

Aus der Gefäßchirurgischen Klinik des Krankenhauses Porz am Rhein
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln

Chefarzt: Dr. med. T. May

Die Epidurale Neurostimulation in der Behandlung des Buerger-Syndroms

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Konstantinos Donas
aus Athen/ Griechenland

promoviert am 21. Oktober 2009

Aus der Gefäßchirurgischen Klinik des Krankenhauses Porz am Rhein
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln

Chefarzt: Dr. med. T. May

Die Epidurale Neurostimulation in der Behandlung des Buerger-Syndroms

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Konstantinos Donas
aus Athen/ Griechenland

promoviert am 21. Oktober 2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2009

Druck und Bindung: Copy-Shop

Hüfferstraße 36, 48149 Münster

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. S. Horsch

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. J. S. Brunkwall

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 26.3.2009

Die in dieser Arbeit zugrunde liegenden Befunde und Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde von mir vorgenommen.

Herrn Professor Dr. med. S. Horsch, ehem. Chefarzt der Chirurgischen Klinik des Akademischen Lehrkrankenhauses Porz am Rhein, danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Betreuung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Für die prompte Hilfestellung und Zusammenarbeit bei aufgetretenen Fragen danke ich Herrn Dr. med. S. Schulte, ehem. Oberarzt der Chirurgischen Klinik des Akademischen Lehrkrankenhauses Porz am Rhein.

**In großer Dankbarkeit meinen verstorbenen Eltern,
Maria Donas und Dr. med. Perikles Donas, gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	
1.1 Einführung in die Thematik	09
1.2 Studienprojekt und Zielsetzung	09
2 Theoretische Grundlagen	
2.1 Das Buerger Syndrom	10
2.2 Physiologie der Neurostimulation	13
2.2.1 SCS und sensorisches System	13
2.2.2 SCS und autonomes (sympathisches) System	14
2.2.3 SCS und ZNS-Neurochemie	14
2.3 Mikrozirkulation	17
2.3.1 Sauerstoff-Partialdruck(TcPO ₂) Messung	17
2.3.1.1 TcpO ₂ und peripherer Perfusionsdruck, die TcPO ₂ -Flußhyperbel	18
2.3.1.2 Elektroden zur TcpO ₂ -Messung	18
2.3.1.3 Reproduzierbarkeit und Altersabhängigkeit	19
3 Material und Methodik	
3.1 Patientenkollektiv	20
3.1.1 Einschlußkriterien	20
3.1.2 Gefäßchirurgische Rekonstruktionen vor der Behandlung mittels Neurostimulation	22
3.1.3 Stadieneinteilung der Patienten anhand des Hauptsymptoms	22

3.1.4	Doppler-Index Messung	23
3.1.5	Messung des TcPO ₂	25
3.2	Neurostimulation	26
3.2.1	Technik der Implantation	26
3.2.2	Implantierte Neurostimulator-Systeme	27
3.3	Datenerhebung	28
3.4	Statistische Auswertung	28
4	Ergebnisse	
4.1	Regionaler Perfusionsindex (RPI)	30
4.1.1	RPI vor Implantation des Neurostimulator-Systems	30
4.1.2	Verlauf des RPI nach epiduraler Neurostimulation	30
4.1.3	Verlauf des RPI bei Patienten mit Bürger Syndrom und unterschiedlichem klinischen Ausgangsstadium	32
4.1.4	RPI für Patienten mit unterschiedlichem Rauchverhalten	34
4.2	Doppler Index (DI)	37
4.3	Verlauf der klinischen Symptome unter Neurostimulation	38
4.4	Amputationen und Extremitätenerhalt	40
4.5	Komplikationen	40
4.6	Patientenzufriedenheit	41
5	Diskussion	
5.1	Einleitung	42
5.2	Neurostimulation und Extremitätenerhalt	43
5.3	Neurostimulation und Bürger Syndrom	43
5.3.1	Neurostimulation und TcPO ₂ bei Bürger Syndrom	44
5.3.2	Neurostimulation und Amputationsrate bei Bürger Syndrom	45

5.4	Die Therapieresistenz des Bürger Syndroms	47
5.5	Kritische Anhaltspunkte und Limitierungen der epiduralen Rückenmarkstimulation	47
6	Zusammenfassung	50
7	Literaturverzeichnis	52

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung in die Thematik

Die Krankheiten des Gefäßsystems gehören zu den häufigsten Erkrankungen unserer Zeit. Die Inzidenz und Prävalenz von atherothrombotischen Gefäßerkrankungen haben in den letzten Jahren in den westlichen Industrieländern stetig zugenommen (72). Infolgedessen hat insbesondere die Gefäßchirurgie als Teilgebiet der Chirurgie in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen.

Leo Buerger beschrieb 1908 erstmals das Krankheitsbild der Thromboangiitis obliterans, auch Buerger Syndrom (BS) bezeichnet (9), das zahlenmäßig in Mitteleuropa zwar nur einen Anteil von 3-5% am Gesamtkollektiv der Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen aufweist, jedoch stellt die Erkrankung für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar (29).

Der Befall vornehmlich mittel- und kleinkalibriger peripherer Arterien und Venen, meist an der unteren Extremität (37), führt primär zu Mikrozirkulationsstörungen in den Akren (66), an denen sich Ulzerationen und Nekrosen entwickeln können. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können sich die Gefäßveränderungen (Stenosen und Verschlüsse) ascendierend in Form der charakteristischen Sprungläsionen („skip lesions“) in die femoro-poplitealen und aorto-iliakalen Gefäßareale ausdehnen (63, 64, 65). Das segmentale Auftreten der Läsionen in Kombination mit einer entzündlichen Komponente und die strenge Assoziation der Erkrankung mit einem, in der Regel fortgeführten Nikotinabusus (9) macht die Therapie sehr anspruchsvoll mit einer deutlich eingeschränkten Erfolgsrate.

1.2 Studienprojekt und Zielsetzung

Die epidurale Neurostimulation zur adjuvanten Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Patienten mit nicht zu rekonstruierender arterieller Gefäßstrombahn wird in der chirurgischen Abteilung des Krankenhaus Porz am Rhein schon seit über 20 Jahren durchgeführt.

Aufgrund der positiven klinischen Erfahrungen mit dieser Therapieoption bei Patienten mit arteriosklerotischer Gefäßerkrankung wurden auch zahlreiche Patienten mit BS mit der spinalen Neurostimulation behandelt. Die Therapie wurde auch aufgrund der schlechten Prognose dieser Patienten unter sowohl operativer als auch konservativer Behandlung gewählt, alle eingeschlossenen Patienten mit Bürger Syndrom befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit hohem Leidensdruck und frustanen Therapieversuchen in der Eigenanamnese. Dies wird auch dadurch dokumentiert, dass zahlreiche Patienten mit BS nach erfolglosen gefäßchirurgischen Revaskularisationsversuchen von anderen Gefäßzentren zugewiesen wurden.

In die Studie wurden nur Patienten ohne Möglichkeit einer gefäßchirurgischen Rekonstruktion aufgenommen um einen Einfluss der Revaskularisation auf die periphere Durchblutung auszuschließen. Patienten mit BS und der Möglichkeit einer konventionellen operativen und/oder interventionellen Therapie wurden primär nicht mit einer epiduralen Neurostimulation behandelt. Die Wirksamkeit der Therapie wurde anhand der peripheren Durchblutung (Sauerstoffpartialdruck-Messungen und Bestimmung des Doppler-Verschlußindex (ABI)), der Rate des Extremitätenerhaltes (Amputations-vermeidung), der klinischen Symptome und anhand der Lebensqualität unter der Therapie analysiert.

Das Ziel der vorgelegten retrospektiven, nicht randomisierten Studie ist die Evaluierung des Nutzens der epiduralen Neurostimulation bei Patienten mit einem Bürger Syndrom.

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Das Buerger Syndrom

Das Bürger Syndrom (BS), die klinische Bezeichnung der Thrombangiitis obliterans, ist eine nicht-arteriosklerotische, segmentale, entzündliche Gefäßerkrankung im Sinne einer Panangiitis (51, 60). Die Erkrankung tritt vornehmlich bei männlichen Rauchern vor dem 50. Lebensjahr auf. Betroffen sind in erster Linie kleine bis mittelkalibrige Extremitätenarterien und -venen (18).

Die Läsionen sind durch das Vorhandensein eines frischen, okkludierenden Thrombus in der betroffenen Arterie oder Vene charakterisiert (16). Als lokale Ursache für die Thrombose

findet sich histologisch eine entzündlich veränderte Intima. "Mikroabszesse" aus Riesenzellhaufen (tuberkuloide Granulome) können am Rand des Thrombus entstehen (58, 63). Im weiteren Verlauf können die Läsionen sich ascendierend in Form der charakteristischen Sprungläsionen („skip lesions“) (1) in die femoro-poplitealen und aorto-iliakalen Gefäßsegmente ausdehnen (64, 65).

Typisch ist ein intermittierender Verlauf aus Exazerbationen und Remissionen (42). Der Schweregrad und die Häufigkeit der einzelnen Schübe ist oft mit dem Rauchverhalten korreliert (43, 15, 28). Eine histopathologische Diagnosefindung und Einteilung in verschiedene Schweregrade ist dadurch kompliziert, dass man in den untersuchten Gefäßabschnitten neben histologisch normalen Zonen nebeneinander verschiedene Stadien des Krankheitsprozesses findet. Die für die Erkrankung charakteristischen histologischen Bilder werden nur in wenigen Fällen angefounden (19). Allein aus diesem Grund kann sich eine praktikable Diagnostik nur an klinischen Kriterien orientieren.

Shionoya (63) publizierte fünf Einschlusskriterien, die entscheidend für die Diagnosestellung eines Patienten mit einem klinisch relevanten BS sind. Diese Kriterien gelten heutzutage als pathognomonisch für die Diagnose des BS. Als Einschlußkriterien gelten eine positive Raucheranamnese, eine Erstmanifestation der Symptome vor dem fünfzigsten Lebensjahr, angiographisch bestätigte infrapopliteale Gefäßokklusionen, eine Phlebitis migrans und der Ausschluss arteriosklerotischer Risikofaktoren ausgenommen eines Nikotinabusus. Die Diagnosestellung eines Bürger Syndroms erfordert jedoch nicht das Erfüllen aller genannten Kriterien.

Für eine effektive Behandlung der Erkrankung und für die Vermeidung einer Krankheitsprogression stellt die strenge Nikotinabstinenz die effektivste Maßnahme dar (15, 28, 52). Die alleinige Reduktion des Nikotinkonsums führt in aller Regel zu keiner Besserung der Symptome und des Schweregrades der Erkrankung (54).

Eine adjuvante, konservative Therapieoption ist die Behandlung mit intravenös und/oder intraarteriell verabreichten Prostaglandinen, wie Prostaglandin E₁ und Prostazyklinanaloga (z.B. Iloprost). Patienten mit BS zeigten unter dieser Therapie eine signifikante Rückbildung der Ruheschmerzen, des Analgetikaverbauchs und eine Abheilung trophischer Gewebläsionen (21).

Gefäßchirurgische Maßnahmen (vorwiegend crurale Bypassverfahren) sind aufgrund der besonderen Gegebenheiten der Erkrankung mit Verschlüssen vorwiegend der arteriellen Ausstrombahn frustan (32). Die Mehrzahl der Studien zur gefäßchirurgischen Therapie bei Patienten mit BS berichtet über schlechte Langzeitergebnisse. *Nakata* berichtet über eine

Bypass-Offenheitsrate von 25% bei Patienten mit BS nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren (53). *Ohta* ermittelt eine Bypass-Offenheit von 32.2% bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 5 Jahren (55) mit hoher Verschlußrate in den ersten 30 Tagen nach primärer Bypassanlage.

Aufgrund der entzündlichen Genese der Erkrankung mit diffuser, segmentaler, intimaler Aufquellung der betroffenen Gefäßabschnitte ist eine interventionelle Behandlung generell weder möglich noch sinnvoll. Jegliche Manipulationen im Sinne einer Ballondilatation des entzündlichen okkludierten Segments sind mit einer iatrogenen traumatischen Verletzung der Gefäßwand vergesellschaftet (31). Aus diesem Grund gibt es in der Literatur kaum Berichte über eine interventionelle Behandlung von infrapoplitealen Läsionen bei Patienten mit BS.

Die chirurgische Sympathektomie galt lange Zeit als Standardtherapie vor allem zur Behandlung ischämischer Ulzerationen bei Patienten mit BS. Die Erfolgsangaben waren jedoch nicht ermutigend (40, 43, 53).

Major- und Minoramputationen stehen häufig am Ende erfolgloser sowohl konservativer als auch chirurgischer Therapieversuche. Die Rate der Oberschenkelamputationen ist bei Patienten mit BS mit 8% doppelt so hoch, die der Unterschenkelamputationen mit 12% 4-mal so hoch und die der Finger- und Zehenamputationen mit 18% 9-mal so hoch wie bei Patienten mit arteriosklerotisch bedingter Gefäßerkrankung (44). Diese hohen Amputationsraten haben eine deutliche reduzierte Lebensqualität und eine verminderte Lebenserwartung zu konstatieren (56).

2.2 Physiologie der Neurostimulation

Trotz zahlreicher experimenteller Arbeiten zur Physiologie der Neurostimulation (inklusive tierexperimenteller Studien) und trotz umfangreicher und langjähriger Erfahrungen der epiduralen Neurostimulation aus der klinischen Praxis zur Behandlung chronischer Schmerzzustände und der chronischen Extremitätenischämie, ist deren pathophysiologischer Wirkmechanismus nur hypothetisch geklärt.

Der dominierende Schmerztyp bei der peripheren arteriellen Gefäßkrankheit ist der tiefe Ischämieschmerz und der oberflächige Schmerz aus dem Gebiet ischämischer Ulzera. Durch die epidurale Neurostimulation scheint es zu einer Abschwächung des tiefen Schmerzes zu kommen, während der oberflächliche Schmerz nach Beendigung der Stimulation wiederkehrt und lediglich durch die Parästhesien maskiert wird.

1. Beim Ischämieschmerz scheint die Schmerzreduktion hauptsächlich sekundär auf die wiederhergestellte Balance zwischen Sauerstoffverbrauch und Angebot zurückzuführen zu sein. Dieser Effekt wird durch eine Hemmung der sympathischen Aktivität gesteuert, bei höheren Stimulationsreizen scheint jedoch auch eine antidrome Erregungsleitung mit einer direkten Vasodilatation möglich (46).
2. Beim neuropathischen Schmerz liefert eine langanhaltende Modulation der neuronalen Aktivität durch Veränderung der lokalen Transmittersysteme im Bereich der Hinterhörner die erwartete Schmerzreduktion. Sowohl GABAerge als auch Adenosin-abhängige Mechanismen konnten als Ursache für einen basalen Anstieg exzitatorischer Aminosäuren in den Hinterhörnern des Rückenmarks nachgewiesen werden (17).

2.2.1 SCS und sensorisches System

Prinzipiell können sowohl segmentale als auch supraspinale Mechanismen bei der Unterdrückung der Schmerzweiterleitung eine Rolle spielen (direkter Effekt auf den Tractus spinothalamicus, Aktivierung deszendierender inhibitorischer Bahnen, segmentale Hemmung einfacher Fasern bis hin zu thalamo-cortikalen Mechanismen). Bei der Schmerzhemmung scheint den synaptischen Veränderungen segmentaler spinaler Verschaltungen die größte Rolle zuzukommen (39).

2.2.2 SCS und autonomes (sympathisches) Nervensystem

Klinische Studien und Tierstudien haben einen Effekt der Neurostimulation auf die periphere Vasodilatation, Anstieg der Hauttemperatur, verminderte Herzfrequenz etc. gezeigt, Effekte die zum einen durch eine gesteigerte parasympathische Aktivität, zum anderen durch eine Hemmung sympathischer Aktivität hervorgerufen werden können (39, 40). Experimentelle Studien favorisieren das Konzept, dass die Neurostimulation eine transitorische Hemmung auf die sympathische Aktivität über einen zentralen spinalen Mechanismus bewirkt. In der Behandlung von Ischämieschmerzen scheint es wahrscheinlich, dass es zu einer Hemmung der sympathisch getriggerten Vasokonstriktion über nikotinerge Ganglionrezeptoren und über α_1 -adrenerge Rezeptoren und der Neuroeffektor-Verbindungsstelle kommt (37). Bei Erreichen einer adäquaten peripheren Durchblutung verschwindet der Ischämieschmerz. Die Neurostimulation scheint jedoch auch bei Patienten mit zuvor erfolgter chemischer oder operativer Sympathektomie wirksam zu sein. In diesen Fällen wirkt die Neurostimulation auf die verbliebene sympathische Aktivität, welche gewöhnlich inkomplett ausgeschaltet wird. Experimentelle Ergebnisse aus Studien, bei denen entweder die ventralen Wurzeln unterbrochen oder eine komplette lumbale Sympathektomie durchgeführt wurde, bestätigen die Aufhebung der vasodilatatorischen Antwort nach SCS (41).

2.2.3 SCS und ZNS-Neurochemie

Ausgedehnte Erfahrung und experimentelle Studien sprechen gegen eine Beteiligung opioidder Mechanismen der Schmerzerleichterung nach SCS, obwohl die Schmerzsyndrome, bei denen die Neurostimulation erstmalig erfolgreich eingesetzt worden war, eine Opioidresistenz zeigten (42). In experimentellen Studien konnten mehrere Substanzen mit Transmitter / Neuromodulator-Eigenschaften im ZNS nachgewiesen werden. Zu diesen Substanzen gehören die Gamma-amino Buttersäure, Serotonin, Substanz P, Noradrenalin und Glycin. Die Konzentration dieser Substanzen scheint nach SCS in den spinalen Hinterhörnern anzusteigen. Der Substanz GABA kommt die Hauptbedeutung als inhibitorischer Transmitter bei der prä- und postsynaptischen Hemmung der terminalen Schmerzafferenzen, sowohl der dickeren A-Fasern, als auch der nicht myelinisierten, dünnen C-Fasern zu. Aktuelle Studien

zeigen, dass die Ausschüttung von GABA und die Aktivierung von GABA-B Rezeptoren nach Neurostimulation eine Hemmung der Ausschüttung von exzitatorischen Aminosäuren (wie Glutamat und Aspartat) bewirkt, was zu einer Unterdrückung der nozizeptiven Schmerzleitung führen könnte (38).

Tab.2.2: Mögliche Effektormechanismen der Neurostimulation

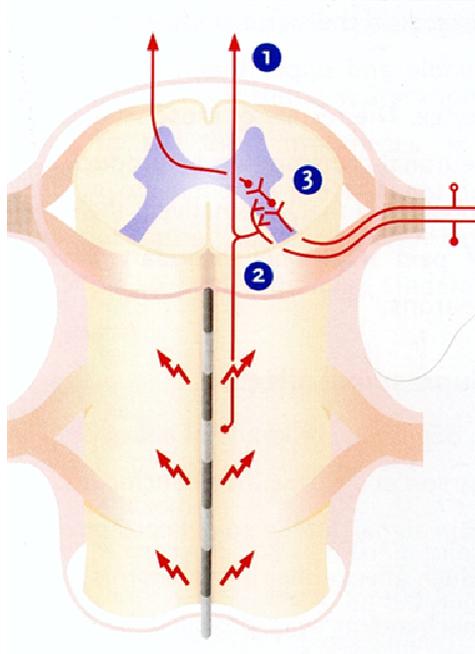
Neurophysiologische Mechanismen der Schmerzreduktion

- Effekte der SCS auf sensomotorische Funktionen
- segmentale Mechanismen (s. Abb. 2.2.1)
- supraspinale Mechanismen

Neurochemische Mechanismen der Schmerzreduktion (s. Abb. 2.2.2)

- Monoaminerge Transmitter (GABA, Serotonin, Substanz P)
- Inhibitorische Aminosäuren (Glycin)
- Adenosin (zentrale Neuromodulation)

Abb.2.2.1: Prinzip der Segmentalen Inhibition der Schmerzafferenzen (nach Linderoth und Meyerson 1995)

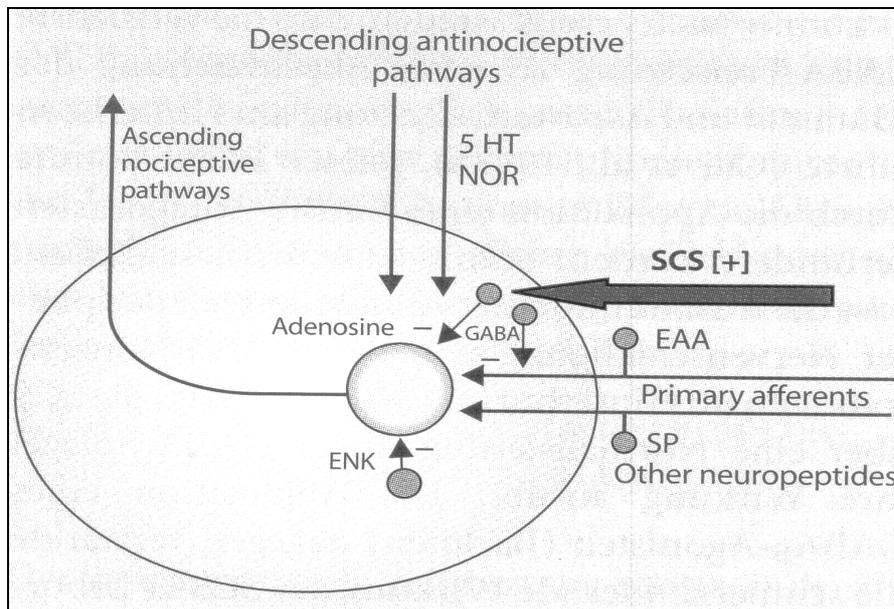


Segmentale Inhibition:

Die elektrische Stimulation von großen Aβ-Fasern hemmt die Wahrnehmung der Information von kleinen Schmerzfasern in den Hinterhörnern.

1. Orthodrome Weiterleitung von Impulsen: Patient empfindet Paraesthesien
2. Antidrome Weiterleitung von Impulsen: Aktivierung von Interneuronen in den Hinterhörnern
3. „Gate Mechanismus“: Hemmender Effekt auf die Weiterleitung schmalkalibriger Schmerzfasern

Abb.2.2.1: Schematische Darstellung der neurochemischen Veränderungen im Hinterhorn durch SCS (modifiziert nach Meyerson und Linderoth, Neurol Res 2000)



(SCS: spinale Neurostimulation, 5 HT: Serotonin, NOR: Noradrenalin, EAA: exzitatorische Aminosäuren, SP: Substanz P, GABA: Gamma-Aminobuttersäure)

2.3 Mikrozirkulation

Es gibt zahlreiche nicht-invasive Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation.

- Subjektive visuelle Beurteilung (z.B. Ischämieschmerz, Kapillarfüllung etc.)
- Klinische Untersuchungen (z.B. Pulsation, Pulsqualität etc.)
- Klinische Funktions- und Belastungsuntersuchungen
- Temperaturmessung an der betroffenen Extremität bzw. Hautareal
- TcPO₂-Messung
- Laser-Doppler-Flowmetrie
- Kapillaroskopie

2.3.1 Sauerstoffpartialdruck- (TcPO₂-) Messung

Der bidirektionale Austausch von Gasen durch die intakte Haut und seine Abhängigkeit von den kutanen Durchblutungsverhältnissen wurde bereits 1851 von *Gerlach* beschrieben (47). Das Verfahren der transkutanen Sauerstoffpartialdruck- (TcPO₂-) Messung wurde entwickelt, um den arteriellen Sauerstoffpartialdruck unter intensivmedizinischen Bedingungen kontinuierlich und nicht-invasiv messen zu können. Klinische Studien haben gezeigt, dass mit dieser Messmethodik auch eine valide und reproduzierbare Einschätzung der peripheren Sauerstoffversorgung bei Patienten mit arteriellen Verschlusskrankheiten möglich ist (25, 26).

Gannon et al. (25) führten intraoperative TcPO₂-Messungen bei 23 Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit durch. Der „Regionale Perfusions-Index“ (RPI), der sich aus dem Quotienten des Fuß-TcPO₂-Wertes und Brust-TcPO₂-Wertes errechnet, wurde von der Arbeitsgruppe eingeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass der RPI den Blutfluss im Gewebe und dessen Oxygenierungsgrad reflektiert.

Für die Prognose der Heilungstendenz bestehender Hautulzera sowie der Höhenbestimmung geplanter Amputationen ist das TcPO₂-Meßverfahren in der Klinik etabliert (24, 25, 26, 30, 37).

2.3.1.1 TcPO₂ und peripherer Perfusionsdruck: die „TcPO₂-Flußhyperbel“

Theoretische Berechnungen auf der Grundlage eines Kapillarschlingenmodells ergaben eine hyperbolische Beziehung zwischen TcPO₂ und lokalem Blutfluß unter der Messelektrode (7). Die Existenz dieser TcPO₂-Perfusionshyperbel konnte durch vergleichende Messungen von TcPO₂ und Perfusions- bzw. Knöchelarteriendruck am Vorfuß gefäßgesunder Probanden und einem größeren Kollektiv von AVK-Patienten in vivo bestätigt werden (24, 37). Der im Rahmen der AVK als indirekter Flussindikator zu interpretierende TcPO₂ weist einen „flussblinden Bereich“ auf, innerhalb dessen trotz einer u.U. noch ausreichenden Gewebesauerstoffversorgung transkutan kein Sauerstoff mehr nachgewiesen werden kann. Biologisch beruht dieses Phänomen neben dem O₂-Eigenverbrauch des Gewebes auf einem O₂-Diffusionshunt, der sich aus der Gegenstromanordnung der oberflächlichen, arteriellen und venösen Kapillarschenkel ergibt (61). Theoretisch und experimentell bewegt sich der vom Elektrodentyp abhängige flussblinde Bereich um 2 ml/100g·min (13). Die korrespondierenden peripheren Perfusionsdruckwerte liegen zwischen 20 und 30 mmHg (24). Jede systematische Steigerung des Elektrodenblutflusses (Verschiebung der Messstelle von distal nach proximal, Beintieflagerung) oder Anhebung des paO₂ engt diesen flussblinden Bereich ein.

2.3.1.2 Elektroden zur TcPO₂-Messung.

Zur transkutanen Messung des O₂-Partialdrucks wird ein polarographischer Elektrodenaufbau nach *Clark* verwendet. Eine lokale Rasur und Entfettung der Haut mit Isopropylalkohol an der Stelle der Sensorplatzierung ist notwendig, um den festen Kontakt der Elektrodeneinheit zu sichern. Der an die Hautoberfläche gelangende Sauerstoff diffundiert durch eine gasdurchlässige Membran (zumeist Teflon) in den mit einem speziellen Elektrolytpuffer gefüllten Elektrodeninnenraum und wird hier an der auf etwa -750 mV polarisierten Edelmetallkathode elektrochemisch reduziert. Da die Sauerstoffspannung der Haut bei normaler Umgebungstemperatur nur weniger als 5 mmHg beträgt, muß diese durch Erhitzen des Transducers auf eine erhöhte und kontrollierte Temperatur von 37 – 44° C gebracht werden. Dies führt zu einer maximalen Kapillardurchblutung durch Vasodilatation.

2.3.1.3 Reproduzierbarkeit und Altersabhängigkeit

Im Extremitätenbereich schwanken die absoluten TcPO₂-Werte bei horizontaler Lagerung örtlich und zeitlich im Mittel zwischen 5 und 10 mmHg. Erwartungsgemäß wurde die größte Variabilität im steilen Anfangsteil der zirkulatorischen Hyperbel für TcPO₂-Werte von 10-40 mmHg beobachtet (56, 59).

Innerhalb der für atherosklerotische Gefäßverschlüsse typischen Altersspanne scheint eine eventuelle Altersabhängigkeit in Relation zu den zu beobachteten TcPO₂-Reduktionen ohne praktische Bedeutung zu sein (59).

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1 Patientenkollektiv

Von Januar 1986 bis Dezember 2006 wurden insgesamt 29 Patienten mit einem BS mit der epiduralen Neurostimulation in der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses „Porz am Rhein“ behandelt und in einer retrospektiven Studie erfasst. Bei allen Patienten bestand eine nicht-rekonstruierbare arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität. Die Diagnose eines Bürger Syndroms wurde anhand der klinischen Kriterien von Shionoya (63) bei allen eingeschlossenen Patienten gestellt.

Die Geschlechtsverteilung betrug 22 Männer zu 7 Frauen (3,1 zu 1). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 33,7 Jahren mit einem Mindestalter von 18 und einem Höchstalter von 39 Jahren. Die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug 5,6 Jahre.

3.1.1 Einschlusskriterien

Bei 26 der 29 Patienten (89.65%) lag zu Beginn der Behandlung ein starker Nikotinkonsum vor (mehr als 20 Zigaretten pro Tag). Drei Patienten waren Nicht-raucher, bei der Expositionsanamnese konnte jedoch eine hohe Nikotinbelastung in der näheren Umgebung des Patienten erhoben werden (Raucher in der Familie, im Freundeskreis oder auf der Arbeit). Eine Erstmanifestation der Symptome vor dem 50. Lebensjahr und ein durch eine Angiographie bestätigter, infrapoplitealer arterieller Verschluss wurden bei allen Patienten festgestellt. Eine Phlebitis migrans konnte hingegen nur bei 12 Patienten (41.4%) diagnostiziert werden.

Atherosklerotische Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus) und eine atherosklerotische Genese der Gefäßerkrankung wurden bei allen Patienten ausgeschlossen (Familien- und Eigenanamnese, Körperliche Untersuchung, Laborchemische Untersuchungen, Duplexsonographie der Gefäße, etc.).

Um eine thrombotische/ thromboembolische Genese der Gefäßverschlüsse auszuschließen wurde bei allen Patienten, die ab Januar 1996 mit der Neurostimulation behandelt wurden,

eine umfangreiche Thrombophiliediagnostik (Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein C-, Protein S-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom) durchgeführt, bei den vorher behandelten Patienten fand eine Thrombophiliediagnostik keine Beachtung.

Andere morphologische und klinisch relevante Gefäßerkrankungen (z.B. Zystische Adventitia-Degeneration, Poplitea-Aneurysma, Poplitea-Entrapment Syndrom etc.) konnten bei allen Patienten duplexsonographisch ausgeschlossen werden.

Tab.3.1.1: Einschlusskriterien nach Shionoya für Patienten mit Bürger Syndrom im untersuchten Patientengut (n=29) .

	Absolut (n =)	Prozent (%)
Raucheranamnese	26/29	89.6%
Erstmanifestation der Symptome vor dem 50sten Lebensjahr	29/29	100%
Infrapoplitealer arterieller Verschluss durch Angiographie bestätigt	29/29	100%
Phlebitis migrans	12/29	41.4%
Ausschluss von atherosklerotischen Risikofaktoren (ausgenommen Nikotinkonsum)	29/29	100%

3.1.2 Gefäßchirurgische Rekonstruktionen vor der Behandlung mittels Neurostimulation

Sieben der 29 behandelten Patienten hatten bereits vor Behandlung mit der Epiduralen Neurostimulation mindestens eine chirurgische Revaskularisation an der betroffenen Extremität (2 femoro-popliteale Bypässe im PI Segment, 5 femoro-crurale Bypässe). Bei 4 dieser Patienten waren bereits mehrfach gefäßchirurgische Rekonstruktionsversuche erfolgt. Alle Bypässe waren zum Zeitpunkt der Neurostimulationsbehandlung okkludiert. Bei 3 Patienten war anamnestisch lediglich eine Interventionsbehandlung (perkutane transluminale Angioplastie im Unterschenkelsegment (2x Truncus tibiofibularis, 1x A. tibialis anterior et posterior) erfolgt, bei 3 Patienten war eine lumbale Sympathektomie durchgeführt worden.

3.1.3 Stadieneinteilung der Patienten anhand des Hauptsymptoms

Aufgrund ihrer klinischen Bedeutung hat sich eine Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankung (pAVK) in 4 Schweregrade nach Fontaine im europäischen Sprachraum durchgesetzt.

Stadium I: Asymptomatisches Stadium

Stadium II: Belastungsinsuffizienz (Claudicatio intermittens)

Stadium IIa: schmerzfreie Gehstrecke über 200m*

Stadium IIb: schmerzfreie Gehstrecke unter 200m*

Stadium III: Ruheschmerzen

Stadium IV: manifeste Gewebeischämie (akrale Nekrose/ Ulcus/ Gangrän)

* Standardisierter Gehstest: 3 km/h bei 12% Steigung

Die Klassifikation nach Fontaine ist jedoch aufgrund eines nicht-kontinuierlichen, progredienten Verlaufs der Symptome für die eine klinische Schweregradeinteilung bei Patienten mit BS nur eingeschränkt geeignet. So kann ein Patient mit Gehbeschwerden i.S. einer Claudicatio intermittens auch ohne Ruheschmerzen bereits trophische Störungen entwickeln. Zur Vereinfachung der Schweregradeinteilung erfolgte eine Beurteilung entsprechend des führenden Symptoms der Patienten nach der Klassifikation nach Fontaine.

Tab.3.1.2: Klinisches Stadium vor der Therapie mit Neurostimulation (Patienten n = 29)

Claudicatio intermittens < 100m	8/29	27.6%
Ruheschmerzen	8/29	27.6%
Trophische Läsion (Ulkus/ Nekrose)	13/29	44.8%

3.1.4 Doppler-Index-Messung

Mögliche Veränderungen der Extremitätenperfusion nach Epiduraler Neurostimulation sollten anhand der Messungen des Doppler-Index (DI) und des Regionalen Perfusionsindex (RPI) registriert werden. Der DI diene zur Evaluierung der Makrozirkulation und der RPI zur Evaluierung der Mikrozirkulation (24, 30, 37)

Die Messung des systolischen Blutdruckes über der A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis mittels der Dopplersonographie ist eine wichtige Methode zum Nachweis einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung. Die Methode lehnt sich an die übliche Blutdruckmessung an und ersetzt die Korotkoff-Töne durch das Doppler-Strömungssignal. Beim Gefäß-Gesunden liegen die Werte über den Arterien der unteren Extremität ca. 20 mmHg höher oder auf gleicher Höhe als die Druckwerte über der A. radialis. Werden unter Ruhebedingungen an den Beinen um mehr als 10% erniedrigte Werte gegenüber den Armen gemessen, liegt eine eingeschränkte arterielle Durchblutung der unteren Extremität vor. Da der Dopplerdruck in den Knöchelarterien von der Höhe des systemischen Blutdrucks abhängt, wird zur Relativierung der tibio-brachiale Index bestimmt.

Formel zur Errechnung des Doppler-Index:

Tibio-brachialer Index= gemittelter Knöchelarteriendruck / Radialisdruck

Beurteilung: normal > oder = 1
pathologisch < 1

Obwohl aus der Höhe des peripher gemessenen Dopplerverschlussdruckes bzw. des tibio-brachialen Index keine Rückschlüsse auf die funktionelle Durchblutung gezogen werden können, erlaubt sie empirisch eine ungefähre Einschätzung des klinischen Stadiums bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Tab.3.1.3).

Eine Verwendung des Doppler-Index bei Patienten mit BS ist zulässig, da es sich hierbei um eine Störung der Makrozirkulation mit Beteiligung vorwiegend mittel- bis kleinkalibriger Extremitätenarterien handelt.

Tab.3.1.3: Vergleich des klinischen Stadiums der AVK nach Dopplerdruckmessung mit der Fontaine Klassifikation

<u>Doppler-Index</u>	<u>Schweregrad</u>	<u>Fontaine-Stadium</u>
> 0.9		
0.9-0.75	leichte Ischämie	I-II
0.75-0.5	mittelschwere Ischämie	II-III
< 0.5	schwere Ischämie	III-IV

3.1.5 Messung des Transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (TcPO₂)

Die Messung des Sauerstoffpartialdruckes erfolgte am liegenden Patienten mit einem Oxycapno Monitor der Firma Hellige, Typ Servomed SMK 365 und einer Clark Elektrode. Nach Erhitzen der Elektrode auf 45 °C zum Erreichen einer maximalen Kapillardurchblutung durch Vasodilatation, wurde diese auf den Fußrücken geklebt, eine zweite Referenz-Elektrode wurde auf der Brustwand angebracht.

Aus dem Quotienten des Fuß-TcPO₂-Wertes und Brust-TcPO₂-Referenzwertes wurde der „Regionale Perfusionsindex“ (RPI) errechnet.

Die Werte des DI und des RPI wurden als Mittelwert vor der empfohlenen Therapie (Ausgangswert) und während der Nachuntersuchungszeit für alle Patienten aber auch separat anhand des klinischen Stadiums (Ruheschmerzen und ischämischen Läsionen) sowie auch anhand der Menge des Nikotinkonsums ausgewertet.

Der DI und der RPI bezogen sich bei allen Patienten auf die Extremität mit dem führenden Symptom, das bedeutet auf die Extremität mit den führenden trophischen Läsionen oder für die Patienten mit Claudicatio oder Ruheschmerzen auf die Extremität mit dem größeren Schmerz. Für die Patienten, bei denen die führende Extremität vom klinischen Stadium nicht möglich zu beurteilen war, wurde die Extremität mit dem schlechtesten TcPO₂ Wert nach wiederholten Messungen und Vergleich mit der anderen Extremität als die führende Extremität definiert.

3.2 Neurostimulation

3.2.1 Technik der Implantation

Alle Implantationen erfolgten unter aseptischen Bedingungen im Operationssaal. Zur Infektionsprophylaxe erhielten alle Patienten direkt präoperativ eine antibiotische Einmalgabe von 2g Cefazolin intravenös. In Lokalanästhesie (1% Xylocain) erfolgte dann eine dorso-mediane Inzision über den Dornfortsätzen L 3/L 4. Anschließend Präparation in die Tiefe und Darstellen der Fascia thoracolumbalis. Nach Punktion des Epiduralraumes mit einer Tuohy-Kanüle wurde eine vierpolige Stimulationssonde (Advanced Neuromodulation Systems (ANS), Plano, TX, USA und Pisces-Quad 3487 A, Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) epidural eingeführt. Unter Röntgen-Durchleuchtung im a.p.-Strahlengang, wurde dann die Sonde in Höhe Th 11-Th 12 platziert. Zur Optimierung der Sondenlage erfolgte eine externe elektrische Probestimulation, bis beim Patienten die gewünschten Parästhesien in beiden unteren Extremitäten, bzw. in dem entsprechend führenden Bein, reproduzierbar hervorgerufen werden konnten. Die Sonde wurde anschließend in dieser Lage an der thorakolumbalen Faszie fixiert um eine Sondendislokation zu vermeiden. Nach Konnektion der Sonde mit dem Verlängerungskabel und nach Bildung einer subkutanen Generatortasche im Bereich der lateralen linksseitigen Bauchwand wurde das Verlängerungskabel subkutan durchgezogen. Anschließend wurde die Konnektion des Generators und dem Verlängerungskabel durchgeführt und der Generator (Genesis, Advanced Neuromodulation Systems (ANS), Plano, TX, USA und ITREL II und ITREL 3 IPG, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in die Generatortasche eingelegt. Zuletzt erfolgt der schichtweise Wundverschluss.

Zur Studienzeit erfolgte die Implantation unter stationären Bedingungen um eine 24-stündige Bettruhe im Anschluss an die Implantation zu gewährleisten und um eine frühe Sondendislokation und andere Komplikationen (Nachblutung, Liquorfistel) zu vermeiden. Alle Patienten erhielten perioperativ eine Thromboseprophylaxe mit einem unfraktionierten Heparin oder mit einem niedermolekularen Heparin. Eine spezielle Antikoagulation oder Änderung der Antikoagulation bei Patienten unter Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer war nicht notwendig. Eine Kumarintherapie wurde

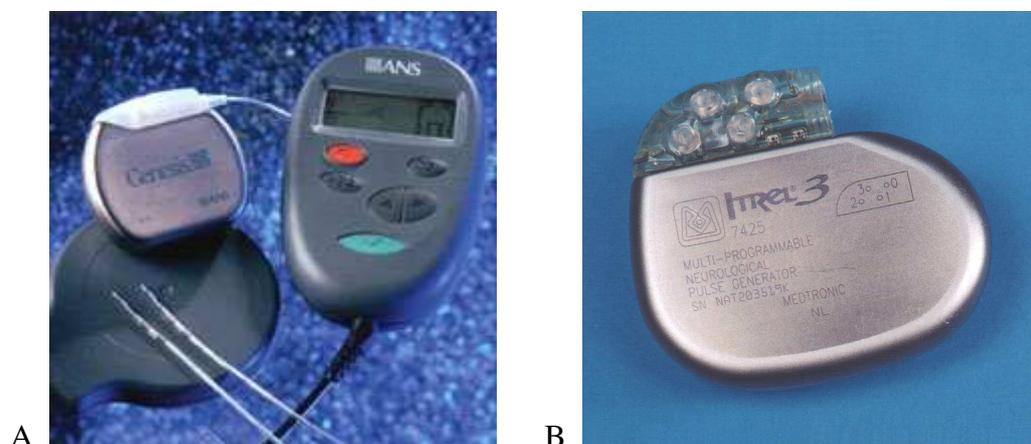
regelmäßig und frühzeitig vor der Implantation beendet, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Die angestrebten Quick-Werte lagen dabei $> 50\%$ (INR $< 2,0$).

Als initiale Einstellungen des Generators wurden bei den behandelten Patienten eine Pulsamplitude zwischen 1,0 – 2,5 V, eine Frequenz von 70 –110 Hz und eine Pulsdauer von 180-450 μs gewählt. Während der Nachuntersuchungszeit können die Parameter jederzeit individuell durch einen externen Computer verändert werden.

3.2.2 Implantierte Neurostimulator-Systeme

Alle Patienten erhielten einen konventionellen Neurostimulator, der auch zur Behandlung chronischer Schmerzzustände eingesetzt wird. Die benutzten Pulsgeneratoren waren Genesis, (Advanced Neuromodulation Systems (ANS), Plano, TX, USA) und ITREL II und ITREL 3 IPG (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Die mittleren initialen Einstellungen waren eine Pulsamplitude von 2,2 V, eine Pulsweite von 300 μs und eine Frequenz von 70 Hz. Zu Beginn der Behandlung wurde in aller Regel ein kontinuierlicher Stimulationsmodus gewählt. Bei Patienten mit einer klinischen Verbesserung der Symptome wurde im Verlauf der Behandlung auf einen intermittierenden Stimulationsmodus gewechselt um eine frühzeitige Batterieerschöpfung zu vermeiden.

Abb. 3.2.2: Implantierte Neurostimulator-Systeme



(A – Genesis, Advanced Neuromodulation Systems, B – Itrel3, Medtronic)

3.3 Datenerhebung

Die Daten von 29 Patienten wurden retrospektiv anhand von Krankenakten der stationären Aufenthalte und ambulanten Dokumentationsbögen der gefäßchirurgischen Ambulanz der chirurgischen Abteilung des Krankenhaus Porz am Rhein erhoben. Seit dem Jahr 2002 erfolgte eine prospektive Registrierung der Nachuntersuchungen. Die Datenerfassung erfolgte anhand eines zuvor erstellten ausführlichen Datenerfassungsbogens.

Alle eingeschlossenen Patienten hatten im Nachbeobachtungszeitraum mindestens eine Kontrolluntersuchung mit klinischer Untersuchung und ausführlicher Dokumentation der klinischen Symptome, Bestimmung des Doppler Index und TcPO₂-Messung.

Sowohl während der Nachbeobachtungstermine als auch abschließend in einer telefonischen Kontaktaufnahme mit den Patienten (Januar-Februar 2007) wurde die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit dem System anhand eines einfachen Fragenkatalogs (Zufriedenheit mit der Systemprogrammierung und –programmierbarkeit, mögliche Einschränkung der täglichen Aktivität, Verlauf /Besserung der Beschwerden, erneute Einwilligung in den Eingriff und Empfehlung der Therapie anderen an der Erkrankung leidenden Patienten) aufgezeichnet.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte auf einem Personalcomputer mit dem Programm „SPSS for Windows“. Aufgrund der geringen Fallzahl der in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten (n=29) wird von einer weitergehenden statistischen Analyse abgesehen.

Die Messresultate der Untersuchungen wurden in Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben. Zum paarweisen Vergleich der Ergebnisse der Messung des Regionalen Perfusions-Index (RPI) innerhalb einer Gruppe wurden explorative einseitige Student t-Tests für verbundene Stichproben gerechnet, sowie 95% Konfidenzintervalle bestimmt. Die Meßwerte der Nachbeobachtungszeiten wurden einzeln mit dem Ausgangswert vor Neurostimulation paarweise verglichen.

Statistische Auffälligkeit oder Abhängigkeit wurde angenommen bzw. der Begriff „signifikant“ verwendet, wenn die univariante Teststatistik p-Werte unterhalb des angegebenen Niveaus von 5% lieferte. Hierbei ist zu beachten, dass die p-Werte einen rein beschreibenden Charakter haben.

Bei fehlenden Daten wurden die Patienten nicht in die entsprechende Auswertung mit einbezogen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Regionaler Perfusions-Index (RPI)

4.1.1 RPI-Ausgangswert vor Stimulation

Der mittlere Regionale Perfusions-Index (RPI) aller Patienten vor der Neurostimulation betrug 0,27, bei einer Standardabweichung von 0,25 sowie einem Minimum-RPI von 0 und einem Maximalwert von 0,52.

Tabelle 4.1.1: RPI-Ausgangswert vor epiduraler Neurostimulation

N	Durchschnitt	Standardabweichung	Minimum	Maximum
29	0,27	0,25	0	0,52

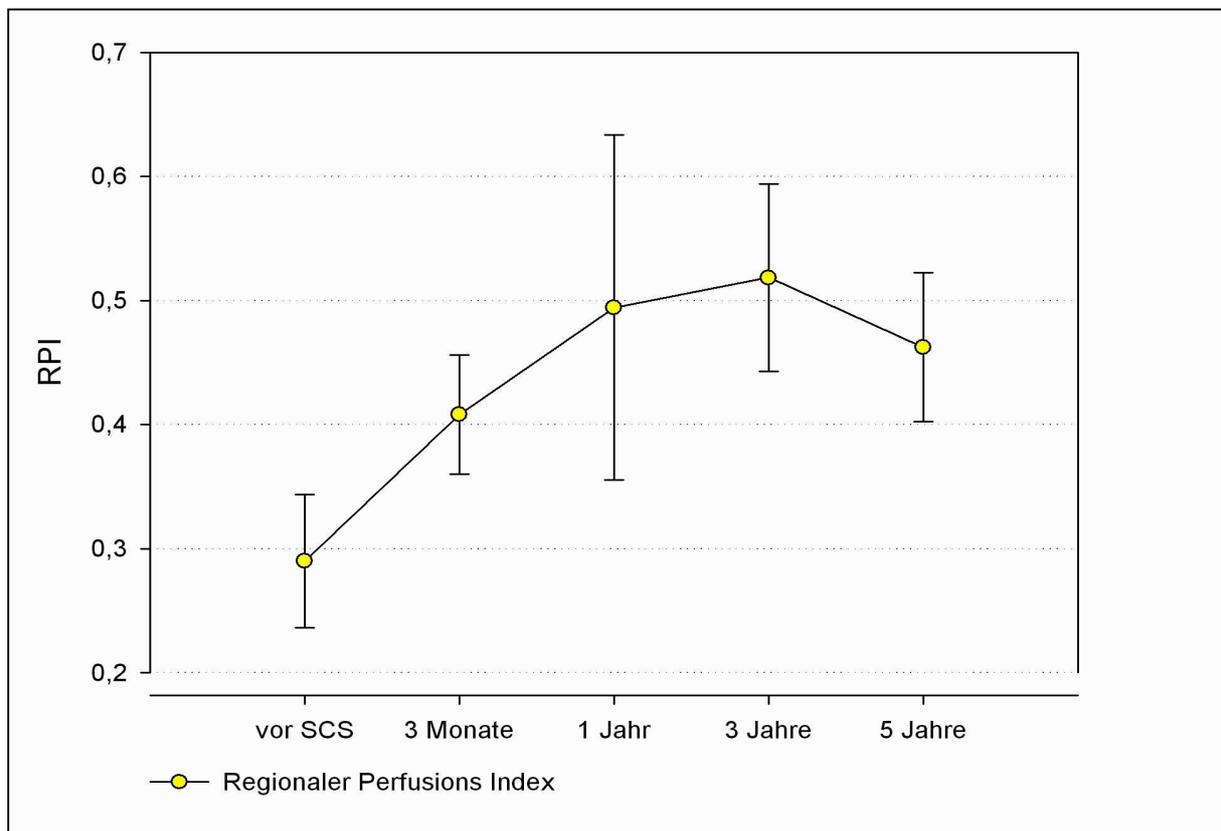
4.1.2 Verlauf des RPI nach epiduraler Neurostimulation

Bereits nach einem Stimulationszeitraum von 3 Monaten zeigten die Patienten einen Anstieg des durchschnittlichen RPI von 0,27 auf 0,41 ($SD \pm 0,22$, $p < 0.05$). Im weiteren Verlauf kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des RPI auf 0,49 nach 1 Jahr und auf 0,52 drei Jahre nach Stimulation. Der mittlere RPI fiel nach 5 Jahren leicht auf 0,46 ab, lag damit jedoch noch über dem durchschnittlichen RPI 3 Monate nach Stimulationsbeginn. Nach 5 Jahren befanden sich noch 12 Patienten im Follow-Up.

Tabelle 4.1.2: Verlauf des Regionalen Perfusions Index nach epiduraler Neurostimulation

	Durchschnitts RPI	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	N
3 Monate	0,41	0,22	0,24	0,56	29
1 Jahr	0,49	0,34	0,26	0,72	17
3 Jahre	0,52	0,21	0,26	0,76	19
5 Jahre	0,46	0,15	0,21	0,74	12

Abb. 4.1.2: Verlauf des Regionalen Perfusions-Index (RPI) bei Patienten mit Buerger Syndrom nach epiduraler Neurostimulation. Die Messresultate werden als Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben.



4.1.3 Verlauf des RPI bei Patienten mit Buerger Syndrom und unterschiedlichem klinischen Ausgangsstadium

Zur Beurteilung der Wirkung der epiduralen Neurostimulation bei Patienten mit BS und unterschiedlichem klinischen Ausgangsstadium wurde der RPI für Patienten mit Ruheschmerzen (n=8/29) und trophischen Läsionen (n=13/29) dokumentiert und ausgewertet. Der RPI-Ausgangswert der Patienten mit Ruheschmerzen betrug $0,28 \pm 0,19$ (SD) mit einem Minimum von 0,1 und einem Maximum von 0,51. Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 1,4 Jahren stieg der RPI auf $0,35 \pm 0,20$ (SD) an (Minimum: 0,25, Maximum: 0,43).

Der RPI-Ausgangswert der Patienten mit einer trophischen Läsion (Ulkus, Nekrose) an der betroffenen Extremität betrug $0,17 \pm 0,21$ (SD) mit einem Minimum von 0,0 und einem Maximum von 0,31 und lag damit wie zu erwarten niedriger als der Ausgangswert für Patienten mit Ruheschmerzen. Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 5,7 Jahren stieg der RPI signifikant auf $0,40 \pm 0,18$ (SD) an (Minimum: 0,31, Maximum: 0,52) $p < .0023$.

Tabelle 4.1.3.1: RPI-Ausgangswerte für Patienten mit Ruheschmerzen und trophischen Störungen vor epiduraler Neurostimulation

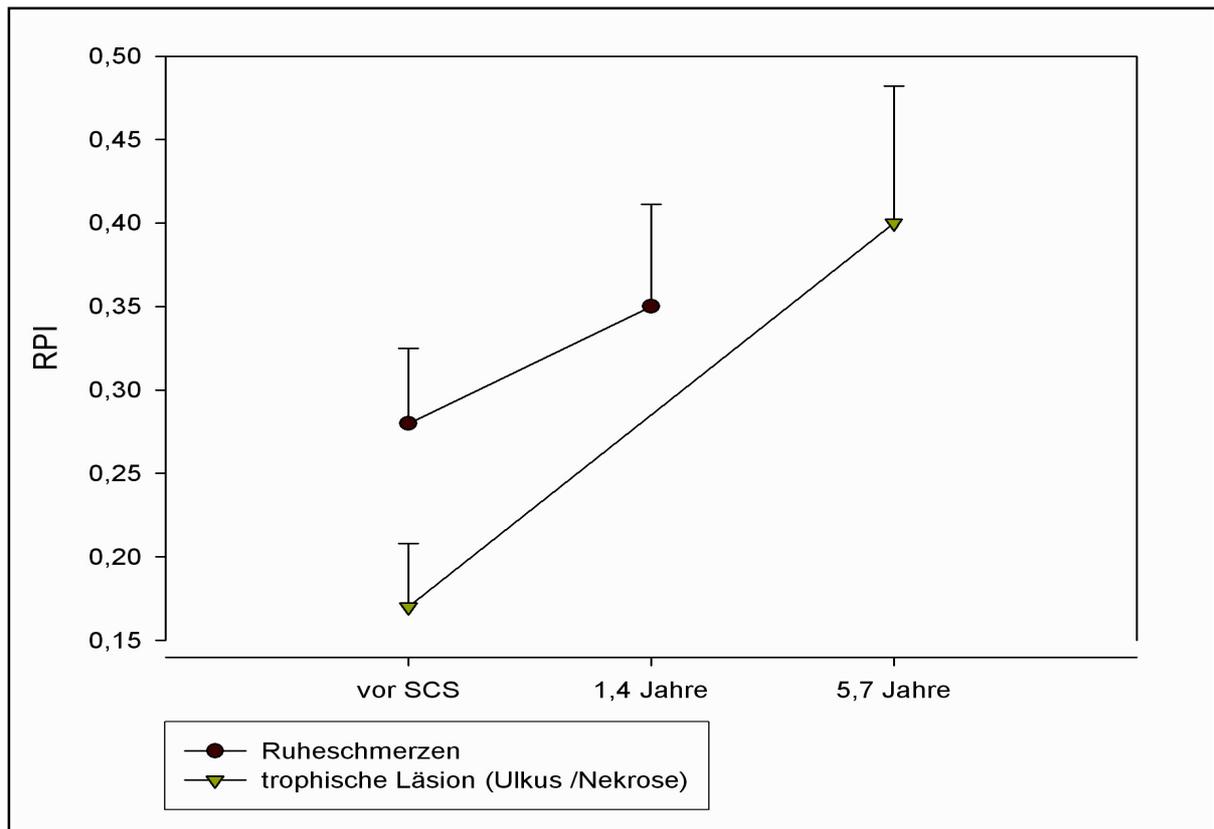
Patienten	Durchschnitts- RPI	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
Ruheschmerzen	0,28	0,19	0,10	0,36	8
Trophische Läsionen	0,17	0,21	0,0	0,31	13

Nach einer Nachuntersuchungszeit von 1,4 Jahren für die Patienten mit Ruheschmerzen und 5,7 Jahren für die Patienten mit trophischen Läsionen ergab sich in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg des RPI.

Tabelle 4.1.3.2: Verlauf des RPI für Patienten mit Ruheschmerzen und trophischen Störungen nach epiduraler Neurostimulation

Patienten	Durchschnitts- RPI	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p	n
Ruhschmerzen	0,35	0,20	0,23	0,49	0,7	8
Trophische Läsionen	0,40	0,18	0,31	0,52	0,023	13

Abb. 4.1.3: Regionaler Perfusions-Index für Patienten mit unterschiedlichem klinischem Ausgangsstadium. Die Messresultate wurden in Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben



4.1.4 RPI für Patienten mit unterschiedlichem Rauchverhalten.

Zur Beurteilung der Wirkung der epiduralen Neurostimulation bei Patienten mit BS und unterschiedlichem Rauchverhalten vor und im Verlauf der Behandlung wurde der RPI für die unterschiedlichen Subgruppen analysiert. Fünf Patienten konnten während der Behandlung ihren Nikotinkonsum komplett beenden. Einundzwanzig Patienten gaben an, ihr Rauchverhalten zwar reduziert aber weiter fortgesetzt zu haben. Drei Patienten waren vor der epiduralen Neurostimulation Nicht-raucher, bei der Expositionsanamnese konnte jedoch eine hohe Nikotinbelastung in der näheren Umgebung des Patienten erhoben werden.

Tabelle 4.1.4.1: Regionaler Perfusions Index-Ausgangswerte für Patienten mit Buerger Syndrom und unterschiedlichem Rauchverhalten

	Durchschnitts RPI	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	N
Nichtraucher	0,24	0,12	0,18	0,30	3
Fortgesetzter Nikotinkonsum	0,17	0,18	0,05	0,52	21
Eingestellter Nikotinkonsum	0,19	0,11	0	0,22	5

Tabelle 4.1.4.2: Regionaler Perfusions Index für Patienten mit Buerger Syndrom und unterschiedlichem Rauchverhalten während der Neurostimulation- Therapie

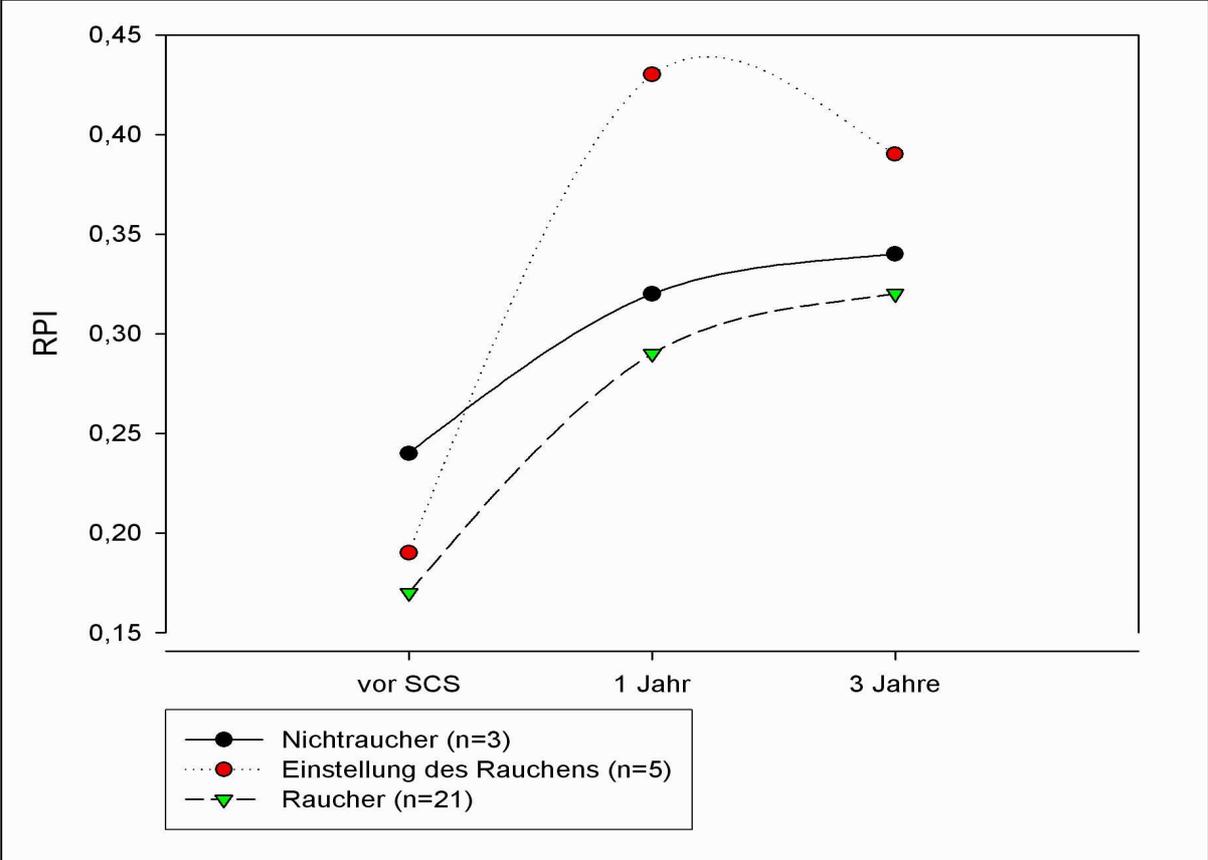
Follow-up	1 Jahr	3 Jahre
Nichtraucher	0,32 ± 0,20	0,33 ± 0,21
Fortgesetzter Nikotinkonsum	0,27 ± 0,14	0,30 ± 0,13
Eingestellter Nikotinkonsum	0,42 ± 0,12	0,40 ± 0,14

Alle 3 Untergruppen der Patienten zeigten einen nicht signifikanten aber deutlichen Trend des RPI- Durchschnittswertes im Vergleich mit dem RPI- Ausgangswert vor der Stimulation.

Nichtraucher hatten erwartungsgemäß den höchsten durchschnittlichen RPI vor der Stimulationsbehandlung, zeigten während der Nachbeobachtungszeit einen Anstieg des RPI von $24 \pm 0,12$ auf $0,32 \pm 0,20$ nach 1 Jahr und auf $0,33 \pm 0,21$ nach 3 Jahren.

Die Patienten, die während der Nachuntersuchungszeit das Rauchen komplett eingestellt haben (n=5), zeigten den höchsten Anstieg des RPI während des Follow-up. Bereits 1 Jahr nach Neurostimulation konnte bei dieser Patientengruppe eine Verdopplung des RPI- Durchschnittswert von $0,19 \pm 0,11$ auf $0,42 \pm 0,12$ verzeichnet werden. Nach 3 Jahren Neurostimulationsbehandlung lag der RPI- Durchschnittswert bei $0,40 \pm 0,14$.

Abb. 4.1.4: Regionaler Perfusions-Index für Patienten mit Buerger Syndrom und unterschiedlichem Rauchverhalten. Die Messresultate wurden in Mittelwerte angegeben.



4.2 Doppler- Index (DI)

Zur Beurteilung der Wirkung der epiduralen Neurostimulation auf Veränderungen in der Makrozirkulation bei Patienten mit BS wurde der DI vor und nach der Neurostimulation dokumentiert und ausgewertet.

Der DI-Ausgangswert vor Neurostimulation lag durchschnittlich bei $0,57 \pm 0,29$. Bereits nach einer Therapiedauer von 3 Monaten war ein Anstieg auf $0,76 \pm 0,31$ zu verzeichnen. Nach 1 Jahr und nach 3 Jahren wurden die im Verlauf höchsten Werte für den DI bestimmt ($1,01 \pm 0,17$ nach 1 Jahr, $1,03 \pm 0,26$ nach 3 Jahren). Patienten, die ihr 5-Jahres-Follow-up erreichten, zeigten dann eine geringe Abnahme des Doppler-Index auf $0,76 \pm 0,24$.

Eine signifikante Differenz des DI-Durchschnittswertes im Verlauf der Behandlung zum Ausgangswert vor Neurostimulation konnte zu keinem Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit festgestellt werden

Tabelle 4.2.1: Doppler-Index für Patienten mit Buerger Syndrom vor und während epiduraler Neurostimulation

Patienten	Durchschnitts-DI	Standardabweichung	P
Vor Therapie	0,57	0,29	
3 Monate	0,76	0,31	p > 0.5
1 Jahr	1,01	0,17	p > 0.5
3 Jahre	1,03	0,26	p > 0.5
5 Jahre	0,76	0,24	p > 0.5

4.3 Verlauf der klinischen Symptome unter Neurostimulation

Die Patientengruppe mit Wadenclaudicatio als führendes Hauptsymptom (n=8) berichteten unter epiduraler Neurostimulation über eine deutliche Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke bis hin zu einer unbegrenzten Gehstrecke. Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 4 Jahren konnte bei 6 Patienten eine uneingeschränkte Gehstrecke und bei 2 Patienten eine schmerzfreie Gehstrecke von mehr als 200 m registriert werden.

In der Untergruppe der Patienten mit Ruheschmerzen (n=8) waren 7 Patienten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit komplett beschwerdefrei, ein Patient berichtete über eine signifikante Schmerzreduktion mit Claudikationsbeschwerden nach einer Gehstrecke von 150 m. Bei diesem Patienten bestanden nach Neurostimulation keine Ruheschmerzen mehr, Analgetika wurden ebenfalls nicht mehr benötigt.

Vor Therapiebeginn hatten insgesamt 13 Patienten bereits ischämische Hautläsionen (8 Patienten mit ischämischen Ulzera, 5 Patienten mit Nekrosen). Sieben dieser Patienten hatten eine komplette Abheilung der trophischen Störungen (5 Patienten mit Ulkus, 2 Patienten mit lokaler Nekrose). Bei 4 Patienten wurde im späteren Verlauf eine Minoramputation notwendig (2 Patienten mit Ulkus und 2 Patienten mit Nekrose). Eine Majoramputation musste bei 2 Patienten (eine Oberschenkel- und eine Unterschenkelamputation) durchgeführt werden (je 1 Patient mit Ulkus und Nekrose).

Sechs der 7 Patienten mit ischämischen Läsionen und 2 der 4 Patienten mit späterer Minoramputation berichteten das Fehlen einer schmerzbedingten Gehstreckeneinschränkung. Die Entwicklung neuer ischämischer Hautdefekte konnte im Verlauf der Therapie bei keinem Patienten beobachtet werden.

Tabelle 4.3: Verlauf der klinischen Symptome bei Patienten mit Buerger Syndrom unter epiduraler Neurostimulation

Klinische Symptome	Patienten mit Claudicationsbeschwerden n=8	Patienten mit Ruheschmerzen n=8	Patienten mit trophischen Läsionen n=13
Keine Einschränkung der Gehstrecke	6	7	8*
Gehstrecke > 200m	2	0	2*
Gehstrecke < 200m	0	1	1*
Schmerzreduktion	2	1	3*
Schmerzfreiheit	6	7	8*
Komplette Abheilung des Gewebedefektes	-	-	7
Minor- Amputation	0	0	4
Major- Amputation	0	0	2
Neue trophische Läsionen	0	0	0

* Patienten mit Major-Amputation wurden ausgeschlossen.

4.4 Amputationen und Extremitätenerhalt

Bei 6 der 29 Patienten (20,6%) musste aufgrund einer Verschlechterung des Lokalbefundes mit Vergrößerung der ischämischen Hautulzera oder -nekrosen im Verlauf der Nachbeobachtungszeit entweder eine Minor- oder Majoramputation durchgeführt werden. Die mittlere Zeit zwischen Beginn der Neurostimulationsbehandlung und der Amputation betrug 13 Monate für die Minor- und 25 Monate für die Majoramputation.

Bei 4 Patienten mit Minoramputation wurde eine Zehenamputation durchgeführt (2 Patienten mit Großzehenamputation, 1 Patient mit Amputation DII und 1 Patient mit Amputation der Großzehe und DIV), eine Vor- oder Mittelfußamputation war bei keinem Patienten erforderlich. Bei den beiden Patienten mit einer im Verlauf notwendigen Majoramputation wurden jeweils eine Unterschenkel- und eine Oberschenkelamputation durchgeführt. Alle Amputationswunden heilten primär komplikationslos ab.

Alle Patienten mit erforderlicher Amputation gehörten auch primär zu der Untergruppe mit bereits vor Neurostimulation bestehenden trophischen Hautstörungen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte ein Extremitätenerhalt von 93,1 % erzielt werden. Insbesondere, bezogen auf die Untergruppe mit den ischämischen Hautdefekten vor Stimulation wurde ein Extremitätenerhalt von 84,6 % errechnet.

4.5 Komplikationen

Während der Nachuntersuchungszeit wurden insgesamt 2 Elektrodenbrüche und 3 Elektrodenmigrationen bei intakter Sonde registriert. In allen Fällen wurde eine Revisionsoperation mit Elektrodenwechsel durchgeführt.

Zu einer frühzeitigen Erschöpfung der Batterie (< 18 Monate nach Implantation) mit damit verbundenem Austausch des Generatorsystems kam es bei keinem Patienten.

Sonstige für die epidurale Neurostimulation bekannte Komplikationen (z.B. Wundinfekte, Liquorfistel, Generatordefekte etc.) konnten nicht beobachtet werden.

Eine Übersicht der beschriebenen Komplikationen ist in Tabelle 4.5.1 aufgeführt:

Tabelle 4.5.1: Komplikationen der epiduralen Neurostimulation

	Sondenbruch	Sondendislokation
Patienten	2 (6.9 %)	3 (10.3 %)

4.6 Patientenzufriedenheit

Alle Patienten waren mit der Handhabung (Programmierung und Programmierbarkeit) ihres Systems zufrieden, bei keinem der Patienten bestand eine Einschränkung der täglichen Aktivitäten durch den Neurostimulator. Eine Patientin berichtete im Verlauf über intermittierende Rückenschmerzen unter der Therapie, ein chronisches Bandscheibenleiden war jedoch anamnestisch bereits bekannt, so dass kein ursächlicher Bezug zwischen Neurostimulation und den Rückenschmerzen hergestellt werden konnte. Eine kurzzeitige antiphlogistische und analgetische Therapie führte bei dieser Patientin zu einer Befundbesserung.

24 der 29 Patienten (82,7%) machten retrospektiv das System für die Verbesserung ihrer Beschwerden verantwortlich, würden deshalb erneut in den Eingriff einwilligen und würden auch anderen Patienten mit derselben Erkrankung diese Therapie empfehlen. Die beiden Patienten mit der Majoramputation und 3 weitere Patienten (1 Patient mit primären Ruheschmerzen und persistierenden Claudicationsbeschwerden unter Therapie und 2 Patienten mit klinischer Befundbesserung /Beschwerdefreiheit ohne Angabe von Gründen) würden eine erneute Neurostimulationsbehandlung ablehnen.

5. DISKUSSION

5.1 Einleitung

Der Zusammenhang von spinaler Neurostimulation und peripherer Durchblutung wurde schon vor langer Zeit beobachtet (33, 39, 55, 68). Bayliss beschrieb schon vor mehr als 100 Jahren einen Effekt der Neurostimulation auf die periphere Durchblutung an Labortieren (4). Diese Beobachtung veranlasste Foerster et al. durch elektrische Stimulation einzelner Fasern des Hinterhorns, einzelne Dermatome zu finden. Die durch die elektrische Stimulation hervorgerufene Vasodilatation ermöglichte Foerster 1933 eine Dermatomkarte zu erstellen (23).

Cook (13) beschrieb zum ersten Mal das Nutzen der Neurostimulation in Patienten mit peripherer arterieller Gefäßerkrankung. Bei der Behandlung von Patienten mit Schmerzen infolge einer spastischen Lähmung der unteren Extremität bei Multipler Sklerose mit spinaler Neurostimulation stellten Cook und Weinstein 1973 eine Zunahme der Durchblutung der stimulierten Extremität fest (14). Daraufhin behandelte Cook 9 Patienten mit Ruheschmerzen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit mittels Stimulator (52). Er stellte nicht nur eine Schmerzreduktion, sondern auch eine verbesserte periphere Durchblutung sowie eine erhöhte Hauttemperatur und Heilung von Ulzerationen fest. Im gleichen Jahr berichteten Dooley und Kasprak, dass die spinale Neurostimulation oder Stimulation einzelner Fasern des Hinterhorns eine signifikante Arterien-dilatation distal der stimulierten Region hervorruft (20).

Über die Grundlagen der Schmerzreduktion bei der epiduralen Neurostimulation in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist relativ wenig bekannt. Die Gate-Control-Theorie (Melzack und Wall, 60) impliziert eine Aktivierung myelinisierter Fasern im Hinterhorn mit segmentaler Hemmung nozizeptiver Impulse. Andere Studien zeigten, dass die Neurostimulation einen supprimierenden Effekt auf die Übererregbarkeit so genannter "wide-dynamic range" (WDR)-Neurone besitzt und über diesen Mechanismus das Auslösen von neuropathischen Schmerzen beeinflusst (72).

Neben den elektrophysiologischen Veränderungen spricht der langanhaltende schmerzsupprimierende Effekt auch für eine Beeinflussung lokaler Transmittersysteme im Bereich des Hinterhorns und supraspinalen Zentren. Die Substanz-P-, Gamma-Aminobuttersäure (GABA)- und Serotoninkonzentration erhöhten sich deutlich nach der

Rückenmarkstimulation, das zu einer Absenkung der Schwelle für schmerzhafte Reize und zu einer peripheren Vasodilation als Nebeneffekt führt (39, 45).

Ein zunehmendes Verständnis der Pathophysiologie sowie durchweg positive Behandlungsergebnisse haben seit den 1980er Jahren zu einem zunehmenden Einsatz der epiduralen Neurostimulation in der Behandlung der nicht-rekonstruierbaren, fortgeschrittenen arteriellen Verschlusskrankung geführt. Zahlreiche Zentrumsstudien sowie auch Multizenterstudien haben den Effekt der Neurostimulation auf eine verbesserte Durchblutung bei diesem Patientengut untersucht.

5.2. Neurostimulation und Extremitätenerhalt

Eine Meta-Analyse über die Rolle der Neurostimulation in der Behandlung der kritischen nicht-rekonstruierbaren Extremitätenischämie wurde im Jahr 2004 veröffentlicht (72). Die Autoren analysierten 18 Studien (mit insgesamt 9 randomisierten Untersuchungen) und einer Gesamtzahl von 444 behandelten Patienten. Die Meta-Analyse zeigte, dass alle Studien einen deutlichen Trend in Richtung verbessertem Extremitätenerhalt bei den behandelten Patienten hatten. Insbesondere eine große europäische Multizenterstudie (SCS-EPOS-Studie - European Peripheral Vascular Disease Outcome Study) (72) zeigte eine signifikant verminderte Amputationsrate in der Neurostimulations-Gruppe verglichen mit der konservativ-medikamentös behandelten Patientengruppe.

5.3. Neurostimulation und Bürger Syndrom

In der hier vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse der Neurostimulation bei Patienten mit Thrombangiitis obliterans, die in einem Zeitraum vom Januar 1986 bis Dezember 2006 am Krankenhaus Porz am Rhein eine Neurostimulatorimplantation erhielten, ausgewertet. Die Diagnose eines BS wurde anhand der klinischen Kriterien von Shionoya gestellt (64). Alle Patienten waren entsprechend der Kriterien Raucher, ehemalige Raucher oder lebten in einer erheblichen Nikotinbelastung der direkten Umgebung (Angehörige, enger Freundeskreis). Eine Erstmanifestation der Symptome vor dem fünfzigsten Lebensjahr war ebenfalls bei allen

Patienten vorhanden, des Weiteren lag bei allen Patienten eine Angiographie mit dem Befund typischer Veränderungen i.S. eines BS mit arteriellen infrapoplitealen Gefäßverschlüssen vor. Ein Ausschluß atherosklerotischer Risikofaktoren außer dem Risikofaktor Nikotinabusus war obligat. Die eingeschlossenen und mit der Neurostimulation behandelten Patienten wurden in regelmäßigen Zeitabständen über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 4 Jahren nachuntersucht. Bei jeder Nachuntersuchung wurde der Sauerstoffpartialdruck der betroffenen Extremität sowie, der Doppler-Index gemessen, aufgetretene Komplikationen, neue trophische Läsionen oder Amputationen wurden registriert.

5.3.1 Neurostimulation und TcPO₂ bei Bürger Syndrom

Die Messung des TcPO₂ ist eine relativ einfache und nicht-invasive Methode zur Überprüfung der Mikrozirkulation. Sie reflektiert den Oxygenierungsgrad der Haut und wurde in einem Großteil der durchgeführten klinischen Studien zur Neurostimulation bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt. Anhand des TcPO₂-Verlaufswertes wurde der Erfolg der spinalen Neurostimulation bei der arteriellen Verschlusskrankheit beurteilt (24, 30, 37, 49, 61). Ein bekannter Nachteil dieser Messmethodik ist die Beeinflussung der Messung durch äußere Einflüsse („standardisierte Untersuchungsbedingungen“) und eine dadurch bedingte mangelnde Reproduzierbarkeit.

Im Rahmen der Nachuntersuchungen konnte die Entwicklung des TcPO₂-Wertes bei allen Patienten der Studie verfolgt werden. Der mittlere Regionale Perfusions-Index (RPI) aller Patienten betrug vor der Neurostimulation $0,27 \pm 0,25$ und stieg bereits 3 Monate nach der Stimulation auf $0,41 \pm 0,22$ ($p < 0,05$) an. Dieser Anstieg des RPI ist auch nach 1, 3 und 5 Jahren nachweisbar.

Sowohl Patienten mit Ruheschmerzen ($n=8$) als auch Patienten mit trophischen Läsionen ($n=13$) zeigten in der Subgruppenanalyse eine deutliche Verbesserung der RPI-Durchschnittswerte verglichen mit dem RPI-Ausgangswert vor Neurostimulation.

Vor allem Patienten, bei denen vor der Behandlung bereits ischämischen Läsionen der betroffenen Extremität (Ulkus od. Nekrose) bestanden, wiesen einen signifikanten Anstieg des RPI-Durchschnittswertes von $0,17 \pm 0,21$ auf $0,40 \pm 0,18$ ($p < 0,023$) auf. Die mittlere Nachuntersuchungszeit dieser Patientengruppe betrug 5.7 Jahre.

Eine strikte Nikotinabstinenz stellt weiterhin die effektivste Therapiemaßnahme für Patienten mit BS dar. Eine Untergruppe von 5 Patienten, die während der Nachuntersuchungszeit das Rauchen komplett eingestellt haben (n=5), zeigten den höchsten Anstieg des RPI während des Follow-up. Bereits 1 Jahr nach Neurostimulation konnte bei dieser Patientengruppe eine Verdopplung des RPI- Durchschnittswert von $0,19 \pm 0,11$ auf $0,42 \pm 0,12$ verzeichnet werden.

Zusammenfassend ergibt sich anhand der Aufzeichnung der RPI-Werte während des Follow-up ein deutlicher Trend hinsichtlich einer verbesserten peripheren Mikrozirkulation aller Patienten in unserem Kollektiv. Insbesondere die Subgruppe der Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und Entwicklung von trophischen Störungen wie lokalen Gewebnekrosen oder Ulzera haben von der epiduralen Neurostimulation signifikant profitiert. Bei gleichzeitiger Nikotinabstinenz ist der höchste Anstieg des RPI zu verzeichnen. Ein zweiter wichtiger Parameter, der die Erfolgsprognose der vorgeschlagenen Therapieoption, herauskristallisiert ist die Amputationsrate. Die „SCS-EPOS“ Studie zeigte eine signifikant verminderte Amputationsrate bei Patienten mit kritischer Ischämie und Neurostimulation verglichen mit einer konservativen, medikamentösen Behandlung („Best medical treatment“) (72). Eine „Number needed to treat“-Analyse ergab, dass 8 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie mit einer Neurostimulation behandelt werden müssen, um eine Major-Amputation bei diesen Patienten zu verhindern.

5.3.2. Neurostimulation und Amputationsrate bei Bürger Syndrom

Die Rate der Oberschenkelamputationen ist bei Patienten mit BS mit 8% doppelt so hoch, die der Unterschenkelamputationen mit 12% 4mal so hoch und die der Finger- und Zehenamputationen mit 18% 9mal so hoch wie bei Patienten mit Arteriosklerose (5).

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Major-Amputation bei 93,1 % der behandelten Patienten verhindert werden. Diese geringe Amputationsrate wird dadurch noch aufgewertet, dass sich bereits 13 der 29 Patienten (44,8 %) zu Beginn der Behandlung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium mit trophischen Störungen befand und eine Vielzahl der Patienten bereits operativ gefäßchirurgisch vorbehandelt waren. Auch in der Gruppe der Patienten mit peripheren Ulzera /Nekrosen konnte eine Major-Amputation noch bei 84,6 % vermieden werden.

Die Ergebnisse der wichtigsten Studien mit unterschiedlichen Therapieansätzen und einer Angabe von Amputationsraten bei Patienten mit Buerger Syndrom werden in der Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1 Amputationsraten bei Patienten mit Buerger Syndrom und unterschiedlichem Therapieansatz.

	Patienten	Sympathektomie	Bypass	Amputation		Total
				Minor	Major	
Eastcott,1984	81	37 (46%)	0	14 (17%)	18 (22%)	32
Mills, 1987	26	12 (46%)	6 (23%)	10 (38%)	8 (31%)	18
Olin,1990	89	23 (26%)	0	23 (26%)	16 (18%)	39
Sayin,1993	216	203 (94%)	16 (7.4%)	29 (13%)	4 (2%)	33
Shionoya,1995	255	130 (51%)	44 (17%)	-	7 (3%)	7
Ohta,2004	110	26 (23.6%)	31(29.2%)	34(30.9%)	13 (11.8%)	47
Köln, 2009	29	0	0	4 (13.8%)	2 (6.9%)	6

Ein direkter Vergleich der Behandlungsergebnissen der einzelnen Studien bezüglich des BS ist aufgrund der geringen Patientenzahl, der unterschiedlichen Therapiekonzepte und z.T. fehlenden Angaben zur Methodik und zum klinischen Ausgangsstadium der Patienten schwierig.

Auf der anderen Seite erfordert die oft drastisch verlaufende klinische Verschlechterung der Patienten effektive Therapiemaßnahmen, die eine Behandlung der Erkrankung sehr anspruchsvoll gestalten. Der multisegmentale Befall der Gefäße mit einer zusätzlichen entzündlichen Komponente erschwert die Prognose.

5.4. Die Therapieresistenz des Bùrgers Syndroms

Die Ergebnisse der cruralen Bypasschirurgie sind nicht zufriedenstellend. Nakata beschrieb eine Bypass-Offenheitsrate von nur 25% bei den behandelten Patienten bei einer Nachuntersuchungszeit von 5 Jahren (53). Ohta et al. (55) veròffentlichten ebenfalls eine Offenheitsrate der implantierten Bypässe bei Patienten mit BS von nur 32,2%. Eine mögliche Erklärung sehen die Autoren in den häufig fehlenden peripheren AbstromgefäÙen, die im Rahmen der Erkrankung regelhaft in den entzündlichen Krankheitsprozess einbezogen und hierdurch verschlossen sind.

Crurale Angioplastieversuche sind ebenfalls von limitierter Erfolgsprognose wegen der entzündlichen Natur der Erkrankung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Neointimabildung im dilatierten GefäÙabschnitt. Häufig sind periphere GefäÙabschnitte aufgrund vorgeschalteter Okklusionen nicht für die interventionelle Behandlung zugänglich. Aktuell gibt es keine Veröffentlichung zur interventionellen Therapie bei Patienten mit Thrombangiitis obliterans.

Die bereits verbesserte periphere Durchblutung in unserem Patientengut durch die epidurale Neurostimulation führte nicht nur zu einer geringen Amputationsrate sondern auch zu einer Verbesserung der klinischen Symptome der Patienten. Dies wurde insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit Ruheschmerzen und trophischen Läsionen registriert.

5.5. Kritische Anhaltspunkte und Limitierungen der epiduralen Rückenmarkstimulation

Darüber hinaus sollen folgende kritische Anhaltspunkte unserer Studie erwähnt werden:

Fehlende Kontrollgruppe.

Aufgrund unserer guten klinischen Erfahrung mit der Anwendung des Neurostimulators bei Patienten mit nicht operabler peripherer arterieller Verschlusskrankheit und des fortgeschrittenen klinischen Stadiums unseres Patientengutes haben wir haben alle Patienten, die mit BS diagnostiziert wurden, mit epiduraler Neurostimulation behandelt. Eine

randomisierte Studie (z.B. Neurostimulation vs. Konservative Therapie) ist aufgrund der geringen Patientenanzahl schwierig, zum Anderen stellt sich die Frage, ob man Patienten mit BS – aufgrund der guten Ergebnisse mit verbessertem Extremitätenerhalt - eine Neurostimulationsbehandlung vorenthalten sollte und darf.

Kosten

Ein anderer Faktor, der die Behandlungsoption in diesem Patientengut v.a. von Seiten der Kostenträger bestimmen kann, sind die Therapiekosten. Das gesamte System kann mit ca. 7000-8000 Euro veranschlagt werden und dies sollte in der Therapieplanung miteinkalkuliert werden. Auch sind unter Umständen weitere Revisionsoperationen bei Sondendislokation und Batteriewechsel (nach ca. 3-5 Jahren) einzuberechnen. Hiergegen stehen die erheblichen Ausgaben bei oft mehrfachen Minoramputationen, wiederholten Nachamputationen, sowie die Prothesen- und auch Rehabilitationskosten.

Patientenspezifischer Verlauf des Bürger Syndroms.

Leo Buerger berichtete über den Facettenreichtum im Verlauf der Erkrankung (72). Typisch ist ein intermittierender Verlauf aus Exazerbationen und Remissionen (37), wobei die Heftigkeit und Häufigkeit der einzelnen Schübe mit dem Rauchverhalten oft korreliert und beeinflusst wird (20).

Dies macht einen definitiven Rückschluss schwierig, ob und in welchem Maß die Neurostimulation die Prognose und den Verlauf des BS beeinflusst angesichts der Tatsache, dass in unserem Patientengut nur 5 Patienten mit dem Rauchen während der Nachuntersuchungszeit aufgehört haben und dies typisch für ein Patientengut mit Thrombangiitis obliterans ist.

Eine effektive Therapie ist für Patienten mit BS, aufgrund des großen Gesundheitsleidens und zwar in einem jungen Alter, äußerst notwendig. Die Schwierigkeit der Patienten das Rauchen komplett einzustellen limitiert die Prognose. Die epidurale Neurostimulation ist eine akzeptable Therapiealternative für Patienten mit nicht rekonstruktiver peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Unsere Studie, die die Ergebnisse der größten Serie weltweit von Patienten mit BS und Behandlung mittels epiduraler Neurostimulation abhandelt, demonstriert eine vielversprechende Rolle der Neurostimulation in dieser therapieresisten

Krankheitsentität. Weitere multizentrische Studien sind notwendig, um diesen positiven Einfluss zu dokumentieren und dadurch diese Therapiealternative zu etablieren.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Von Januar 1986 bis Dezember 2006 wurden insgesamt 29 Patienten mit einer Thrombangiitis obliterans (Bürger Syndrom) mit der epiduralen Neurostimulation in der Chirurgischen Klinik des Krankenhaus Porz am Rhein behandelt und in einer retrospektiven Studie erfasst. Bei allen Patienten bestand ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung mit nicht-rekonstruierbarer arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremität.

Die Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 4 Jahren nachuntersucht, die vorhandenen Daten wurden jeweils zum Zeitpunkt vor der Implantation des Neurostimulatorsystems sowie 3 Monate, 1, 3, 5 Jahre nach Implantation dokumentiert und ausgewertet. Bei jeder Nachuntersuchung wurden das klinische Stadium, der Doppler-Index und der Sauerstoffpartialdruck, der Extremitätenerhalt sowie auch aufgetretene Komplikationen erfasst. Patienten, die den Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 18 Monaten vollendet hatten wurden in die Studie als Patienten mit komplettem Datensatz nach Studienprotokoll aufgenommen.

22 Männer und 7 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 33,7 Jahren (18-39 Jahre) wurden mit der epiduralen Neurostimulation behandelt. Der durchschnittliche Regionale Perfusions-Index (RPI), der als der Quotient des Sauerstoffpartialdruckes der unteren Extremität durch den Referenzwert definiert ist, betrug bei Implantation 0,27. Bereits 3 Monate nach SCS-Implantation war ein deutlicher Anstieg des RPI-Wertes auf 0,38 zu verzeichnen. Auch im weiteren Follow-up konnte eine zunehmende Verbesserung der Mikrozirkulation festgestellt werden (RPI: 0,49 nach 1 Jahr, 0,52 nach 3 Jahren). Eine signifikante Verbesserung des RPI-Durchschnittswertes im Vergleich zum Ausgangswert vor Stimulation konnte vor allem in der Patientengruppe mit trophischen Störungen nachgewiesen werden (RPI: 0,17 vor Neurostimulation auf 0,40 mit einem mittleren Follow-up von 5,7 Jahren, $p < 0.023$).

Ein strenger Nikotinverzicht stellt weiterhin die Basis der Therapie von Patienten mit Bürger Syndrom dar, jedoch konnte auch in der Gruppe mit fortgesetztem Nikotinkonsum eine deutliche Verbesserung des RPI unter der Neurostimulation beobachtet werden.

Bei allen Patienten mit einer primär bestehenden Einschränkung der Gehstrecke (Claudicatio intermittens) und bei allen Patienten mit Ruheschmerzen als führendes Hauptsymptom konnte eine signifikante Schmerzlinderung und eine Verbesserung der Gehstrecke erzielt werden. Unter den Patienten mit primär bereits bestehenden trophischen Hautläsionen mußten im Nachbeobachtungszeitraum 4 Minor- und 2 Major-Amputationen durchgeführt werden. Der Extremitätenerhalt aller behandelten Patienten betrug 93,1 %.

Die Implantation eines Neurostimulatorsystems ist ein einfach durchzuführender Eingriff mit nur geringen Risiken. Schwerwiegende Komplikationen der Therapie treten äußerst selten auf und konnten in unserem Patientengut nicht beobachtet werden.

Im Vergleich zu den operativen und interventionellen Therapieverfahren mit schlechten Langzeitergebnissen bei Patienten mit Buerger Syndrom und im Vergleich zu den häufig beschrittenen konservativen Therapiemaßnahmen (aufgrund fehlender Revaskularisationsmöglichkeit) deutet sich trotz der niedrigen Fallzahl dieser Studie ein verbesserter Extremitätenverhalt bei hoher Patientenzufriedenheit unter der Therapie an.

In der Chirurgischen Klinik des Krankenhaus Porz am Rhein wird aufgrund der guten Behandlungsergebnisse die Epidurale Neurostimulation zur Behandlung des Bürger Syndroms unter Beachtung einer kritischen Indikationsstellung routinemäßig eingesetzt und kann ausdrücklich weiterempfohlen werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abramson; DI:
Diagnosis and treatment of thromboangiitis obliterans.
Geriatrics 20: 28-41 (1965)
- 2 Allen; EV, Meyerding; HW:
Surgical procedure in obliterative vascular disease (Thrombo-angiitis obliterans). A report of forty-five cases.
Surg Gynecol Obstet 46: 260-265 (1928)
- 3 Baumgart; P, Vetter; H:
Claudicatio intermittens. Intermedizinische Fallberichte.
Schweiz Med Wochenschr (Prax) 73: 1499-1501 (1984)
- 4 Bayliss, WV:
On the origin from the spinal cord of the vasodilator fibres of the hind limb and on the nature of these fibres
J Physiol 26:173-209 (1901)
- 5 Bing; R:
Über das intermittierende Hinken.
Beih Med Klein 3: 111-112 (1907).
- 6 Birch; CA:
Buerger's disease. Leo Buerger 1879-1943.
Practitioner 211: 823-824 (1973)
- 7 Birkenstock; WE, Louw; JH, Terblanche; J, Immelman; EJ, Dent; DM, Baker; PM:
Smoking and other factors affecting the conservative management of peripheral vascular disease.
S Afr Med J 49: 1129-1132 (1975)

- 8 Bollinger; A, Leu; HJ:
Thrombophlebitis saltans.
Dtsch Med Wochenschr 99: 1433- 1436 (1974).
- 9 Buerger, L:
Thrombo-angiitis obliterans: A Study of the vascular lesions leading to presenile
Spontaneous gangrene.
Am J Med Sci 136: 567-580 (1908)
- 10 Bunt, T; Holloway, A; Lawrence, P:
Experience with epidural spinal stimulation in the treatment of end-stage
peripheral vascular disease
Semin Vasc Surg 4:215-220 (1991)
- 11 Breddin; K:
Ätiologie und Pathophysiologie der Endangiitis obliterans.
In: Größ JD, Bartels D, Valencia W (Hrsg)
Gefäßchirurgie interdisziplinär 1984. TM, Bad Oeynhausen. 50-62 (1985)
- 12 Broggi, G; Servello, D; Franzini, A:
Spinal cord stimulation for treatment of peripheral vascular disease
Appl Neurophysiol 50:439-441 (1987)
- 13 Cook, AW; Oygar, A; Baggenstos, P; Pacheso, S; Kleriga, E:
Vascular disease of extremities. Electrical stimulation of spinal cord and posterior roots.
N Y State J Med 76:366-368 (1976).
- 14 Cook, AW; Weinstein, SP:
Chronic dorsum column stimulation in multiple sclerosis preliminary report
NY State J Med 73:2868-2872 (1973)

- 15 Corelli; F:
Buerger's disease: cigarette smoker disease may always be cured by medical therapy alone: uselessness of operative treatment.
J Cardiovasc Surg (Torino), 14: 28-36 (1973).
- 16 Crawford T:
Blood and lymphatic vessels, thromboangiitis obliterans (Buerger's disease).
In: Anderson WAD, Kissane JM (eds)
Pathology, vol. I. Mosby, Saint Louis 897-927 (1977)
- 17 Cui, JG; O'Connor, WT; Ungerstedt, U; Meyerson, BA; Linderoth, B:
Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism
J Pain 73:87-95 (1997)
- 18 Di Giacomo, V; Meloni, F:
The involvement of small vessels in Buerger's disease in their clinicopathological correlation (letter).
Angiology 35: 324-325 (1984)
- 19 Dible; JH:
The pathology of Buerger's disease of thromboangiitis obliterans.
In: Martin P, Lynn RB, Dible JH (eds).
Peripheral vascular disorders. Livingstone, Edinburgh London. 409-427 (1956)
- 20 Dooley, DM; Kasprak, M:
Modification of blood flow to the extremities by electrical stimulation of the nervous system
South Med J 69: 1309-1311 (1976)
- 21 Fiessinger; JN, Schafer; M:
Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischemia of thromboangiitis obliterans: the TAO Study.
Lancet 335: 555-571 (1990)

- 22 Fiume, D; Palombi, M; Sciacca, V; Tamorri, M:
Spinal cord stimulation (SCS) in peripheral ischemic pain.
Pacing Clin Electrophysiol 12: 698-704 (1989).
- 23 Foerster, O:
The dermatomes in man
Brain 56:1-39 (1933)
- 24 Franzeck, UK; Talke, P; Bernstein, EF:
Transcutaneous PO2 measurements in health and peripheral arterial occlusive disease.
Surgery 91:156-163 (1982).
- 25 Gannon, MX; Goldmann, M; Simms, MH; Hardman, J:
Transcutaneous oxygen tension monitoring during vascular reconstruction.
J Cardiovasc Surg (Torino) 27(4): 450-453 (1986).
- 26 Gaucher, L; Patra, P; Ferry, D; Ordronneau, J; Ginet, JD; Dugen, H:
Calculation of the regional perfusion index by transcutaneous oximetry in arteritis of the lower limbs.
Presse Med. 13(29): 1790 (1984).
- 27 Gersbach, P; Hasdemir, MG; Stevens, RD; Nachbur, B; Mahler, F:
Discriminative microcirculatory screening of patients with refractory limb ischaemia for dorsal column stimulation
Eur J Vasc Endovasc Surg 13:464-471 (1997)
- 28 Gifford; RW Jr, Hines; EA Jr:
Complete clinical remission in thromboangiitis obliterans during abstinence from tobacco: report of case.
Proc Staff Meetings Mayo Clinic 26: 241- 245, (1951)

- 29 Hamlin, E; Warren, R; Kennard:
Tromboangiitis obliterans. An evaluation of therapy, with special reference to lumbar sympathectomy.
N Engl J Med 241: 849-853 (1949)
- 30 Hauser, CL; Shoemaker, WC:
Use of transcutaneous PO₂ regional perfusion index to quantify tissue perfusion in peripheral vascular disease.
Ann Surg 197:337-343 (1983).
- 31 Heidrich; H:
Entzündliche Gefäßerkrankungen
Vortrag vor dem Berufsverband der Praktischen Ärzte und Ärzte für Allgemeinmedizin Deutschlands (BPA) in Berlin.(1985)
- 32 Horst; W van der, Nier; H, Florack; G:
Diagnostische und therapeutische Probleme der Endangiitis obliterans.
Aktuell Chir 15: 361-368 (1980)
- 33 Huber, SJ; Vaglienti, RM, Huber, JS:
Spinal cord stimulation in severe, inoperable peripheral vascular disease
Neuromodulation Vol 3:131-143 (2000)
- 34 Huch, R; Huch, A:
Transcutaneous pO₂
Thieme, Stuttgart (1981)
- 35 Jänig, W :
Spinal cord stimulation in patients : basic anatomical and neurophysiological mechanisms
Horsch, S; Claeys, L (eds.): Spinal cord stimulation. An innovative method in the treatment of PVD; Steinkopff-Verlag, Darmstadt 37-58 (1994)

- 36 Jacobs, M; Jörning, P; Beckers, R:
Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation
J Vasc Surg 12:354-60 (1990)
- 37 Jaszczac, P; Poulsen, J:
Estimation of blood flow in transcutaneous PO2 measurements.
Acta Anaesthesiol Scand 27: 174 (1983).
- 38 Kamath, MV:
Tromboangiitis obliterans- its overwhelming incidence in lower limbs: A plausible explanation.
Angiology 36: 880-883 (1985)
- 39 Klomp, HM; Spincemaille, GHJJ; Steyerberg, EW; Berger, MY; Habbema, JDF; 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 10: 478-485 (1995)
- 40 Kumar, K; Toth, C; Nath, RK; Wyant, GM:
Treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation: a 10-year experience
Neurosurg 75:402-407 (1991)
- 41 Lau; H, Cheng; SWK:
Buerger's disease in Hong Kong: a review of 89 cases.
Aust N Z J Surg 67:264-269 (1997).
- 42 Lembeck, F; Gamse R:
Substance P in peripheral sensory processes.
In: Substance P in the nervous system (Porter R, O'Connor M, eds), London: Pitman 35-54 (1982).

- 43 Lie; JT:
Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women.
Medicine, 64: 65-72 (1987).
- 44 Lie; JT:
Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and smokeless tobacco.
Arthritis Rheum, 31: 812-3 (1988).
- 45 Lie; JT:
The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease).
Acta Pathol Jpn 39: 153-158 (1989)
- 46 Linderoth, B; Gazelius, B; Franck, J; Brodin, E:
Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal
horn.
Neurosurgery 31: 289-297 (1992).
- 47 Linderoth, B; Herregodts, P; Meyerson, BA:
Sympathetic mediation of peripheral vasodilatation induced by spinal cord
stimulation. Animal studies of the role of cholinergic and adrenergic receptor
subtypes
J Neurosurg 35(4):711-719 (1994)
- 48 Linderoth, B; Meyerson, BA:
Dorsal column stimulation: Modulation of the somatosensory and autonomic
function
McMahon SB, Wall PD (eds.): The Neurobiology of pain. Seminars in the
Neurosciences, Academic Press, London, Vol 7:263-277 (1995)
- 49 Lübbers, DW:
Possibilities and limitations of the transcutaneous measuring technique – A
theoretical analysis
Adv Exp Med Bio 220:9-17 (1987)

- 50 Matsen, F; Wyss, C; Pedegana, L; Krugmire, RB Jr; Simmons, CW; King, RV:
Transcutaneous oxygen tension measurements in peripheral vascular disease
Surg Gynecol Obstet 150:525-528 (1980)
- 51 Melzack, R; Wall, PD:
Pain mechanisms: a new theory.
Science 150: 971- 979 (1965)
- 52 Meyer, WW:
Die entzündlichen Gefäßerkrankungen.
Ratschow M (Hrsg) Angiologie Thieme, Stuttgart, 183-216 (1959)
- 53 Nakata; Y, Kawai; S, Matsubara; J, Ban; I, Shionoya; S:
Factors influenced on prognosis of reconstructive surgery for peripheral arterial
occlusion: Comparative study between arteriosclerosis obliterans and thromboangiitis
obliterans.
J Cardiovasc Surg 18: 547-553 (1977)
- 54 Opper; WA:
Gangrène spontanée et surrénalectomie (théorie de l'hyperadréalinémie),
Lyon Chir 24 :1-15 (1927).
- 55 Ohta; T, Ishioashi; H, Hosaka; M, Sugimoto; I:
Clinical and social consequences of Buerger's disease.
J Vasc Surg, 39: 176-80 (2004).
- 56 Petrakis, E; Sciacca, V:
Prospective study of transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) measurement in the
Testing period of spinal cord stimulation in diabetic patients with critical lower
limb ischaemia
Int Angiol 1:18-25 (2000)

- 57 Ranft; J, Heidrich; H, Meuche; C:
Langzeitbeobachtung der Thromboangiitis obliterans.
Klin Wochenschr 66, Suppl XIII: 179-180 (1988)
- 58 Rickman, S; Wuebbels, BH; Holloway, GA Jr.:
Spinal cord stimulation for relief of ischemic pain in end-stage arterial occlusive disease.
J Vasc Nurs 12: 14-20 (1994).
- 59 Robbins, SL; Cotran, RS:
Blood vessels, inflammatory disease-arteritis, thromboangiitis obliterans (Buerger's disease).
In: Pathologic basis of disease. Saunders, Philadelphia London 617-618 (1979)
- 60 Scheffler, A; Rieger, H:
Clinical information content of transcutaneous oxymetrie (tcpO₂) in peripheral arterial occlusive disease- A review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia
Vasa 21:111-26 (1992)
- 61 Schenk, EA:
Pathology of occlusive disease of the lower extremities.
Cardiovasc Clin 5: 287-310 (1973)
- 62 Sciacca, V; Mingoli, A; Morzo, L:
Predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in the indication For SCS in patients with PVD. Preliminary results
Vasc Surg 23:128-132 (1989)
- 63 Shionoya; S:
Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). In: Rutherford RB, editor. Vascular surgery.
Philadelphia: WB Saunders, 207- 217 (1989)

- 64 Shionoya, S:
Diagnostische Kriterien der Winiwarter-Buergerschen Krankheit.
Vasa 9: 270-276 (1980)
- 65 Shionoya, S; Ban, I; Nakata, Y; Matsubara, J; Hirai, M:
Involvement of the iliac artery in Buerger's disease.
J Cardiovasc Surg (Torino) 19: 69-76
- 66 Shionoya, S; Matsubara, J; Kamiya, K:
Fortschreiten des Verschlussprozesses bei Thrombangiitis obliterans.
Vasa 6: 249-254 (1977)
- 67 Shionoya, S; Ohta, T; Nishikimi, N:
Klinik der Thrombangiitis.
Heidrich H (Hrsg) Trombangiitis obliterans, Morbus Winiwarter-Buerger. Thieme,
Stuttgart, 42-45 (1988).
- 68 Spence, VA; McCollum, PT; McGregor, IW:
The effect of transcutaneous electrode on the variability of dermal oxygen
changes
Clin Phys Physiol Meas 6:139-45 (1985)
- 69 Spincemaille, GH; Klomp, HM; Steyerberg, EW; Habbema, JD:
Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: Results of a
randomised controlled multicenter study on the effect of spinal cord stimulation
Eur J Pain 4:173-184 (2000)
- 70 Tallis, RC; Illis, LS; Sedgwick, EM; Hardwidge, C; Garfield, JS:
Spinal cord stimulation in peripheral vascular disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 46: 478-484 (1983).

- 71 Ubbink, DT; Spincemaille, GH; Prins, MH:
Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischaemia: the Dutch multicenter randomized controlled trial
J Vasc Surg 30:370-1 (1999)
- 72 Ubbink DT; Vermeulen H; Spincemaille GHJJ; Prins MH:
Systematic review and meta-analysis of controlled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischemia.
Br J Surg 2004;91:948-55.
- 73 Wyss, CR ; Matsen III, FA ; King, RV :
Dependence of transcutaneous oxygen tension on local arteriovenous pressure gradient in normal subjects
Clin Sci 60:499-506 (1981)
- 74 Yakhnitsa, V; Linderoth B; Meyerson, BA:
Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy.
Pain 79: 223-233 (1999)

Vorabveröffentlichung von Ergebnissen der Doktorarbeit:

Konstantinos P. Donas, Stefan Schulte, Kyriakos Ktenidis, Svante Horsch.

The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger`s disease.

Journal of Vascular Surgery 2005;41(5):830-6.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Konstantinos Donas
Geboren am: 25.05.1977 in Athen, Griechenland
Wohnhaft in: Hohenzollernring 68, 48145 Münster, Deutschland
Staatsangehörigkeit: Griechisch und Österreichisch

Schulbildung

1983-1989 Grundschole: Deutsch-griechische Schule- Erasmeios.
1989-1992 Gymnasium: Deutsch-griechische Schule- Erasmeios.
1992-1995 Gymnasium: Marasleion Akademie, Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife.

Studium

10/1996-10/2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Wien.

Berufstätigkeit

5/2003-6/2006 Assistenzarzt, Abteilung für Chirurgie, Krankenhaus Porz am Rhein, Chefarzt: Prof. Dr. med. S. Horsch
7/2006- 12/2006 Wiss. Mitarbeiter, Klinik für Herz- & Thoraxchirurgie, Allgemeines Krankenhaus Wien, Universität Wien. Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. E. Wollner
1/2007- 9/2007 Assistenzarzt, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Division Gefässchirurgie Universitätsspital Zürich. Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. M. Lachat.
seit 1.10.2007 Assistenzarzt, Klinik für Gefässchirurgie, St. Franziskus Hospital und Uniklinikum Münster. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Torsello

Köln, den 26.3.09

Konstantinos Donas

