich für eine SCS-Therapie eignen, ist immer noch sehr uneinheitlich: die Metaanalyse von 2013 der Cochrane Library¹⁷ stützt sich auf die Daten aus 6 kontrollierten Studien.^{24,25,26,28,29,30} Von diesen 6 waren bei 2 Studien Probestimulationen vor der eigentlichen SCS-Implantation durchgeführt worden^{24,25}, und bei 2 Studien war die Patientenauswahl mit Hilfe der T_{cp}O₂-Messung (transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung) erfolgt.^{26,25} Das heißt, von diesen 4 Studien führte eine Studie eine Probestimulation sowie eine transkutane Sauerstoffmessung zur Patientenselektion durch.²⁵

Eine dritte Studie hatte den Effekt der SCS-Therapie mittels einer transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung sowie anhand einer Laser-Doppler-Untersuchung und einer Kapillarmikroskopie untersucht: die ESES-Studie²⁴. Diese wendete diese Verfahren zur Überprüfung der Mikrozirkulation allerdings nicht zur Patientenselektion, sondern zur Evaluation des Therapieerfolgs an.

In dieser vorliegenden Untersuchung wurde auf beide Massnahmen verzichtet: es erfolgte keine Probestimulation, und die Auswahl der Patienten erfolgte rein anhand von klinischen Parametern ohne TcpO₂-Messung. Die Patienten wurden anhand von erhobenen Ultraschall- und Angiographiebefunden als nicht revaskularisierbar eingestuft.

Darüber hinaus wurde mittels klinischer Parameter im Fontaine-Stadium IV (also mit bereits eingetretenem Gewebedefekt) entschieden, ob die Möglichkeit des Extremitätenerhalts trotzdem gegeben ist. Hier wurden die Beschaffenheit und der Status des Gewebedefekts untersucht: bei trockenen Ulzerationen wurde die Möglichkeit der epiduralen Neurostimulation gesehen, bei stark entzündlichen Veränderungen sowie florider Gangrän wurde die Möglichkeit zur epiduralen Neurostimulation aus 2 Gründen nicht eingeräumt: erstens hätte der floride Infekt potentiell zu einer Infektion des SCS-Systems führen können und damit eine vitale Bedrohung dargestellt, zweitens wurde postuliert, dass ein gangränöser Gewebedefekt einen zu hohen Anspruch an Perfusion und Zirkulation zur Gewebeheilung und Entzündungsbekämpfung stellt, so daß hier ein positives Outcome von vorneherein nicht erwartet werden konnte.

Die in die Cochrane- Analyse eingeflossenen Studien unterscheiden sich im Hinblick auf die Patientenauswahl erheblich: während beispielsweise die eingeschlossene Studie von Claeys und Horsch²⁵ zu 100% Patienten mit Gewebsdefekten beinhaltet, waren es bei der SCS- EPOS-Studie²⁶ 52% im Stadium IV und bei der ESES Studie 65%²⁴. Die anderen 3 eingegangenen Studien machten hierzu keine Angaben. Im Vergleich dazu sind in die hier vorliegende Arbeit 70,4% Patienten im klinischen Stadium IV nach Fontaine eingeschlossen worden. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse scheint aufgrund der sehr unterschiedlichen Subgruppen und der fehlenden Subgruppenanalyse der Cochrane-Studie nur sehr eingeschränkt zu bestehen. Hierzu kommt das vollständig unterschiedliche Studien-Design.

Eine Studie aus 2004 von Tedesco und D'Addato zeigt einen kumulativen Extremitätenerhalt von 82,2% für das Fontaine-Stadium III. Dies ist trotz durchgeführter Testphase zur Patientenselektion ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zu dem in dieser Arbeit erreichten 94% kumulativen Beinerhalt nach 12 Monaten im Stadium III.³¹

Da es in dieser Arbeit nicht nur um die grundsätzliche Sinnhaftigkeit der SCS-Therapie bei chronisch kritischer Extremitätenischämie im Hinblick auf den Beinerhalt geht, sondern besonders auch die Frage nach der Notwendigkeit der Probestimulation und der Testphase beantwortet werden soll, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse insbesondere mit den vorliegenden Studien, die diese Mittel anwandten, von Interesse. Hierzu erfolgte auch eine gesonderte statistische Aufarbeitung. Insgesamt handelt es sich dabei um 3 Studien: die SCS-EPOS-Studie, die ESES-Studie sowie die Studie von Claeys.²⁵

Die Studie von Claeys aus 1996 ist ein RCT, der die Therapie mittels SCS und Prostaglandinen der reinen Prostaglandintherapie entgegen stellt. Zu bemerken ist an dieser Arbeit, dass lediglich Patienten im Stadium IV nach Fontaine eingeschlossen wurden. Es erfolgte in dieser Studie die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks vor der Therapie, nach einem Monat, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Im Resultat kommt diese Studie zu dem Ergebnis, dass die SCS-Therapie zwar einen signifikanten Anstieg des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks auslöst, aber ein signifikant häufigerer Beinerhalt konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden (Majoramputationsrate 16% in der SCS-Gruppe, 20% in der Kontrollgruppe). Der größte Benefit der SCS-Therapie wurde in dieser Studie in der vermehrten Abheilung von Ulzera und in der Verbesserung des Fontaine-Stadiums gesehen. Da die Auswahl und Betrachtung des Patientenkollektivs mittels TcpO₂-Messung und Testphase in der Arbeit von Claeys nicht zu einer Verbesserung des Extremitätenerhalts geführt hat, wird diese Studie nicht zum statistischen Vergleich mit den in dieser Arbeit erhobenen Resultaten herangezogen.

Die zweite Studie, die in die Metaanalyse einbezogen wurde und ihre Patientenselektion auf die Vorauswahl mittels transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung stützt, ist die SCS-EPOS-Studie²⁶. In dieser Studie wurden die Patienten gemäß ihrer gemessenen TcpO₂-Werte vor Beginn der Therapie in 3 Gruppen eingeteilt. Lag der TcpO₂-Ausgangswert zwischen 10 - 30mmHg und verbesserten sich in einer 72stündigen Testphase die Schmerzen der Patienten durch Eintreten der gewünschten Parästhesie, dann wurden die Patienten in die SCS-Match-Gruppe eingestuft, und es wurde das IPG implantiert.

Die Patienten, bei denen der gemessene Ausgangs-TcpO₂- Wert < 10mmHg lag, die aber nach einer Probestimulation über 72h eine Verbesserung um 20mmHg oder mehr aufwiesen, wurden ebenfalls in die SCS-Matchgroup eingestuft. Bei den Patienten, die initial eine Messung von > 30 mmHg oder < 10mmHg ohne Anstieg von 20mmHg oder mehr nach der Testphase aufwiesen, gab es zwei Möglichkeiten: 1. Eine Implantation wurde trotzdem vorgenommen, die Patienten wurden der SCS-No-Match-Gruppe zugeordnet, oder 2. die Testphase wurde beendet und die implantierte Sonde entfernt (No-SCS-Gruppe). Die Entscheidung oblag einem Arzt.²⁶ Nach welchen Kriterien diese Entscheidung gefällt wurde, ist weitgehend unklar. Auf diesem Weg ergaben sich 3 Gruppen.²⁶

Das Ergebnis in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Extremitätenerhalts nach 12 Monaten lag für die Gruppe der Patienten, die den ursprünglichen Auswahlkriterien genügte (SCS- Match), bei 78%. In der Gruppe, die nach Ermessen des Arztes trotz Nichterfüllen der ursprünglichen Auswahlkriterien eine SCS- Therapie erhielt (SCS-No-Match), bei 55% und in der Kontrollgruppe (No-SCS-Gruppe) bei 45%.²⁶ Während zwischen der SCS-No-Match-Gruppe und der No-SCS-Gruppe keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Extremitätenerhalt zu erkennen waren, zeigte die SCS-Match-Gruppe ein signifikant besseres Ergebnis²⁶. Die Ursache hierfür wird in der adäquaten Vorauswahl durch die TcpO₂- Messung in Kombination mit der Probestimulation gesehen. Es wird resümiert, dass durch die Methode die Patienten identifiziert werden können, die am besten von der SCS-Therapie profitieren.²⁶ Während der Studie wurden 2 Infektionen beobachtet, bei insgesamt 73 zweizeitigen IPG-Implantationen.²⁶

Die dritte Studie, deren Ergebnisse in die Metaanalyse der Cochrane Library einfließen, war die ESES-Studie. Diese verwandte die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung jedoch nicht zur Patientenselektion, sondern zur Auswertung des Therapieerfolgs²⁴. Diese Studie ist aufgrund ihrer Randomisierung bei der Patientenselektion und der vielfältigen Aspekte, die bei der Betrachtung der Ergebnisse beleuchtet wurden, interessant. Sie kommt jedoch im Resultat zu dem Schluss, dass die SCS-Therapie keine signifikant besseren Ergebnisse im Hinblick auf den Beinerthalt oder das Überleben bietet.²⁴

Auch bei der Subgruppenanalyse, die die einbezogenen Patienten in die Fontaine-Stadien III und IV unterteilte und analysierte, ergab sich kein signifikanter Effekt der SCS-Therapie²⁴ im Vergleich zur medikamentösen Kontrollgruppe. In dieser Studie wurden insgesamt 120 Patienten randomisiert und auf 2 Therapiegruppen aufgeteilt: entweder rein medikamentöse Therapie oder medikamentöse Therapie und SCS-Therapie kombiniert. Auch wenn die Auswahl und Zuteilung der Patienten nicht anhand von erhobenen Werten erfolgte, so wurde trotzdem in beiden Gruppen eine Überprüfung der Mikrozirkulation anhand von 3 Parametern durchgeführt: 1. Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung, 2. Laser Doppler-Messung und 3. Kapillarmikroskopie.²⁴ Diese Befunde wurden zu Beginn der Therapie sowie nach 1, 3, 12 und 18 Monaten erhoben. Anhand dieser Befunde wurden die Patienten in 3 Gruppen eingestuft: schlechte, mittlere und gute mikrozirkulatorische Hautdurchblutung.

Bei den Kriterien zum Einschluss in eine der Gruppen findet sich im Hinblick auf die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung die folgende Einteilung: schlechte Hautdurchblutung („*poor microcirculatory skin perfusion*“) $TcpO_2 < 10\text{mmHg}$, mittlere Hautdurchblutung („*intermediate microcirculatory skin perfusion*“) zwischen 10 und 30mmHg und gute Hautdurchblutung („*good microcirculatory skin perfusion*“) $> 30\text{mmHg}$. Unter diesen Kriterien betrachtet, zeigte die Studie, dass die Patienten mit einem mittleren Ausgangswert („*intermediate microcirculatory perfusion*“) am ehesten von der SCS-Therapie profitieren. Der Effekt wurde jedoch als milde und nicht statistisch signifikant beschrieben, und man kam zu der Auffassung, dass weitere prospektive Studien folgen müssten.^{24a}

Die anderen in den Cochrane Review eingeschlossenen Studien beschäftigten sich weder mit der Patientenselektion durch transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung noch mit einer Testphase, um eine Selektion durchzuführen^{28, 29, 30}. Ihre Betrachtung im Hinblick auf einen Vergleich der Ergebnisse ist zwar interessant, bringt jedoch im Hinblick auf das Auswahlverfahren durch klinische Auswahl oder Selektion durch Testphase und/oder transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung keine neuen Erkenntnisse.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit des Beinerhalts liegt mit 66 % etwas niedriger als in den besprochenen Studien, jedoch scheint dies auf der Zusammensetzung des Gesamtkollektivs begründet (hoher Anteil von Patienten im Stadium IV nach Fontaine), insbesondere, da sich das Stadium als statistisch signifikant in dieser Arbeit gezeigt hat.

Die einzige Studie, die hier von den bereits oben genannten sinnvoll zum Vergleich herangezogen werden kann, ist die SCS-EPOS-Studie. Hier bestanden grundsätzlich 2 Gruppen, die mit einer SCS-Therapie behandelt wurden: die SCS-Match-Gruppe, die die vorbenannten Kriterien zum Einschluss erfüllten, und die SCS-No-Match-Gruppe, die trotz nicht Erfüllen der Kriterien mit einer SCS-Therapie behandelt wurden.²⁶ In der ersten Gruppe (SCS- Match, n= 41) befanden sich 43,9% im Stadium III, 56,1% im Stadium IV; in der zweiten Gruppe (SCS-No- Match, n= 39) befanden sich 64,1% der Patienten im Stadium III und 35,9% im Stadium IV nach Fontaine. Verglichen mit den 29,5% Patienten im Stadium III, respektive 70,5% Patienten im Stadium IV in dieser Arbeit, liegt hier ein deutliches Ungleichgewicht vor. In der SCS-Match-Gruppe hatte sich mit einem kumulativen Extremitätenerhalt von 78% ein deutlich besseres Ergebnis gezeigt als in der 2. Gruppe, der SCS- No-Match-Gruppe: hier lag der kumulative Extremitätenerhalt bei 55%²⁶.

Leider konnte bei den Ergebnissen der Studie nicht differenziert werden, welches Stadium zu welchem Ergebnis geführt hat. Es konnten nicht die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen evaluiert werden; es kann somit nur eine Analyse des Gesamtkollektivs erfolgen.

Für den Vergleich dieser Arbeit mit der SCS-EPOS-Studie ergibt sich anhand des Binomialtests der Hinweis, dass die Auswahl der Patienten anhand rein klinischer Parameter so wie in dieser Arbeit geschehen, nicht unterlegen ist ($p= 0,2577$, 95% KI - 0,7707386 bis 1,00).

Führt man diese Berechnungen noch unter einer Berücksichtigung der Zusammensetzung anhand der Fontaine-Stadien aus, so ergibt sich auch hier das gleiche Ergebnis: die Annahme, dass die Auswahl der Patienten anhand rein klinischer Parameter schlechter ist als anhand der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung und der Sauerstoffpartialdruckmessung kombiniert mit der Testphase, kann nicht gezeigt werden. Das rein klinische Auswahlverfahren, das in dieser Arbeit verwandt wurde, konnte nicht als unterlegen gezeigt werden (SCS- EPOS- Vergleich $p= 0,5$, 95% KI $-0,01237106$ bis $1,00$).

Da sich hingegen gezeigt hat, dass die rein klinische Auswahl der Patienten nicht der Auswahl mittels transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung und der Kombination aus transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung und Testphase unterlegen ist, sei an dieser Stelle auf eine Studie aus 2002 hingewiesen, die zeigt, dass ein Management der CLI unter Verwendung von transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung im Vergleich mit rein klinischer Einschätzung keinen Vorteil bringt. Die Patienten haben durch dieses Verfahren, auch in dieser Studie, kein besseres klinisches *Outcome*.⁴⁰ Wörtlich zitiert kommt diese Studie zu dem Ergebnis: „*Apparently the clinical eye of an experienced physician can also sufficiently appreciate the local (micro)circulation...*“⁴⁰

Die Durchführung zum Erhalt valider Messwerte mittels transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung erfordert das Einhalten gewisser Voraussetzungen: die Messung sollte immer bei der gleichen Raumtemperatur (am besten 21°C) durchgeführt werden, die Messung erfordert einen Zeitdauer von mindestens 40 Minuten pro Messung (ohne Provokationstests), die Untersuchungen sollten immer unter standardisierten Bedingungen erfolgen (gleiche Stelle, gleiche Elektrodentemperatur, gleiche Körperlagerung, gleiche Dokumentation).⁴¹

Das Messergebnis wird von folgenden Parametern beeinflusst: kardiale und pulmonale Funktion, Sauerstoffsättigung, Sauerstoffgehalt der Umgebung (oder auch Sauerstofftherapie), zentrale und periphere Perfusion, Hautdicke und Weichteilmantel, Ödemen, Gewebeschaden, Vorbereitung der Haut und Adipositas.⁴²

Die Einschätzung der Aussagekraft bei Einzelmessungen der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung wird als gering angesehen: aufgrund der „Heterogenität des kutanen Gefäßbettes“ kommt es dazu, dass „die Sonde bei Wiederholungsmessungen

auf unterschiedliche Messpunkte aufgesetzt wird (z.B. neben oder über einer Arteriole)“.⁴² Im Ergebnis zeigt sich eine schlechte Reproduzierbarkeit. Durch die Verwendung von verschiedenen Elektroden (z.B. Clark-Elektroden) kann zwar eine bessere kurzfristige Reproduzierbarkeit erreicht werden, die Langzeitreproduzierbarkeit zeigt sich jedoch schlechter.⁴²

Die Anwendung der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung scheint daher eher für die Nachuntersuchung und Verlaufskontrolle geeignet zu sein. Die Entscheidung zur Durchführung einer SCS-Therapie oder deren Ablehnung auf diesen Parameter zu begründen, erscheint nur begrenzt sinnvoll.

Bezüglich der Testphase sind die beiden, in der SCS-EPOS-Studie aufgetretenen, Sondeninfektionen zu nennen.²⁶ Auch wenn die SCS-EPOS-Studie zu dem statistischen Ergebnis führt, dass es bei der zweizeitigen Implantation nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Infektionsrate kommt, so ist doch zu bemerken, dass in der hier vorliegenden Arbeit eine solche Infektion nicht aufgetreten ist. Bei einem Infekt der Sonde kann es sich um einen relativ harmlosen oberflächlichen Wundinfekt im Bereich der Aggregattasche oder der peripheren Sonde handeln. Denkbar sind aber auch schwerwiegende Infektionen der Sonde im proximalen, epiduralen Anteil. Sie stellen sich dann als Infektionen des zentralen Nervensystems wie Meningitis oder als epiduraler Abszess dar und können in bleibenden neurologischen Defiziten oder Tod des Patienten münden.⁴¹ Die eine aufgetretene Infektion in der SCS-EPOS-Studie zeigte sich im Bereich der Aggregattasche.²⁶ Hier gibt es keinen ersichtlichen Bezug zur durchgeführten Testphase. Die andere Infektion in der SCS-EPOS-Studie ist an der Stelle eingetreten, an der die Verbindung der Verlängerung der Sonde liegt.²⁶

Es handelt sich hier zwar um einen sehr geringen Anteil an Komplikationen (n=1 von 73), dieser ist aber am ehesten der durchgeführten Testphase zuzuschreiben, ohne die es diese Verlängerung nicht gibt. Von statischer Relevanz ist diese Komplikation, wie oben bereits erwähnt nicht; da diese Arbeit aber keinen eindeutigen Vorteil für das Durchführen einer Testphase zeigen konnte, stellt sich hier die Frage, ob es sinnvoll ist, dieses potentielle Infektionsrisiko in Kauf zu nehmen.

Dies gilt insbesondere für die Annahme, dass bei den meist polymorbiden Patienten mit CLI und besiedelten oder kontaminierten Wunden (Stadium IV) eine erhöhte Infektanfälligkeit besteht.

4.2. Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben

Wie bereits aus den TASC II-Dokumenten bekannt, ist unabhängig von der Primärbehandlung die Anzahl der Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie, die nach 12 Monaten verstorben sind, sehr hoch (Abb.15). Welche Behandlung den Patienten zuteil geworden ist, ist jedoch nicht vollständig erfasst und eignet sich daher nicht zu einer statistischen Bewertung.

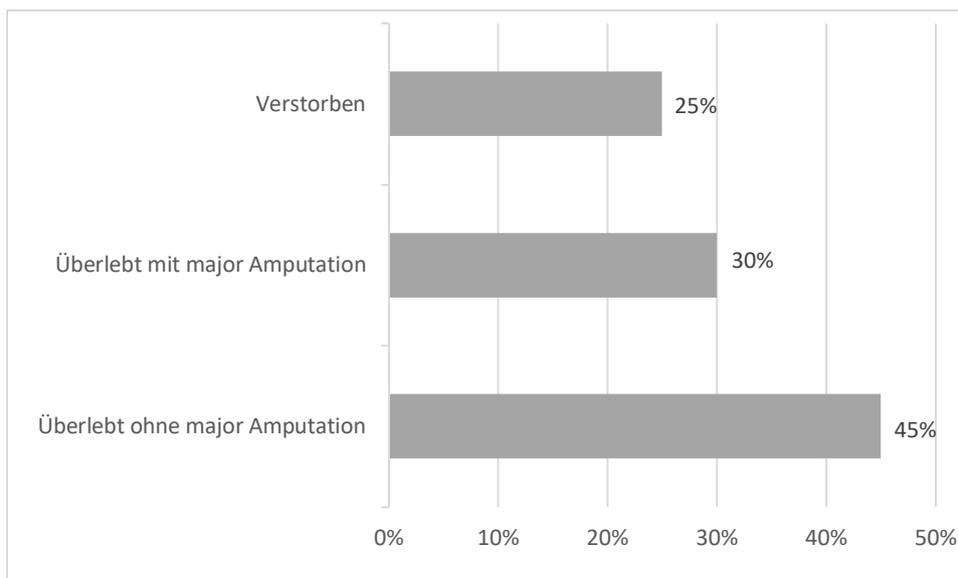


Abb. 15: Schicksal der Patienten mit CLI nach 1 Jahr primärer Behandlung (nach TASC II) ⁷

Es bleibt daher nur die deskriptive Darstellung der eigenen Ergebnisse (Abb.16), in denen die Anzahl an verstorbenen Patienten (inklusive derer, die einer Major-Amputation unterzogen wurden) bei nur 4,22 % des Gesamtkollektivs liegt und somit deutlich unter den 25%, wie im TASC II-Dokument berichtet. Hierzu ist allerdings kritisch anzumerken, dass alle in das TASC II-Dokument eingeflossenen Studien aus den Jahren um die Jahrtausendwende stammen und auch der TASC II-Konsensus im Jahr 2007 erschienen ist. Seitdem hat es eine starke Zunahme der Behandlung der pAVK im Allgemeinen gegeben⁷, welche auch dem Fortschritt und stärkeren Gewichtung der heute angewandten endovaskulären Methoden geschuldet ist. Die neueren Studien beschäftigen sich daher häufig mit der Fragestellung, ob die endovaskuläre oder die offen-chirurgische Therapie die besseren Ergebnisse bei CLI erzielt. Das Schicksal des Gesamtkollektivs aller Patienten ist neuerlich nicht im großen Stil untersucht worden. Zum Vergleich des Ergebnisses dieser Arbeit fehlen daher aktuelle Studienergebnisse. Interessant ist jedoch noch der Zeitpunkt des Todes innerhalb der 12 Monate des Beobachtungszeitraums. Wie unter 3.2. geschildert, liegen zwischen der Implantation und dem ersten Todesfall 6,31 Monate. Ein weiterer Todesfall tritt nach 7,36 Monaten ein. Ob hier eine Ursächlichkeit oder ein Zusammenhang mit der Implantation oder der Gefäßerkrankung zu sehen ist, kann nicht geklärt werden, da die Todesursache in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurde. Ein Zusammenhang mit dem Eingriff ist jedoch aufgrund des langen postoperativen Zeitraums nicht anzunehmen, zumal keiner der Patienten während des stationären Aufenthalts bei der SCS-Implantation verstarb. Auch bei dem Patienten, der amputiert wurde (7 Tage nach der Implantation) und verstarb, lag zwischen beiden Ereignissen ein Zeitraum von 9,6 Monaten. Somit ist eine Ursächlichkeit des Todes mit der Amputation nicht anzunehmen.

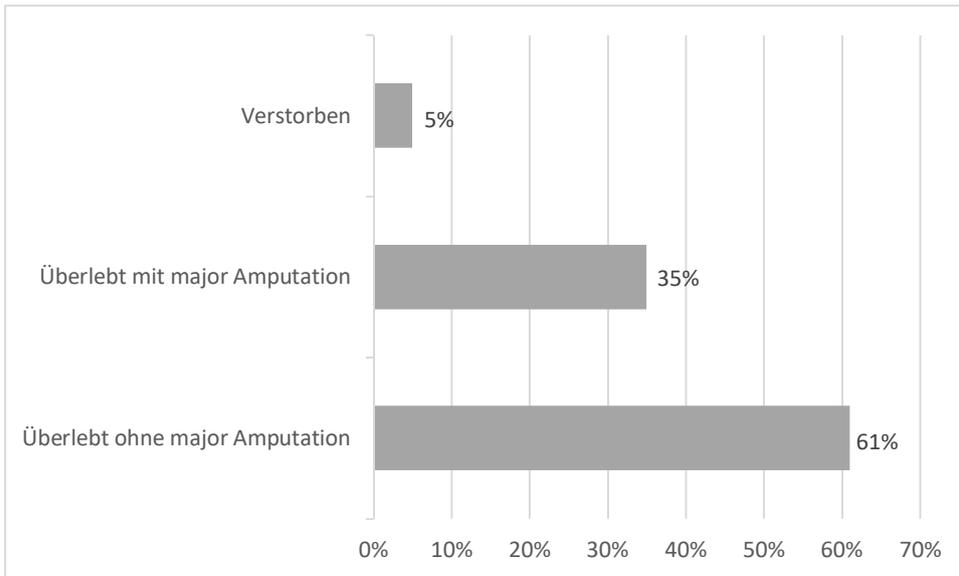


Abb. 16: Ergebnis der eigenen Untersuchung nach 12 Monaten CLI mit SCS-Behandlung

4.3. Einschränkungen dieser Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine single-center Untersuchung mit retrospektiver Aufarbeitung der Daten. Auch das untersuchte Patientenkollektiv ist mit 71 eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten relativ klein, aber ähnlich groß wie in der Hauptvergleichsstudie (SCS-EPOS) mit 73 eingeschlossenen Patienten in der SCS-Match und SCS-No-Match-Gruppe²⁶ und damit in der mit SCS therapierten Patientengruppe. Größere Kollektive hätten wahrscheinlich die geschilderten Effekte deutlicher zeigen können. In der vorliegenden Arbeit hat es auch keine Kontrollgruppe gegeben. Das war nicht Gegenstand des Designs. Ob es daher bei der Patientenselektion eine Verzerrung (Bias) gegeben hat, kann nicht überprüft werden.

Weitere Aspekte, die häufig in vergleichbare Studien einfließen, wie Schmerzmittelbedarf oder Lebensqualität, sind in dieser Arbeit nicht betrachtet worden. Auch der Aspekt der Wundheilung wurde nicht überprüft. Daher fehlt die Vergleichbarkeit zur Studie von Claeys und Horsch.²⁵

4.4. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die SCS-Therapie eine wirksame und angemessene Therapie der nicht rekonstruierbaren chronisch kritischen Extremitätenischämie ist, insbesondere auf der Basis einer sorgsam klinischen Patientenselektion. Im Fontaine-Stadium III scheinen die Patienten vermehrt zu profitieren. Hierzu scheint eine transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung oder eine Testphase zur Patientenselektion nicht notwendig zu sein. Nichtsdestotrotz werden weitere randomisierte kontrollierte Studien benötigt, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen oder gegebenenfalls einen zusätzlichen Nutzen der Testphase oder der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung zur Patientenselektion zu zeigen.

Literaturverzeichnis

1. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf; Fassung vom 27.04.2016
2. Fowkes, F.G.R., D. Rudan, I. Rudan, et al., Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*, 2013. 382(9901): 1329-1340.
3. Vouyouka, A.G., Egorova, N.N., Salloum, et al. Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg*. 2010 Nov;52(5):1196-202
4. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*2005; 112:2703-2707.
5. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SLR, Mosley TH, Jr., Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med*2003; 8:237-242
6. Statistische Bundesamt-Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000, Region: Deutschland, ICD10: I70-I79 Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren, <http://www.gbe-bund.de>
7. Norgren, L., W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, et al., Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007. 45 Suppl S: S5-67.
8. Fowkes, F.G., Housley, E., Cawood, E.H., Macintyre, C.C., Ruckley, C.V., Prescott, R.J. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991; 20: 384–392
9. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2- diabetes. *DiabCare*.2002;25:894-899
10. Senti, M., Nogues, X., Pedro-Botet, J., Rubies-Prat, J., and Vidal-Barraquer, F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation*. 1992; 85: 30–36
11. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Brit J Surg*;2012;99:1630-1638
12. Katzel LI, Sorkin JD, Powell CC, Gardner AW. Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2001;6:157-162.

13. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006544.
14. Wundbehandlung DGfWu. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz ;S3 LL. www.awmf.org Stand: 12.06.2012 Version 1.
15. Cook, A.W., A. Oygur, P. Baggenstos, et al., Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med*, 1976. 76(3): 366-8.
16. Ubbink, D.T., G.H. Spincemaille, M.H. Prins, et al., Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischemia: the Dutch multicenter randomized controlled trial. *J Vasc Surg*, 1999 30(2): 236-44.
17. Ubbink, D.T. and H. Vermeulen, Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 2: CD004001.
18. Melzack, R., Wall, PD., Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965 Nov19, 150 (3699): 971-9
19. Wolter T., Spinal cord stimulation for neuropathic pain: current perspectives. *J Pain Res*. 2014 Nov 18;7:651-63
20. Wu, M., B. Linderorth, and R.D. Foreman, Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci*, 2008. 138(1-2): 9-23.
21. Eguchi S., Tezuka S., Hobara N. et al., Vanilloid receptors mediate adrenergic nerv- and CGRP-containing nerve dependent vasodilatation induced by nictine in rat mesenteric resistance arteries *Br J Pharmacol*. 2004. 142:1137-1146
22. Wu M., Komori N., et al., Sensory fibers containing vanilloid receptor-1 mediate spinal cord stimulation induce vasodilatation, *Brain res* 2006 Aug 30; 177-184
23. Horsch S., Schulte S., Hes S., Spinal cord stimulation in the treatment of peripheral vascular disease: results of a single-center study of 258 patients, *Angiology*. 2004 Mar - Apr; 5(2); 111-8
24. Klomp HM., Spincemaille GH., Steyerberg EW., Berger MY., Habbema JD., van Urk H., Design issues of a randomised controlled clinical trial on spinal cord stimulation in critical limb ischaemia. *ESES Study Group. Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995 Nov; 10(4):478-85.
- 24a. Ubbink DT, Spincemaille GH, Prins MH, Reneman RS, Jacobs MJ, Mircocirculatory investigations to determine the effect of spinal chord stimulation for critical leg ischemia: the dutch multicenter randomized controlled trial , *J Vasc surg*. 1999 Aug; 30(2); 370-1

25. Claeys LG, Horsch S. Transcutaneous oxygen pressure as predictive parameter for ulcer healing in endstage vascular patients treated with spinal cord stimulation. *International Angiology* 1996;15(4):344–9.
26. Amann, W., P. Berg, P. Gersbach, et al., Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: Results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2003. 26(3): 280-286.
27. Arsenault KA, McDonald J, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittley JG, Whitlock RP. The use of transcutaneous oximetry to predict complications of chronic wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regeneration* 2011;19:657-663.
28. Jivegard LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1995;9(4):421–5.
29. Suy R, Gybels J, Van Damme H, Martin D, van Maele R, Delaporte C. Spinal cord stimulation for ischemic rest pain. The Belgian randomized study. In: Horsch S, Claeys L editor(s). *Spinal Cord Stimulation: An innovative method in the treatment of PVD*. Springer, 1994:197–202.
30. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Spinal cord stimulation in patients with critical limb ischemia: A preliminary evaluation of a multicentre trial. *Acta Chirurgica Austriaca* 2000;32:49–51.
31. Tedesco A, D'Addato M. Spinal cord stimulation for patients with critical limb ischemia: immediate and long-term clinical outcome from the prospective Italian register. *Neuromodulation*. 2004 Apr;7(2):97-102.
32. Mekhail, N.A., M. Mathews, F. Nageeb, et al., Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation: indications and complications. *Pain Pract*, 2011. 11(2): 148-53.
33. Taylor, R.S., J. De Vries, E. Buchser, et al., Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009. 9: 13.
34. Taylor, R.S., J.P. Van Buyten, and E. Buchser, Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain*, 2006. 10(2): 91-101.
35. Kumar, K., G. Hunter, and D. Demeria, Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery*, 2006. 58(3): 481-96.
36. Taylor, R.S., J.P. Van Buyten, and E. Buchser, Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005. 30(1): 152-60.

37. Turner, J.A., J.D. Loeser, R.A. Deyo, et al., Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain*, 2004. 108(1-2): 137-47.
38. Linderoth B., Fedorcsak I., Meyerson BA, Peripheral vasodilatation after spinal cord stimulation: animal studies of putative effector mechanisms, *Neurosurgery*, 1991 Feb., 28 (2); 187-195
39. Wilson SE, Wolf GL, Cross AP. Percutaneous transluminal angioplasty versus operation for peripheral arteriosclerosis Report of a prospective randomized trial in a selected group of patients. *J Vasc Surg* 1989;9:1.
40. de Graaff JC, Ubbink DT, Legemate DA, Tijssen JG, Jacobs MJ. Evaluation of toe pressure and transcutaneous oxygen measurements in management of chronic critical leg ischemia: a diagnostic randomized clinical trial. *J Vasc Surg*. 2003 Sep;38(3):528-34.
41. Sam Eldabe, MB ChB, FCRA, FFPMRCA Eric Buchser, MD, DEAA Rui V. Duarte, PhD Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Medicine*, Volume 17, (2), February 2016, 325–336
42. Provenzano DA1, Jarzabek G, Georgevich P. The utilization of transcutaneous oxygen pressures to guide decision-making for spinal cord stimulation implantation for inoperable peripheral vascular disease: a report of two cases. *Pain Physician*. 2008 Nov-Dec;11(6):909-16.
43. H. Rieger, A. Scheffler. Pain caused by chronic peripheral arterial occlusive disease. *Internist*. 1999 Jul;40(7):820
44. Lang PM, Schober GM, Rolke R, Wagner S, Hilge R, Offenbächer M, Treede RD Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease. *Pain Pain*. 2006 Sep;124(1-2):190-200
45. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA Smoking and smoking cessation - the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis* 2008; 201: 225–35
46. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR, Kamm RD, García-Cardena G, Gimbrone MA Jr (2004) Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *PNAS (USA)* 101: 14871–6
47. Shah PK Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs 2009 Ther* 23: 31–40
48. Spalding KL et al Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008 453: 783–787

49. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML; Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009; 119:628–47
50. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Ronsefeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355–1374
51. Xu C, Lee S et al (2001) Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension. *J Vasc Surg* 33:570–578
52. Jaccard Y, Walther S, Anderson S, Tauber M, Kummer O, Baumgartner R, Diehm N, Dörffler-Melly J, Baumgartner I Influence of secondary infection on amputation in chronic critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 May;33(5):605-9. Epub 2007 Jan 16
53. Karamanos E, Kandagatla P, Watson J, Schmoekel N, Siddiqui A. Development and Validation of a Scoring System to Predict Surgical Site Infection After Ventral Hernia Repair: A Michigan Surgical Quality Collaborative Study. *World J Surg*. 2017 Apr;41(4):914-918.
54. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-002l_S3_Epidurale_Rueckenmarkstimulation_2013-07.pdf; Fassung aus 7/2013

Danksagung

Den Menschen die dazu beigetragen haben, dass ich diese Arbeit anfangen, durchführen und zu Ende bringen konnte, möchte ich von Herzen danken.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Jan Vesper. Durch seine Betreuung als Doktorvater hat sich für mich erst die Möglichkeit der Dissertation ergeben. Insbesondere möchte ich mich für die jahrelange Geduld, seine fachlich konstruktive Kritik sowie für die hervorragende Betreuung und komplikationslose Zusammenarbeit bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich von Herzen bei Herrn Dr. med. Shoaeddin Damirchi bedanken: für die vielen Jahre meiner tiefen medizinischen Ausbildung, die Möglichkeit sich mit dem vorliegenden Thema zu beschäftigen und seine andauernde Bereitschaft mich zu unterstützen, zu motivieren und zu fördern, nicht nur was diese Arbeit angeht, bin ich unendlich dankbar. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit niemals durchgeführt.

Meiner Familie danke ich für die erfahrene Unterstützung und Beratung.

