

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan



und der Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Chefarzt: Prof. Dr. med. M.Plauth

**Die kritische Extremitätenischämie bei Patienten mit dialysepflichtiger
Niereninsuffizienz – klinischer Verlauf und Therapieergebnisse**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christiane Meyer
geb. am 03.02.1968 in Dessau

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Podhaisky, Halle
2. Prof. Dr. med. G. Pöhlmann, Jena

Verteidigungsdatum: 18.12.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000012901

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012901>]

Kurzreferat

Dialysepatienten sind häufig von einer schweren, die Extremitäten bedrohenden arteriellen Verschlusskrankheit betroffen. In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden der klinische Verlauf und die Therapie bei dialysepflichtigen Patienten mit kritischer Extremitätenischämie analysiert. Es erfolgte die Bewertung von Einflussfaktoren der Amputation und des Überlebens. In die Auswertung wurden 113 Patienten, die von Januar 2000 bis Januar 2006 im Gefäßzentrum des Städtischen Klinikums Dessau behandelt worden waren, eingeschlossen. Die Verlaufsbeobachtung erstreckte sich über ein Jahr nach Manifestation der Erkrankung. In der Dialysepopulation erwies sich die kritische Extremitätenischämie als Erkrankung des höheren Lebensalters mit Bevorzugung des männlichen Geschlechtes. 81% der Patienten waren Diabetiker. Die KHK mit resultierender Herzinsuffizienz dominierte unter den kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Bei über der Hälfte der untersuchten Patienten war die kritische Extremitätenischämie Erstmanifestation einer PAVK und trat innerhalb des ersten Jahres nach Dialysebeginn auf. Die Gefäßläsionen waren in der Regel komplex, extrem kalzifiziert und reichten bis in die Peripherie der Unterschenkelarterien hinein. 70% der Extremitäten wurden revaskularisiert, mehrheitlich durch Angioplastie, 30% konnten keiner Gefäßrekonstruktion zugeführt werden. 56% der Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, 17% überlebten mit ein- oder beidseitiger Amputation, 27% überlebten amputationsfrei. Der Unterschenkelausstrom beeinflusste entscheidend die Amputationsrate, die bei Revaskularisation und Nichtrevaskularisation mit 39,7% vs. 34% etwa gleich hoch war. Eine Majoramputation verschlechterte die Prognose der Patienten nicht, auch dann nicht, wenn zuvor eine frustrane Revaskularisation erfolgte. Gleichrangig neben kardialen Ereignissen war die Sepsis Haupttodesursache im untersuchten Patientenkollektiv. Dies unterstreicht, dass die PAVK im Stadium der kritischen Extremitätenischämie über das Maß einer Markererkrankung hinausgehend zur eigenständigen Todesursache wird. Bereits in frühen Stadien kommt dem Einsatz progressionshemmender Maßnahmen eine große Bedeutung zu.

Meyer, Christiane: Die kritische Extremitätenischämie bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz – klinischer Verlauf und Therapieergebnisse. Halle, Univ., Med. Fak., Diss. , 76 Seiten, 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Ursachen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei urämischen Patienten	5
1.2	Pathophysiologie vaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz	8
1.3	Häufigkeit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit dialysepflichtiger Patienten	9
1.4	Prognostische Bedeutung der PAVK bei Urämie	10
1.5	Therapieprinzipien	11
2	Zielstellung der eigenen Untersuchung	13
3	Patienten und Methoden	14
4	Ergebnisse	20
4.1	Charakterisierung des Krankengutes	20
4.2	Angiologische Therapie	27
4.3	Allgemeininternistische und chirurgische Therapie	32
4.4	Hospitalisierung	34
4.5	Therapieergebnisse	35
4.6	Einflussfaktoren der Amputationsrate	37
4.7	Einflussfaktoren der Mortalität	42
5	Diskussion der Untersuchungsergebnisse	47
5.1	Die kritische Extremitätenischämie bei Dialysepatienten	47
5.2	Zur Bedeutung des Diabetes mellitus	47
5.3	Häufigkeit und Einfluss kardiovaskulärer Komorbidität auf die Outcome-Parameter Amputation und Tod	48
5.4	Problematik der asymptomatischen PAVK	49
5.5	Der Knöchel-Arm-Dopplerindex (ABI) bei dialysepflichtigen Patienten	50
5.6	Angiographische Befunde und angiologische Therapiestrategie	51
5.7	Das Outcome revaskularisierter und nicht revaskularisierter Extremitäten	54
5.8	Revaskularisation und Amputation in Beziehung zur Mortalität	56
5.9	Todesursachen	57

6	Zusammenfassung	58
	Literaturverzeichnis	59
	Lebenslauf	73
	Selbständigkeitserklärung	74
	Danksagung	75
	Thesen	76

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle Brachial Index - Knöchel-Arm-Dopplerindex
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
AGE	„Advanced glycation end-products“
A. fem. sup.	Arteria femoralis superficialis
A. pop.	Arteria poplitea
BMI	Body Mass Index
BM-MNC	bone marrow derived-mononuclear cells - mononukleäre Knochenmarkzellen
CaP-Produkt	Kalzium-Phosphat-Produkt
CLI	critical limb ischemia - kritische Extremitätenischämie
CT	Computertomographie
CRP	C- reaktives Protein
CVI	zerebrovaskuläre Insuffizienz
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
HD	Hämodialyse
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration
HI	Herzinsuffizienz
KHK	koronare Herzerkrankung
iPTH	intaktes Parathormon
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Peritonealdialyse
PFTE	Polytetrafluorethylen
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
TcpO2	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TIA	transitorische ischämische Attacke
TEA	Thrombendarteriektomie

1 Einleitung

1.1 Ursachen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei chronischer Niereninsuffizienz

In 95% der Fälle wird die PAVK durch atherosklerotische Gefäßwandveränderungen verursacht. In der Allgemeinbevölkerung sind hohes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas und Nikotinabusus als Risikofaktoren für das Auftreten atherosklerotischer Erkrankungen identifiziert worden (1,2). Auch eine Hyperhomozysteinämie führt zu einer Risikosteigerung, an einer PAVK zu erkranken (3). Nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Rasse konnten Longenecker et al. (4) zeigen, dass einige traditionelle Risikofaktoren bei inzidenten Dialysepatienten häufiger vorkommen als in der Normalpopulation.

Interessant ist allerdings die Beobachtung, dass für einige dieser Risikofaktoren hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität eine „Reverse Epidemiologie“ bei Dialysepatienten beschrieben wird. Dieser Terminus wird verwendet, wenn Assoziationsstudien bei Nierenkranken genau das Gegenteil zu Studien in der Allgemeinbevölkerung ergeben. Beispiele dafür sind die inverse Beziehung zwischen Mortalität und hohem Body Mass-Index (5), hohem Cholesterin (6) oder hohem Homozystein (7). Für die Entstehung atherosklerotischer Erkrankungen bleiben diese Risikofaktoren jedoch auch in der Dialysepopulation eminent.

Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder nephrotisches Syndrom bedingen zum einen einen atherogenen Status, sind aber auch Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz, so dass es bei diesen Patienten zu einem Zusammentreffen von Risikofaktoren und Niereninsuffizienz, hervorgerufen durch die Grunderkrankung, kommt.

Unabhängig von der renalen Grunderkrankung geht die Urämie mit einer Dyslipidämie (8) und einer Hyperhomozysteinämie (9) einher, letzteres durch die verminderte renale Clearance. Die chronische Wasser- und Natriumüberladung führt zur Entwicklung eines arteriellen Hypertonus. Durch den Ausfall der Nierenfunktion kommt es zum gehäuften Auftreten atherogener Risikofaktoren.

Rolle der nicht klassischen Risikofaktoren bei der Entstehung der Atherosklerose

Neben den klassischen resultieren aus der Niereninsuffizienz so genannte nicht klassische Risikofaktoren, die das Gefäßrisiko dieser Patienten potenzieren:

- hohes Kalzium-Phosphat-Produkt
- sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Defizienz kalziumregulierender Faktoren

- chronische Mikroinflammation
- Akkumulation von asymmetrischen Dimethylarginin
- erhöhte Spiegel von „advanced glycation end products“

Sie sind zum Teil urämie- und zum Teil dialyseinduziert.

Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, sekundärer HPT und Defizienz kalzium-regulierender Proteine

Urämieinduziert ist die komplexe Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels. Calcitriolmangel führt zu Hypokalziämie durch Abnahme der 1- α -Hydroxylase. 1- α -Hydroxylasedefizienz, Hypokalziämie und renale Phosphatretention stimulieren die Bildung und Freisetzung von Parathormon in der Parathyroidea. Der therapeutische Einsatz von aktiven Vitamin D-Metaboliten, kalziumhaltigen Phosphatbindern und/oder die Kalziumkonzentration im Dialysat führen zur Normalisierung des Kalziumspiegels, induzieren aber auch Hyperkalziämien. Problematischer ist die Beeinflussung der renalen Phosphatretention. Diese beiden Mechanismen führen dazu, dass bei Urämikern das Löslichkeitsprodukt aus Kalzium und Phosphat im extrazellulären Milieu häufig überschritten wird. Hohes Kalzium-Phosphat-Produkt und der sekundäre Hyperparathyreoidismus korrelieren mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (10).

In jüngster Zeit sind durch transgene Tierexperimente zahlreiche biologisch wirksame Verkalkungsinhibitoren identifiziert worden, die auch bei Überschreiten des Kalzium-Phosphat-Produktes noch eine Präzipitation und damit extraossäre Verkalkungen verhindern können (11,12). Für Gefäß- und Weichteilverkalkungen urämischer Patienten sind am ehesten Dysregulationen von Fetuin A, Matrix Gla Protein (MPG) und Pyrophosphaten von Belang (13). Weiterhin konnten Jono et al. (14) zeigen, dass in vitro die Exposition glatter Gefäßmuskeln gegenüber hohen Phosphatkonzentrationen zu einem phänotypischen „Switch“ in osteoblastenähnliche Zellen führt und damit zu einem knochenähnlichen Umbau der Gefäßwand. Vor diesem Hintergrund ist die ausgeprägte Verkalkungstendenz von Gefäßwandläsionen bei urämischen Patienten gut erklärbar. Die Entwicklung kalziumfreier Phosphatbinder, wie Sevelamer und Lanthancarboxylat, haben zu Fortschritten in der Behandlung der renalen Phosphatretention geführt. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz des nicht resorbierbaren Hydrogels Sevelamer die Progression der Kalzifizierung reduziert (15).

Chronische Mikroinflammation

Gegenstand intensiver Forschungen ist der Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Inflammation. Eine epidemiologische Beziehung ist sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für Patienten mit chronischer Nierenkrankheit gut dokumentiert. In zahlreichen Arbeiten ist belegt worden, dass das überwiegend hepatisch produzierte C-reaktive Protein ein solider prädiktiver Marker der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität von Hämodialysepatienten ist (16,17). Das erhöhte CRP bei Dialysepatienten kann allein durch die Bioinkompatibilität des Nierenersatzverfahrens (Kontakt des Blutes mit Schlauchsystem und Dialysemembran, Einschwemmung von Bakterien und Pyrogenen über das Dialysat) generiert werden (18). Diskutiert werden darüber hinaus endogene, dialyseunabhängige Mechanismen, die bereits vor Beginn der Nierenersatztherapie zu einer Erhöhung des CRP als Ausdruck einer chronischen Inflammation führen(19). Dabei ist CRP nicht nur ein Marker der Atherosklerose, sondern spielt auch eine kausale Rolle. Es aktiviert das Komplementsystem, induziert die Expression von Tissue-Faktor sowie von Adhäsionsmolekülen und bindet an enzymatisch abgebaute LDL-Partikel (20,21).

Auf zellulärer Ebene ist die proinflammatorische Situation des Urämikers gekennzeichnet durch eine monozytäre Überaktivierung (22). Monozyten sind neben Makrophagen pathomorphologisch wichtige Komponenten der cholesterinreichen Plaque in der Gefäßwand.

Asymmetrisches Dimethylarginin

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der NO-Synthase, die die Bildung von Stickstoffmonoxid aus L-Arginin unter anderem in Endothelzellen katalysiert (23). NO ist wichtig für die Aufrechterhaltung des vaskulären Tonus, hemmt darüber hinaus die Thrombozytenaggregation, die Proliferation glatter Muskelzellen und die Adhäsion von Monozyten und Leukozyten am Gefäßendothel (24). NO wird als „endogenes antiarteriosklerotisches Molekül“ bezeichnet (25). Die Inhibition seiner Produktion führt zur endothelialen Dysfunktion, welche als frühes Stadium der Atherosklerose angesehen wird.

ADMA akkumuliert bei chronischer Niereninsuffizienz, was vermutlich nur partiell auf die verminderte renale Clearance zurückzuführen ist. ADMA degradierende Enzyme sind in renalen Endothel- und Tubuluszellen lokalisiert. Der Untergang des renalen Interstitiums könnte eine weitere Ursache für die Erhöhung der ADMA-Spiegel bei Nierenkranken sein, zumal diese Erhöhung bereits bei Patienten mit strukturellen Nierenerkrankungen gefunden wird, ohne dass die GFR bereits eingeschränkt ist (26).

Das Ausmaß der ADMA Blutspiegelerhöhung korreliert mit dem Ausmaß der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (27, 28, 29). Bei niereninsuffizienten Patienten sind erhöhte ADMA-Spiegel der zweithöchste Prädiktor der Gesamtmortalität nach dem Alter (30).

„Advanced glycation end products“

„Advanced glycation end products“ (AGE) resultieren aus einer nicht enzymatischen Glykosylierung von Makromolekülen, wie Proteinen, Phospholipiden und Nukleinsäuren, was zu einem veränderten biologischen Verhalten derer führt.

Effekte auf Gefäßendothelzellen vermitteln die AGEs durch Bindung an Rezeptoren (RAGE). Über den Transkriptionsfaktor NFκB wird die Genexpression von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen hochreguliert (31). Dadurch werden wesentliche Funktionen des Gefäßendothels beeinträchtigt. Die Permeabilität erhöht sich mit verstärktem Transit von Makromolekülen; Monozyten und Makrophagen adherieren und werden aktiviert. Durch Reduktion der Expression von Thrombomodulin bei gleichzeitiger Induktion der Expression von „tissue factor“ entsteht eine eher prokoagulatorische Oberfläche (32).

Hinweise auf die Rolle der AGEs für die Entwicklung der Atherosklerose lieferten Untersuchungen an der Apolipoprotein-E-defizienten Maus. Die beschleunigte Atherosklerose konnte unterdrückt werden, wenn als kompetitiver Hemmer die extrazelluläre Domäne des AGE-Rezeptors injiziert wurde. Der lösliche Rezeptor kompetitierte mit dem zellgebundenen Rezeptor um AGE, was die Atheroskleroseentwicklung dieser Tiere bremste (33).

Immunhistochemische Analysen von atherosklerotischen Plaques mit monoklonalen Anti-AGE-Antikörpern zeigten sowohl diffuse extrazelluläre als auch dichte intrazelluläre AGE-Ablagerungen in Makrophagen und glatten Muskelzellen. Dabei korrelierte die AGE-Konzentration mit dem Schweregrad der atherosklerotischen Läsionen (32).

Aus der renalen Elimination von AGEs resultiert deren Konzentrationserhöhung bei Urämikern in Korrelation mit der Einschränkung der GFR (34).

Ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen erhöhten AGEs und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität konnte kürzlich bei nichtdiabetischen Frauen nachgewiesen werden (35).

1.2 Pathophysiologie vaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Strukturelle Gefäßveränderungen beim niereninsuffizienten Patienten unterscheiden sich zum Teil deutlich von denen Nierengesunder. Formal wird in zwei differente Entitäten unter-

teilt: die Arteriosklerose und die Atherosklerose (36). Histologisches Korrelat der Atherosklerose ist eine Intimahyperplasie, die in fortgeschrittenen Stadien mit einer Plaquebildung einhergeht. Die Lumenverlegung führt zu ischämischen Veränderungen im poststenotischen Stromgebiet. Häufigkeit und Schwere der Kalzifikation intimaler Plaques sind beim urämischen Patienten wesentlich ausgeprägter (37). Die primäre Altersabhängigkeit solcher Läsionen gilt hier nicht; bereits junge Erwachsene mit seit Kindheit bestehender chronischer Niereninsuffizienz weisen schwere atherosklerotische Gefäßveränderungen auf (38).

Die Arteriosklerose hingegen ist eine Erkrankung der Gefäßmedia mit hypertrophiebedingter Zunahme der Mediadicke und Mediaverkalkung. Letztere ist nicht das Ergebnis passiver Kalzium-Phosphat-Ablagerungen, sondern vielmehr die Folge osteogener Differenzierung von Gefäßmuskelzellen, erkennbar an einer vermehrten Expression von Osteopontin, Osteonectin und BMP (bone morphogenetic protein) (39). Pathophysiologisch führen diese Veränderungen zum Verlust der arteriellen Compliance, in deren Folge es zu einer mechanischen Überlastung vor allem des Herzens und einem Verlust der Autoregulationsfähigkeit z.B. der zerebralen Perfusion kommt.

Autopsiedaten konnten am Beispiel der Herzkranzgefäße zeigen, dass die Koronargefäßveränderungen im nierengesunden Kollektiv ausschließlich intimal lokalisiert sind, während bei Dialysepatienten zusätzlich eine Verdickung der Media mit ausgeprägten Kalzifikationen zu beobachten ist (37). Vaskuläre Veränderungen betreffen bei Urämie sowohl die Intima, als auch die Media und sind von einem hohen Kalzifikationsgrad gekennzeichnet.

1.3 Häufigkeit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit dialysepflichtiger Patienten

In der Literatur variieren die Angaben zur Prävalenz der PAVK in Abhängigkeit von der eingesetzten diagnostischen Methode. Untersuchungen mit nichtinvasiven Techniken zeigen, dass eine asymptomatische PAVK drei Mal häufiger ist als eine symptomatische.

An 6880 unselektionierten Patienten im Alter ≥ 65 Jahren deckte die getABI-Studie unter Zugrundelegung eines Knöchel-Arm-Index $\leq 0,9$ eine Prävalenz von 18% auf (40). Die Prävalenz der symptomatischen PAVK in der Allgemeinbevölkerung beträgt für Männer und Frauen im Alter von 55-74 Jahren 4,5%.

Daten für die Population der dialysepflichtigen Patienten sind aus der DOPPS-Studie (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) verfügbar. Bei einem Viertel aller Dialysepatienten ist die Diagnose PAVK gestellt worden (41).

Bereits seit Jahren wird eine stete Zunahme der PAVK bei Urämikern beobachtet. In einer Kohorte inzidenter Dialysepatienten verdoppelte sich der Anteil der PAVK Patienten inner-

halb von 10 Jahren (42). Durch Zunahme dialysepflichtiger sowie älterer und diabetischer Patienten in dieser Population ist mit einer weiteren Zunahme dialysepflichtiger PAVK-Patienten zu rechnen (43). Dieser Patienten Klientel wird in Zukunft eine immer größere gesundheitsökonomische Bedeutung zukommen.

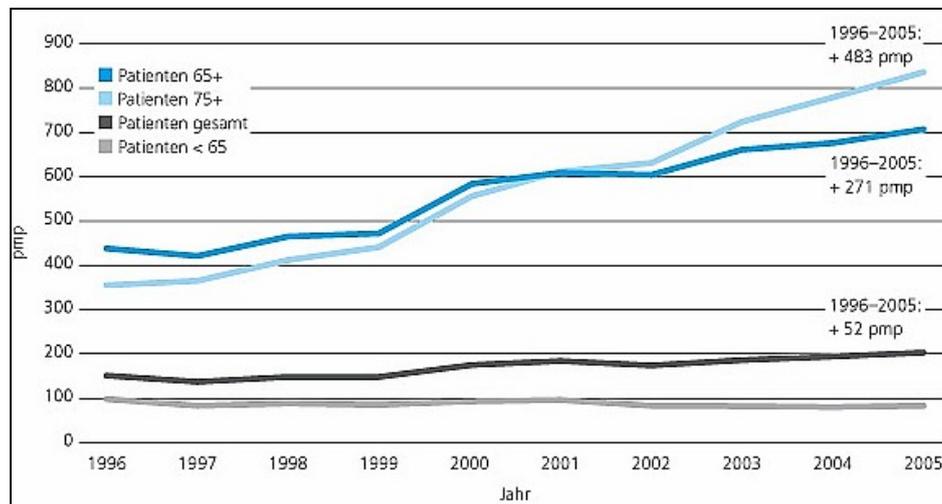


Abb. 1

Dialysepflichtige Patienten pro Millionen Einwohner nach Altersklassen (Prävalenz) 1996-2005 (43)

1.4 Prognostische Bedeutung der PAVK bei Urämie

Die PAVK gilt als Markererkrankung für eine generalisierte Atherosklerose. Zahlreiche Untersuchungen, u.a. die CAPRIE-Studie als auch die getABI-Studie zeigten, dass bei vielen Patienten bei Vorliegen einer PAVK in weiteren zwei oder drei Gefäßarealen atherosklerotische Veränderungen bestehen (44,45).

Die 3-Jahresmortalität bei erniedrigtem Knöchel-Arm-Index liegt bei 10,9% in der Allgemeinbevölkerung und reflektiert eine hohe kardiovaskuläre Mortalität. Es besteht eine Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung (46).

Extrapoliert man diese Erkenntnisse aus der Normalbevölkerung auf terminal Niereninsuffiziente, ist bei Vorliegen einer schwersten PAVK eine hohe kardiovaskuläre Mortalität zu erwarten.

In einer Untersuchung von Koch und Mitarbeitern (47) an 322 inzidenten Dialysepatienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren hatten Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie eine 5-Jahresüberlebensrate von nur 10%, unabhängig davon, ob zusätzlich ein Diabe-

tes oder eine KHK vorlagen. Sie war damit schlechter als bei Patienten mit alleiniger KHK (5-Jahresüberlebensrate 50%). Die verstorbenen Patienten mit kritischer Extremitätenischämie waren überwiegend ältere diabetische Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung. Sie starben jedoch nicht an den Folgen der KHK, wie Herzinfarkt, plötzlicher Herztod oder Herzinsuffizienz, sondern an Infektion, Sepsis und Multiorganversagen. Auch in der Untersuchung von Jaar et al. (48) stellte die PAVK einen unabhängigen Risikofaktor für Sepsis und dadurch bedingten Tod bei dialysepflichtigen diabetischen Patienten dar. Dies weist darauf hin, dass die Bedeutung der PAVK urämischer Patienten zumindest bei kritischer Extremitätenischämie über das Maß einer Markererkrankung hinausgeht. Sie wird zur eigenständigen Ursache für den Tod dieser Patienten.

1.5 Therapieprinzipien

In der täglichen klinischen Praxis zeigt sich, dass niereninsuffiziente PAVK-Patienten in aller Regel mit weit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung vorstellig werden. Die Gefäßläsionen sind oft komplex, extrem kalzifiziert und reichen bis in die Peripherie der Unterschenkelarterien hinein.

Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie umfassen gefäßrekonstruktive Maßnahmen die Bypassanlage, Endarteriektomie sowie endovaskuläre Eingriffe (Angioplastie mit und ohne Stenteinlage, Thrombektomie und Lyse). Adjuvant, bei Scheitern oder fehlender Möglichkeit zur invasiven Therapie hat Alprostadil eine Zulassung zur Behandlung der kritischen Extremitätenischämie.

Im TASC-Dokument, dem transatlantischen Consensusdokument, wurden von den gefäßchirurgischen und angiologischen Fachgesellschaften Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der PAVK formuliert. Der PAVK des niereninsuffizienten Patienten wird nur wenig Beachtung geschenkt (49). Gefäßrekonstruktive operative Maßnahmen führen hinsichtlich Offenheitsrate, Extremitätenerhalt und Mortalität bei dialysepflichtigen PAVK-Patienten zu schlechteren Ergebnissen (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56).

In einer Fall-Kontrollstudie von Reddan et al. (57) mussten nach 1,2 Jahren bei Urämikern 50% der revaskularisierten Extremitäten majoramputiert werden, bei Nicht-Urämikern nach 5,6 Jahren. Das mediane Patientenüberleben lag nach Bypass-Versorgung bei 1,7 Jahren bei Urämikern im Vergleich zu 5,1 Jahren bei Nicht-Urämikern.

Ähnliche Ergebnisse stellen sich nach infrapoplitealer Angioplastie dar: Majoramputationen bei 43,7% (58). Primär sind die Angioplastien in 97% der Fälle technisch erfolgreich, führen aber nur in 50% zu einer hämodynamischen Verbesserung, gemessen am postinterventionellen Anstieg des Knöchel-Arm-Index (59).

Für Alprostadil liegt nach den Kriterien der Europäischen Arzneimittelbehörde CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis vor. Insbesondere fehlen Langzeitdaten zur Frage der Reduktion von Amputationsraten bereits für die Normalbevölkerung. Systematische Untersuchungen zur Wirksamkeit bei urämischen Patienten gibt es nicht.

Die genannten Maßnahmen zielen auf eine Verbesserung der Durchblutungssituation, um die Extremität zu erhalten. Nicht unerwähnt bleiben dürfen Maßnahmen der Lokalbehandlung, eine systemische Antibiose und die Analgesie.

2 Zielstellung der eigenen Untersuchung

In der vorliegenden Studie sollte der klinische Verlauf dialysepflichtiger Patienten mit chronischer kritischer Extremitätenischämie vom Auftreten der ersten Läsion (Ulcus, Nekrose, Gangrän) bis ein Jahr danach dargestellt werden. Es sollte gezeigt werden, ob man mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen die Therapieziele, Sicherung des Patientenüberlebens und Extremitätenerhalt, erreicht.

Die Charakterisierung dialysepflichtiger Patienten mit kritischer Extremitätenischämie umfasste

- Alter
- Geschlechtsverteilung
- Anteil der Diabetiker
- Dialysedauer
- Begleiterkrankungen
- den angiologischen Status
- vorangegangene Revaskularisationsmaßnahmen (z.B. bei Stadium IIb nach Fontaine)
- Ernährungsstatus (Body-Mass-Index, Serumalbumin)
- arterioskleroserelevante Parameter des Knochenstoffwechsels

Als therapeutische Maßnahmen fanden Berücksichtigung

- lokale Therapie (Nekrektomie, Minoramputation)
- konservative Maßnahmen (Antibiose, Alprostadil, Analgetika)
- Revaskularisierende Behandlungen (Bypass, Thrombendarteriektomie, Lyse, Angioplastie)

Erfasst wurden die Hospitalisierungen der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die Behandlungsergebnisse, ein Jahr nach Auftreten der kritischen Extremitätenischämie, gemessen am Patientenüberleben und Extremitätenerhalt, waren zu analysieren und zu bewerten. Es sollten prognostisch relevante Einflussfaktoren hinsichtlich des Amputationsrisikos und der Mortalität am eigenen Krankengut identifiziert werden.

Darüber hinaus war beabsichtigt, Todesursachen bei CLI-Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz darzustellen.

3 Patienten und Methoden

In unsere klinische Studie wurden dialysepflichtige Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie eingeschlossen, die in den Jahren 2000-2006 aus den beiden ambulanten Dialyseeinrichtungen der Stadt Dessau, der KfH Dialyse (Leiterin Frau Dr. med. C. Striebing) und der Nephrologischen Praxis Dr. med. R. Rösch/Dipl. med. S. Theunert, rekrutiert werden konnten. Die stationäre angiologische Behandlung erfolgte im Gefäßzentrum des Städtischen Klinikums Dessau. Die Verlaufsbeobachtung erstreckte sich über ein Jahr, beginnend zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer kritischen Extremitätenischämie.

Bei der Möglichkeit der uni- oder bilateralen Erkrankung der Patienten ergaben sich vier unterschiedliche Situationen.

1. |-----|

Patient erkrankt unilateral und wird 1 Jahr beobachtet.

2. |-----|

|-----|

Patient erkrankt simultan bilateral und wird 1 Jahr beobachtet.

3. |-----|

|-----|

Patient erkrankt sequentiell bilateral, wobei der Erkrankungsbeginn der zweiten Extremität innerhalb des Beobachtungszeitraumes der ersten Extremität liegt. Für die Beurteilung systemischer Einflussfaktoren auf die Mortalität der Patienten wurde der Status zum Erkrankungsbeginn der ersten Extremität zugrunde gelegt. Zur Beurteilung systemischer Einflussfaktoren auf die Amputation wurden für die zweite, später erkrankte Extremität aktuelle Daten erhoben.

4. |-----|

|-----|

Patient erkrankt sequentiell bilateral, wobei der Erkrankungsbeginn der zweiten Extremität außerhalb des Beobachtungszeitraumes der ersten Extremität liegt. Diese Patienten werden zweimal über ein Jahr beobachtet und separat ausgewertet.

Als Einschlusskriterien galten:

- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Alter über 18 Jahre
- Männliches oder weibliches Geschlecht
- Chronisch kritische Ischämie einer oder beider unterer Extremitäten

Ausschlusskriterien waren:

- Thrombangiitis obliterans
- Vaskulitis
- Arterielle Embolien
- Akute kritische Extremitätenischämie
- Zystische Adventitiadegeneration
- Popliteales Entrapment
- Traumatisch bedingte Läsionen der unteren Extremitäten
- Neuropathische Ulzerationen
- Venöse Ulzerationen
- Maligne Begleiterkrankung mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr

Diagnosestellung

Nach TASC-Kriterien beruhte die Diagnose der kritischen Extremitätenischämie auf folgenden Untersuchungsergebnissen (49):

- Ischämisch bedingter Ruheschmerz
und/oder
- Unterbrechung der Hautkontinuität durch Ulzeration oder Gangrän
- Nachweis stenosierender oder okkludierender Gefäßveränderungen in der direktionalen Dopplersonographie und farbkodierten Duplexsonographie
- Systolischer Knöchelarteriendruck ≤ 50 mmHg, Zehenarteriendruck ≤ 30 mmHg bei fehlender Mediasklerose

Erfassung der Daten zur Charakterisierung des Krankengutes

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden mittels eines standardisierten Erhebungsbogens Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht erfasst. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde nach folgender Formel berechnet (60):

$BMI = \text{Körpergewicht (kg)} : \text{Quadrat der Körpergröße (m}^2\text{)}$. Lag bereits eine Amputation aus der Vor-Dialyse-Ära vor, wurde zur Berechnung des BMI das theoretische Körpergewicht bestimmt:

Theoretisches Gewicht = $\text{Gewicht} \times 100 : 100 - \text{Summe der Korrekturwerte}$. Hierfür wurden folgende Werte herangezogen: Fuß 1,8, Unterschenkel 5,3, Oberschenkel 11,6.

Die Zeitspanne zwischen Dialysebeginn und dem Auftreten der kritischen Extremitätenischämie wurde in Monaten bestimmt. Bei den Nierenersatzverfahren wurde in extrakorporale (HD, HDF, HF) und korporale (PD) Verfahren unterschieden.

Die Raucheranamnese galt sowohl bei aktivem als auch bei abstinemem Nikotinabusus als positiv.

Um die Frage zu klären, ob vor Eintreten der kritischen Extremitätenischämie eine arterielle Verschlusskrankheit bereits bekannt war, wurden alle verfügbaren ambulanten und stationären Krankenunterlagen hinsichtlich eines entsprechenden Diagnoseeintrags überprüft.

Neben dem Diabetes mellitus wurden kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, wie koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Insuffizienz erfasst.

Dabei wurden die nachfolgend genannten diagnostischen Kriterien zugrunde gelegt.

Koronare Herzerkrankung:

Angina pectoris, Myokardinfarkt, Koronarintervention, (PTCA, Bypass), koronarangiographischer Nachweis einer KHK, regionale Kinetikstörungen in der Echokardiographie

Herzinsuffizienz:

klinische Symptomatik und echokardiographischer Nachweis einer systolischen oder diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung

Zerebrovaskuläre Insuffizienz:

TIA, Apoplex, Karotisintervention, duplexsonographisch oder angiographischer Nachweis einer zerebralen Verschlusskrankheit, territoriale oder lakunäre Infarkte im CT oder MRT

Als mögliche, auf das Outcome der Patienten Einfluss nehmende Laborparameter wurden Kalzium, Phosphat, intaktes Parathormon und Albumin untersucht. Dabei wurde Kalzium und Phosphat prädialytisch nach langem dialysefreiem Intervall bestimmt und aus beiden Parametern das Kalzium-Phosphat-Produkt errechnet. Die Laboranalysen wurden im Labor Dr. Reising-Ackermann und Partner Leipzig vorgenommen.

Tab. 1 Normwerte der Laborparameter

Kalzium in mmol/l	2,15 – 2,55
Phosphat in mmol/l	0,87 – 1,45
iPTH in pmol/l	1,6 – 6,9
Albumin in g/dl	36,6 – 51,8

Beurteilung der Gefäßverhältnisse

Zur morphologischen Beurteilung der Gefäßveränderungen wurden bei allen Patienten die direktionale Doppler- und die Duplexsonographie eingesetzt.

Üblicherweise erfolgte bei chronisch kritischer Ischämie eine angiographische Darstellung in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie und Nuklearmedizin des Städtischen Klinikums Dessau (Chefarzt Prof. Dr. med. R. Kachel). Beurteilt wurden die Beckenachse, die Arteria femoralis superficialis und die Arteria poplitea hinsichtlich folgender Kategorien:

- keine Gefäßwandveränderungen
- nicht stenosierende Plaques
- stenosierende Plaques (Einengung des Gefäßlumens > 50 %)
- Gefäßokklusion

Für die Auswertung wurden keine und nicht stenosierende Gefäßveränderungen, sowie Stenosen und Verschlüsse zusammengefasst.

Da bei allen Patienten stenosierende und/oder okkludierende Veränderungen der Unterschenkelarterien nachweisbar waren, wurde im Bereich der Unterschenkeletage der Unterschenkelstrom quantifiziert, definiert als angiographischer Nachweis der Anzahl der originalen Unterschenkelarterien in Höhe des oberen Sprunggelenkspaltes.

Erfassung der Daten zur Charakterisierung des Behandlungsablaufes

Im standardisierten Erhebungsbogen wurden alle Maßnahmen, die zur Behandlung der kritischen Extremitätenischämie ergriffen worden sind, dokumentiert: Zeitpunkt, Anzahl, Art revascularisierender Eingriffe und deren Komplikationen, Dauer einer Alprostadil- und Antibiotikatherapie, Minor- und Majoramputationen. Unter dem Begriff Minoramputation wurden alle extremitätenerhaltenden Resektionen, d.h. alle Amputationen, die keiner Prothesenversorgung bedürfen, subsumiert. Als Majoramputation galt jegliche Amputation oberhalb des oberen Sprunggelenkes. Zur vollen Rehabilitation ist eine Prothesenversorgung unverzichtbar (61). Die Diskriminierung zwischen primärer und sekundärer Amputation wurde im Falle zuvor durchgeführter Revaskularisationen vorgenommen.

Von einer chronischen Analgesie wurde ausgegangen, wenn die Patienten wegen ischämisch bedingter Schmerzen länger als 14 Tage Schmerzmittel verordnet bekamen. Ebenfalls dokumentiert wurden die zur Behandlung notwendigen Hospitalisierungen und der Gewichtsverlauf der Patienten.

Zur Charakterisierung der systemischen Entzündungsreaktion vor einer erforderlichen Majoramputation wurden die Leukozyten in 1/ml (Normwert 4,4–11,3 1/ml) und das CRP in ng/ml (Normwert < 5 ng/ml) herangezogen. Die Bestimmungen erfolgten im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Städtischen Klinikums Dessau (Leiter: Dr. Ing. K. Langner).

Todesursachen

Starben die Patienten im Krankenhaus, wurde die Todesursache dem Totenschein entnommen. Es handelte sich mehrheitlich um klinisch festgestellte Todesursachen. Nur selten konnten die Ergebnisse von Autopsien herangezogen werden. Bei Patienten, die in der Häuslichkeit verstarben, wurde eine kardiale Todesursache angenommen.

Statistik

Die Datenaufbereitung erfolgte unter Nutzung des Statistikprogramms SPSS 15.0 für Windows.

In der deskriptiven Statistik (Parameter mit kontinuierlicher Verteilung) wurden bei vorliegender Normalverteilung Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum, bei Abweichung von der Normalverteilung Median sowie Minimum und Maximum zur Beschreibung herangezogen.

Abweichung von der Normalverteilung wurde bei $p < 0,1$ für den Kolmogoroff-Smirnow-Test angenommen.

Zur Untersuchung des Einflusses variabler Faktoren auf die Endpunkte Amputation und 1-Jahres-Mortalität, sowie 30-Tage-Mortalität nach Amputation wurden im Einzelnen folgende statistische Tests angewendet:

1. t-Test zum Mittelwertvergleich zweier unabhängiger Stichproben (kontinuierliche Variablen mit Normalverteilung)
2. U-Test von Mann und Whitney (kontinuierliche Variablen ohne Normalverteilung)
3. χ^2 -Test (kategoriale Variablen)
4. binäre logistische Regression für die multivariate Analyse

Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 zugrunde gelegt. Nullhypothesen waren jeweils fehlende Unterschiede der Verteilungen (t-Test, Mann-Whitneys U-Test) bzw. eine Gleichverteilung der absoluten Häufigkeiten (Kontingenztafeltests); Alternativhypothesen bestehende Unterschiede bzw. Ungleichverteilungen.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Krankengutes

Alters- und Geschlechtsverteilung, Raucherstatus und Nierenersatzverfahren

In die Auswertung gingen Daten von 113 Patienten ein, wobei für drei Patienten wegen des zeitlichen Abstandes des Erkrankungsbeginns beider Extremitäten von >12 Monaten separate Beurteilungen erfolgten. Die Anzahl der untersuchten Extremitäten betrug 171.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 71 Jahren (Minimum 39 Jahre, Maximum 91 Jahre). Die Altersstruktur der Patientengruppe ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Frauen waren bei Erkrankungsbeginn signifikant älter als Männer, Abbildung 3, (t-Test, $p=0,036$).

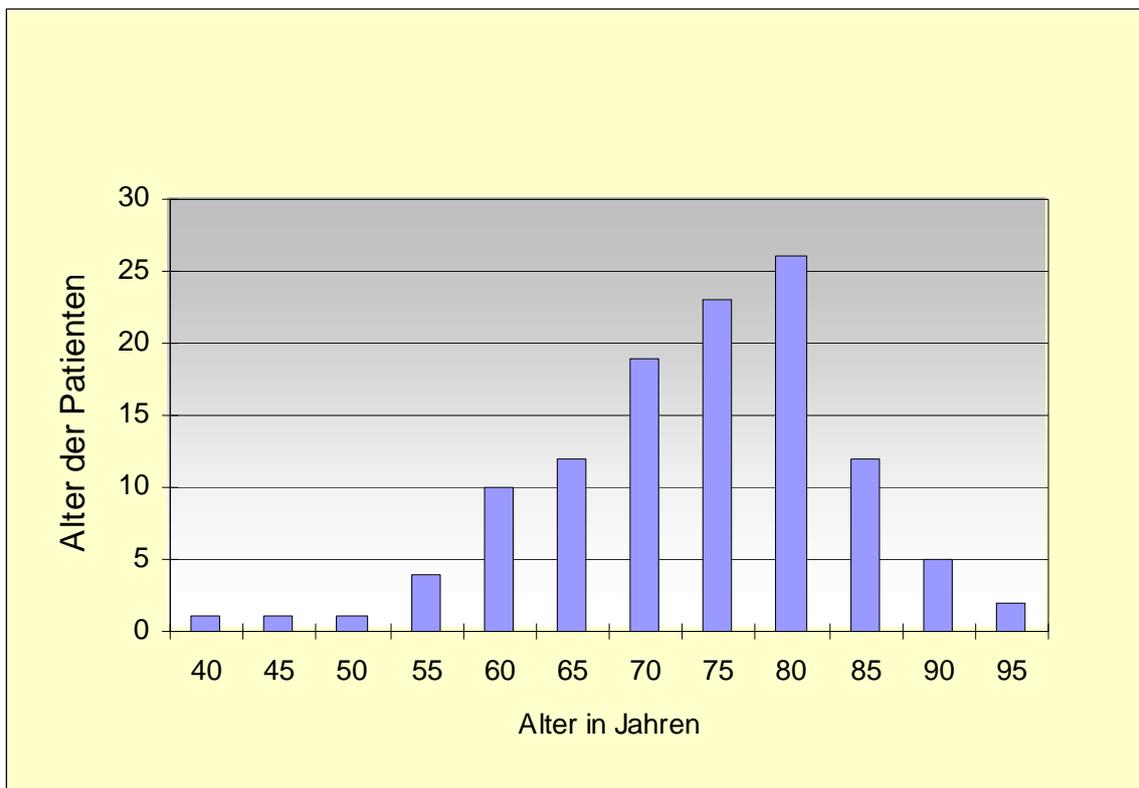


Abb. 2

Altersverteilung dialysepflichtiger Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (n=116)

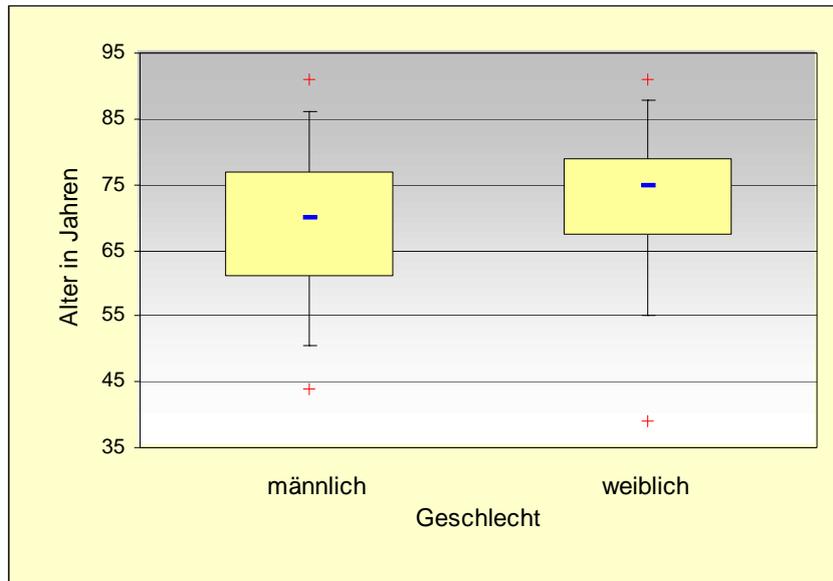


Abb. 3

Alters- und Geschlechtsverteilung bei PAVK in den Fontaine-Stadien III/IV bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

35% der untersuchten Patienten waren aktive oder abstinente Raucher, 57% Nichtraucher und bei 9 Patienten lagen keine Angaben zum Rauchverhalten vor.

Der überwiegende Anteil der Patienten wurde durch ein extrakorporales Nierenersatzverfahren behandelt, wobei hier die Hämodialysebehandlung vorherrschend war (Abbildung 4).

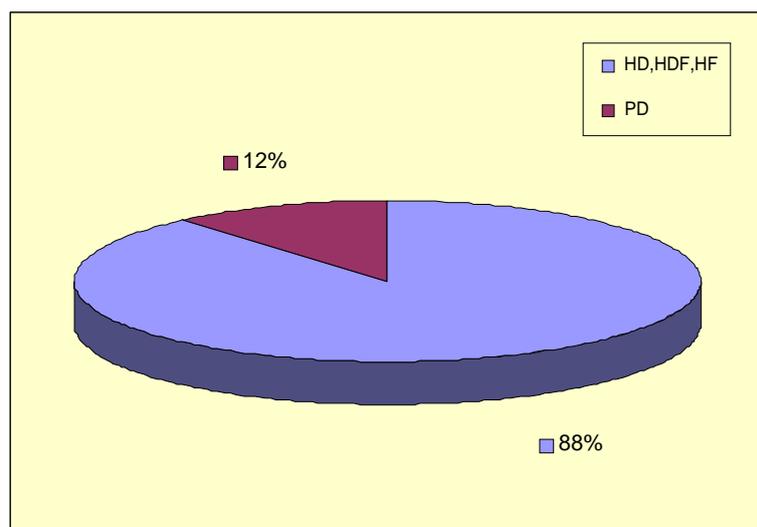


Abb. 4

Verteilung der durchgeführten Nierenersatzverfahren (n=116)

Ischämische Extremitäten

46 Patienten waren einseitig von der kritischen Ischämie betroffen, 31 simultan und 36 Patienten sequentiell an beiden Extremitäten erkrankt. Bei drei Patienten mit sequentiellem Befall manifestierte sich die CLI an der zweiten Extremität erst nach mehr als 12 Monaten.

Komorbidität

81% der untersuchten Patienten litten an einem Diabetes mellitus.

Bei der kardiovaskulären Komorbidität dominierten die Herzinsuffizienz und die koronare Herzerkrankung. Eine Herzinsuffizienz ohne Vorliegen einer KHK war auf dilatative und hypertensive Kardiomyopathien oder auf Klappenervitien, insbesondere einer Aortenklappenstenose, zurückzuführen.

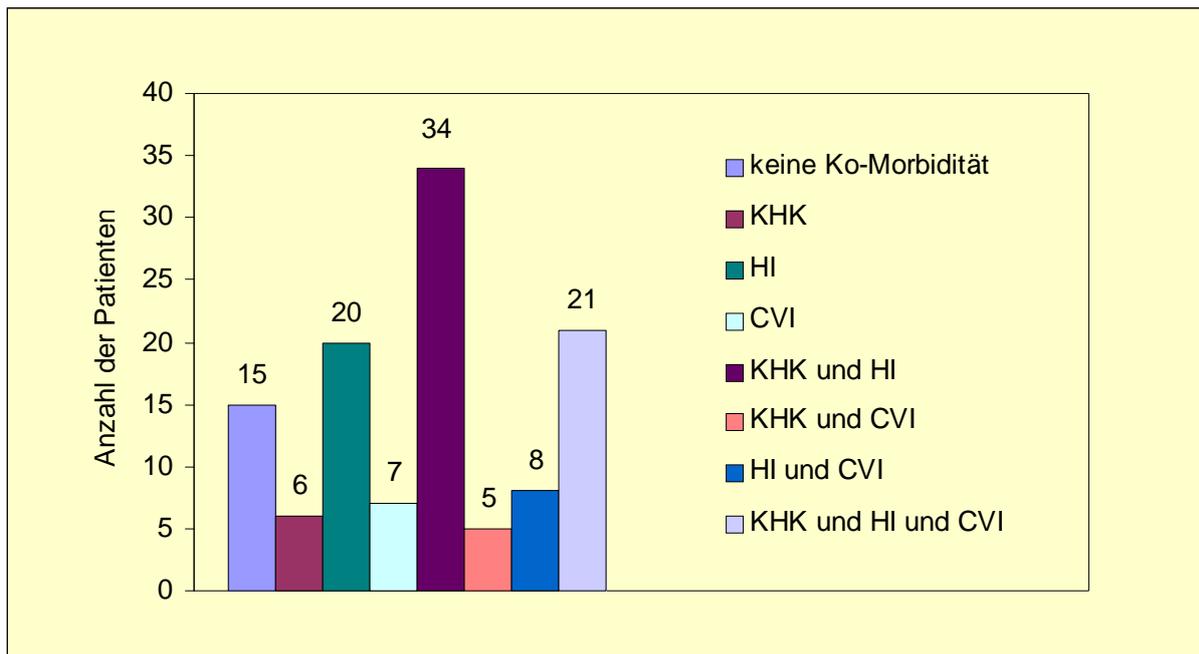
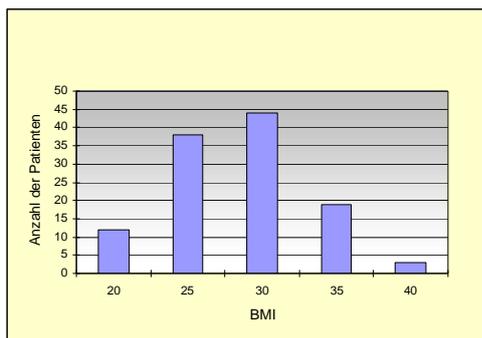


Abb. 5

Häufigkeit der kardiovaskulären Komorbidität bei dialysepflichtigen PAVK-Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (n=116)

Ernährungsstatus

Gemessen am BMI war der Großteil der Patienten in einem guten Ernährungszustand (Abbildung 6). Lediglich 12 (10%) Patienten hatten einen BMI kleiner 20 kg/m² und sind damit als untergewichtig einzustufen. 51 Patienten (44%) wiesen einen BMI größer 25 kg/m² auf, welcher sie als übergewichtig klassifiziert (60).

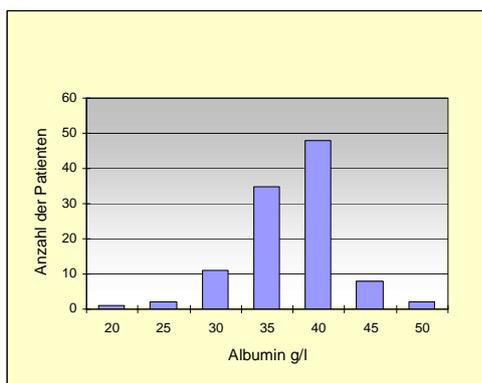


BMI in kg / m ²	
Mittelwert	26
Standardabweichung	4,36
Minimum	18
Maximum	38

Abb. 6

Verteilung des Body-Mass-Index bei niereninsuffizienten Patienten mit CLI

In den amerikanischen Leitlinien zur Behandlung dialysepflichtiger Patienten (62) wird ein Serumalbumin ≥ 40 g/l gefordert. Nur 9% der CLI-Patienten erreichten diesen Zielspiegel. Die folgende Abbildung und Tabelle geben detailliert Auskunft.



Albumin in g/l	
Mittelwert	34,3
Standardabweichung	4,75
Minimum	16,8
Maximum	47,8
Ziel nach K/DOQI (62)	≥ 40

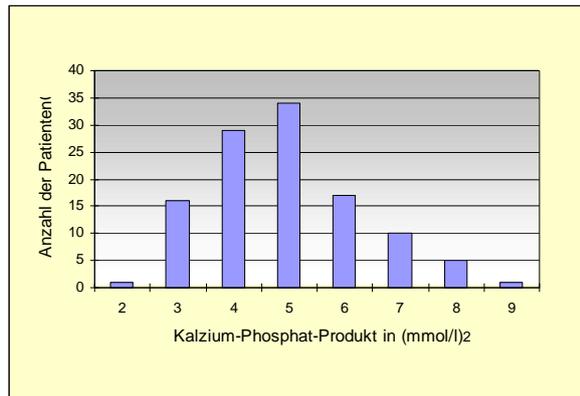
Abb. 7

Verteilung des Serumalbumins bei 110 gefäßkranken Dialysepatienten

Parameter des Knochenstoffwechsels

Die folgenden Abbildungen informieren über arterioskleroserelevante Parameter des Knochenstoffwechsels. Bei 52% der Patienten lag bei Auftreten der CLI das Kalzium-Phosphat-Produkt und bei 37% das intakte Parathormon im Zielbereich der K/DOQI Leitlinien (63).

Kalzium-Phosphat-Produkt

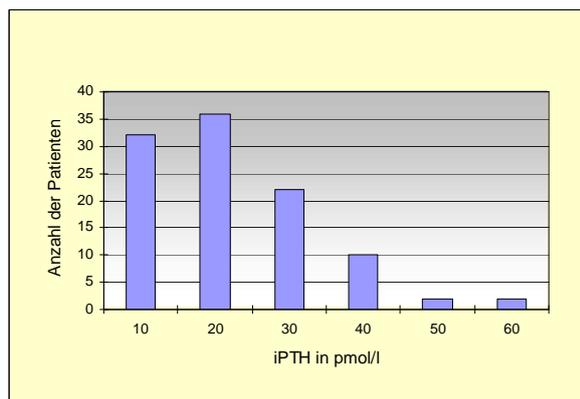


Kalzium-Phosphat-Produkt in (mmol/l)²	
Mittelwert	4,47
Standardabweichung	1,32
Minimum	1,52
Maximum	8,56
Ziel nach K/DOQI (63)	<4,4

Abb. 8

Verteilung Kalzium-Phosphat-Produkt (n=116)

Parathormon



Parathormon in pmol/l	
Mittelwert	17,76
Standardabweichung	11,56
Minimum	0,2
Maximum	58,8
Ziel nach K/DOQI (63)	15,8-31,6

Abb. 9

Ergebnisse der Parathormonbestimmung (n=104)

Anamnese

Bei über der Hälfte (54%) der untersuchten Patienten manifestierte sich die PAVK primär im klinischen Fontaine-Stadium IV der Erkrankung. Anamnestisch und klinisch fehlen bei ihnen Hinweise auf durchlaufene Stadien I-III. 16 Patienten hatten sich vor Eintreten einer kritischen Ischämie revaskularisierenden Eingriffen unterzogen. Diese umfassten TEA, Bypass und Lyse. 9 Patienten waren vor Dialysebeginn wegen einer PAVK bereits einseitig major-amputiert worden.

Der Median vom Dialysebeginn bis zum Auftreten der kritischen Extremitätenischämie betrug 11 Monate, die Standardabweichung 27,4 (Abbildung 10). 12 Patienten waren bereits mit Dialysebeginn erkrankt. Ein Patient war 13 Jahre an der Dialyse, bevor es zur Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie kam.

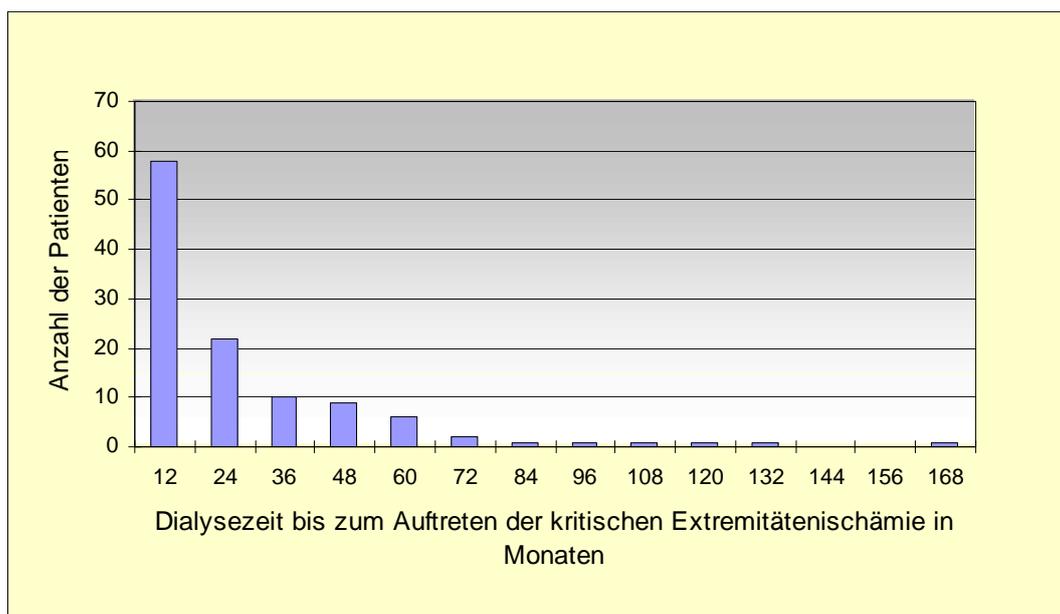


Abb. 10

Dialysezeit bis zum Auftreten der kritischen Extremitätenischämie (n=113)

Angiographische Befunde

Von 171 erkrankten Extremitäten lagen 160 Angiographien vor, bei einem Patienten mit doppelseitiger Erkrankung eine MR-Angiographie. Gründe für nicht durchgeführte Angiographien waren Ablehnung des Patienten, fortgeschrittener Lokalbefund, der noch vor Durchführung einer invasiven Gefäßdiagnostik zur Amputation zwang, sowie Immobilität, Multimorbidität und fortgeschritten reduzierter Allgemeinzustand.

Überwiegend fanden sich komplexe Gefäßläsionen im Sinne einer Mehretagen-AVK. Abbildung 11 informiert über das Vorliegen stenosierender und okkludierender Veränderungen in den einzelnen Gefäßprovinzen.

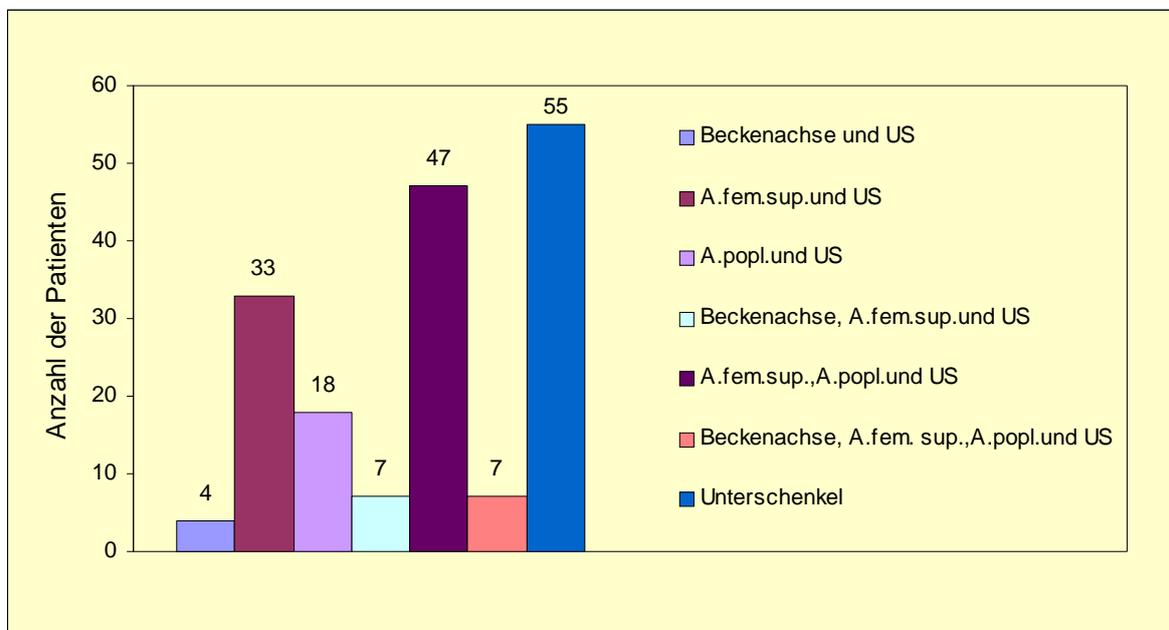


Abb.11

Häufigkeit von Stenosen und Verschlüssen der Becken-Bein-Arterien

Ausnahmslos alle Patienten präsentierten eine Beteiligung der Unterschenkelarterien, dabei 49 Patienten eine alleinige Unterschenkel-AVK. In der Mehrzahl der Fälle war mehr als ein Unterschenkelgefäß okkludiert oder stenosiert. Es resultierten die in Tabelle 2 aufgeführten Ausstromverhältnisse.

Tab. 2

Häufigkeit unterscheidbarer Unterschenkelausstromverhältnisse

Unterschenkelausstrom	Anzahl (n)
Kein originäres Gefäß	17
1-Gefäßausstrom	84
2-Gefäßausstrom	53
3-Gefäßausstrom	9
keine Angabe	8

4.2 Angiologische Therapie

Wie aus der Abbildung 12 zu ersehen ist, wurden von den 171 erkrankten Extremitäten 120 (70%) revaskularisiert. Dem entsprechen 131 Eingriffe. Es kamen Wiederholungsinterventionen und kombinierte Revaskularisationsmaßnahmen vor (Tabelle 3). Im Einzelnen wurden durchgeführt:

- 100 Angioplastien, 6 mit Stentimplantation
- 25 Bypassimplantationen
- 4 Thrombendarteriektomien, 1 mit Patchplastik
- 2 lokale intraarterielle Lysen

Bei 32 der 51 nicht revaskularisierten Extremitäten wurde eine Alprostadiltherapie durchgeführt; 19 Extremitäten wurden weder revaskularisiert noch wurde eine Alprostadiltherapie eingeleitet.

Alle Patienten erhielten eine gerinnungsaktive Therapie in Form von Azetylsalizylsäure, Clopidogrel oder Phenprocoumon.

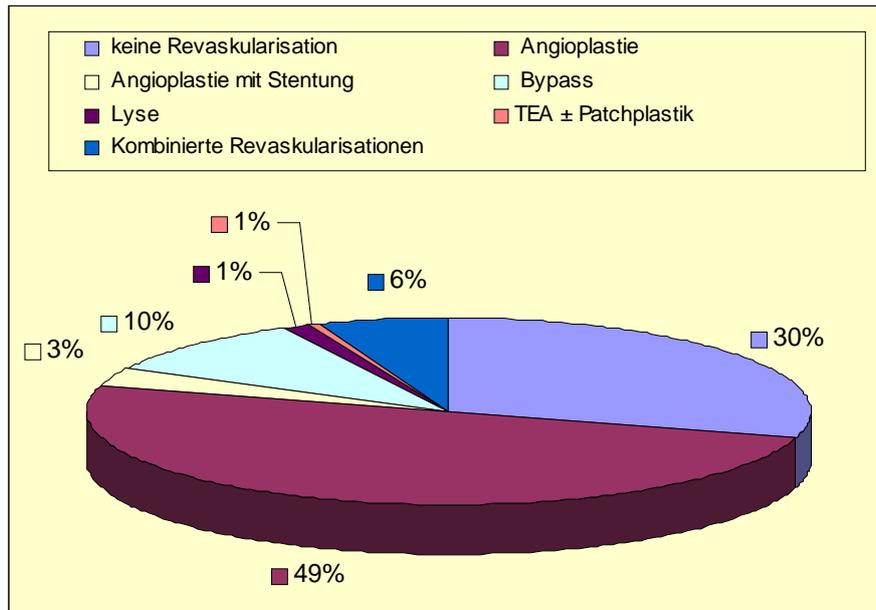


Abb. 12
Übersicht über durchgeführte Revaskularisationen (n=171)

Tab. 3
Kombinierte Revaskularisationen

Anzahl	Angioplastie	Angioplastie und Stentung	Bypass	TEA ± Patchplastik
1	x		x	
2	x		x	
3	x			x
4	x		x	
5	x		x	
6	x		x	
7	x			x
8	x		x	x
9		x	x	
10	x		x	
Gesamt	9	1	8	3

Die Hälfte der Patienten wurde innerhalb der ersten 28 Tage nach Diagnosestellung einer möglichen Gefäßrekonstruktion zugeführt. 9 Extremitäten wurden erst mehr als 150 Tage nach Erstpräsentation revaskularisiert. Ursächlich hierfür waren interkurrente Erkrankungen, die passager Kontraindikationen zu radiologischen oder operativen Interventionen darstellten, initial fehlendes Einverständnis des Patienten oder aber stabile lokale Verhältnisse, die erst bei Progredienz zum therapeutischen Handeln zwangen.

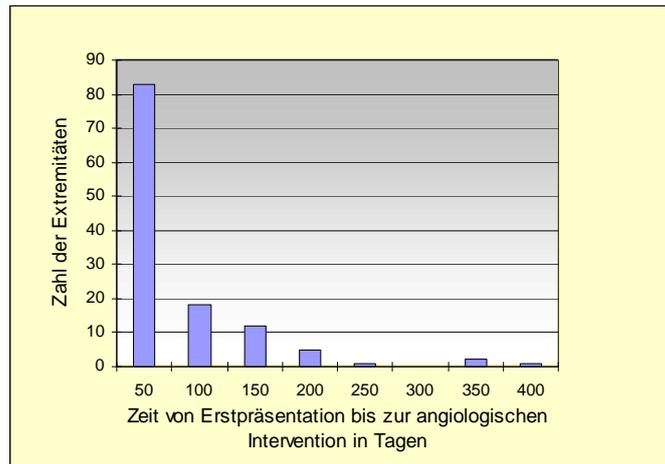


Abb. 13

Zeitintervall von der Diagnosestellung bis zur Revaskularisation

Revaskularisation durch Bypass

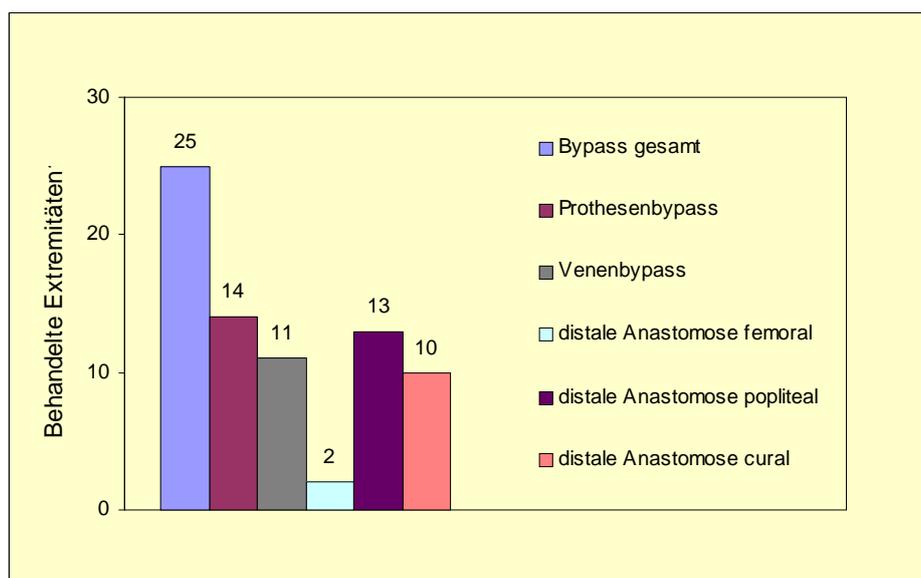


Abb. 14

Übersicht über durchgeführte Revaskularisationen durch Bypass

Bei 25 durchgeführten Bypassoperationen kam es in 5 Fällen zu lokalen post-operativen Komplikationen.

- 1 infizierte Lymphzyste
- 2x Wundinfektionen
- 2x Wundhämatome

Revaskularisation durch Angioplastie

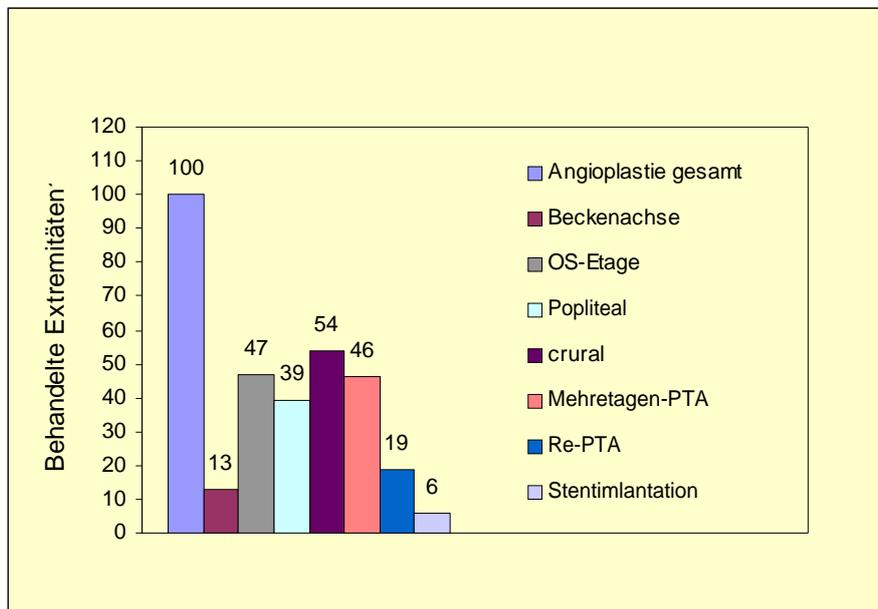


Abb. 15

Übersicht über durchgeführte Revaskularisationen durch Angioplastie

Bei 100 durchgeführten Angioplastien kam es in 13 Fällen zu folgenden Komplikationen.

- 6x Blutung an der arteriellen Punktionsstelle; ein Patient verstarb im Blutungsschock infolge eines retroperitonealen Hämatoms
- 1x infrapopliteale Gefäßperforation
- 6x Aneurysma spurium an der arteriellen Punktionsstelle
-

Therapie mit Alprostadil

Bei 128 von 171 Extremitäten (75%) wurde zur Behandlung der kritischen Extremitätenischämie Alprostadil eingesetzt, entweder als Monotherapie oder als adjuvante Therapie zu chirurgischen oder radiologischen Interventionen.

Tab. 4

Alprostadiiltherapie bei dialysepflichtigen CLI-Patienten

	Anzahl der behandelten Extremitäten	Anzahl der behandelten Extremitäten mit begleitender Alprostadiiltherapie
keine Revaskularisation	51	33
Angioplastie	85	68
Angioplastie mit Stentung	5	3
Bypass	17	15
Lyse	2	1
TEA ± Patch	1	0
kombinierte Revaskularisation	10	8
Gesamt	171	128

Die Modalitäten der Alprostadiiltherapie waren ausgesprochen heterogen. Allein die Therapiedauer schwankte zwischen 2 und 80 Tagen. Pro Behandlung wurden zwischen 20 bis 60 µg gegeben. Lediglich 33 Patienten wurden standardgerecht über 28 Tage a 60 µg behandelt. Üblicherweise wurde das Medikament zu den Dialysen, also im Allgemeinen drei Mal wöchentlich, verabreicht.

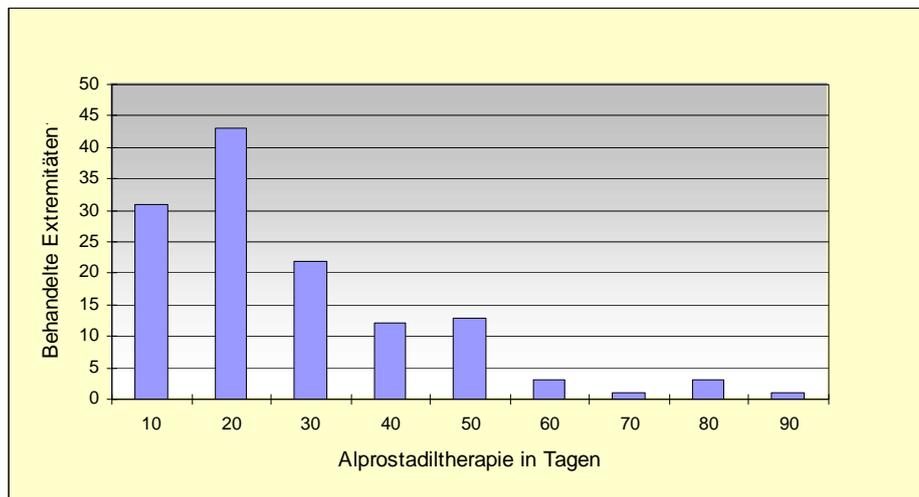


Abb. 16

Dauer der Alprostadiiltherapie in Tagen

4.3 Allgemeininternistische und chirurgische Therapie

Chirurgische Lokaltherapie

An 85 von 171 erkrankten Extremitäten (50%) wurden eine bis maximal sieben beinerhaltende Resektionen durchgeführt. Diese umfassten Nekrektomien und Minoramputationen. 65 (38%) Extremitäten wurden majoramputiert. Sechs Mal musste nachamputiert werden, sieben Mal waren eine oder mehrere Stumpfrevisionen erforderlich. Vier Patienten sind simultan beidseits amputiert worden.

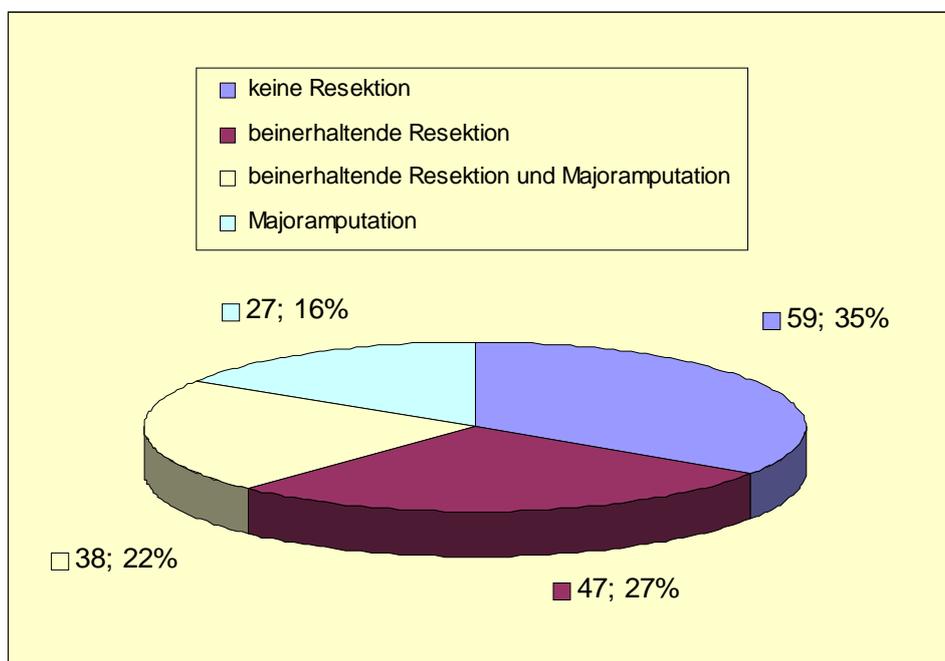


Abb. 17

Lokalchirurgische Therapie (n=171)

47 der 65 (72%) majoramputierten Extremitäten wurden vorher einer Revaskularisation zugeführt (sekundäre Amputation). Im Median betrug die Zeit zwischen Revaskularisation und Majoramputation 37 Tage; Minimum 3 Tage, Maximum 167 Tage.

18 Extremitäten wurden primär majoramputiert. Gründe für primäre Amputationen waren fehlende gefäßrekonstruktive Möglichkeiten, Immobilität und schwere Begleiterkrankungen des Patienten, aber auch ein fortgeschritten septisches Krankheitsbild, bei dem die primäre Amputation die lebenserhaltende therapeutische Maßnahme darstellte.

Zum Zeitpunkt der Majoramputation lag bei der überwiegenden Anzahl der Patienten eine systemische Entzündungsreaktion vor (Tabelle 5, Abbildung 18 und 19)

Tab. 5

CRP und Leukozyten vor Majoramputation

	CRP in ng/ml	Leukozyten in 1/ml
Mittelwert	166	16,2
Standardabweichung	11,63	8,63
Minimum	31	2,8
Maximum	449	47,5

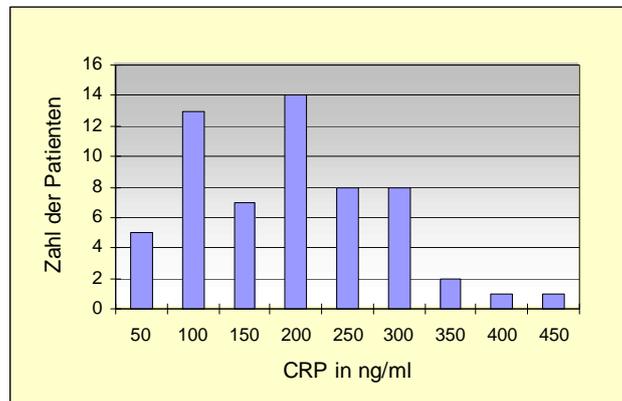


Abb. 18

Verteilung CRP in ng/ml vor Majoramputation (n=61)

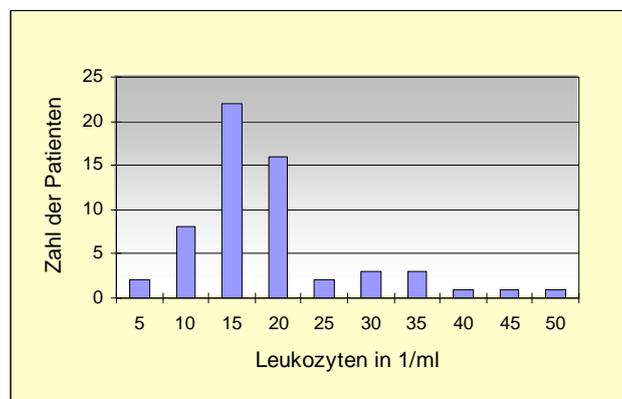


Abb. 19

Verteilung Leukozyten in 1/ml vor Majoramputation (n=61)

Medikamentöse Therapie

Bei 92 (81%) Patienten wurde zur Beherrschung der Infektion, ausgehend von ischämisch bedingten Läsionen, eine systemische antibiotische Therapie eingeleitet. 9 der antibiotisch behandelten Patienten entwickelten eine pseudomembranöse Enterokolitis, wobei 2 Patienten an deren Folgen im septischen Schock verstarben.

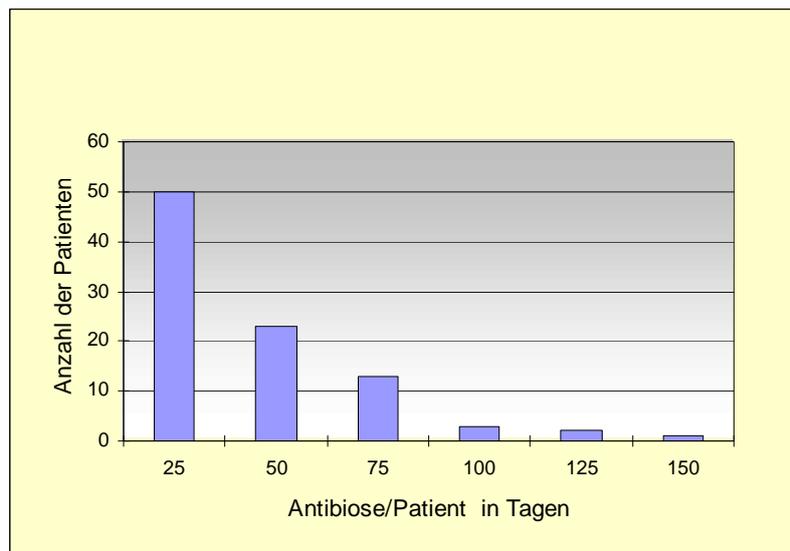


Abb. 20

Antibiotische Therapie in Tagen (n=92)

Eine analgetische Therapie über eine Dauer von mehr als 14 Tage war bei der überwiegenden Zahl der Patienten (83%) erforderlich. Zu Einsatz kamen Metamizol, Opiate und deren Derivate.

4.4 Hospitalisierung

Im Median waren die Patienten im Rahmen der Behandlung der kritischen Extremitätenischämie 46 Tage hospitalisiert, Minimum 0, Maximum 177 Tage (Abbildung 21).

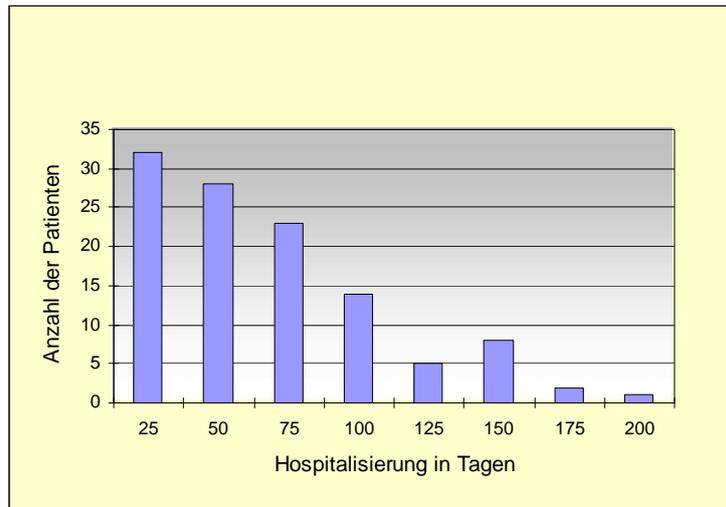


Abb. 21
Hospitalisierung der dialysepflichtigen CLI-Patienten

4.5 Therapieergebnisse

Von 116 Patienten lebten 51 nach Auftreten der kritischen Extremitätenischämie länger als ein Jahr; 65 verstarben. 6 Patienten, bei denen sequentiell beide Extremitäten erkrankten, verstarben erst innerhalb des Beobachtungsjahres des zweiten erkrankten Beines (Abbildung 22).

65 von 171 erkrankten Extremitäten mussten majoramputiert werden (Abbildung 23).

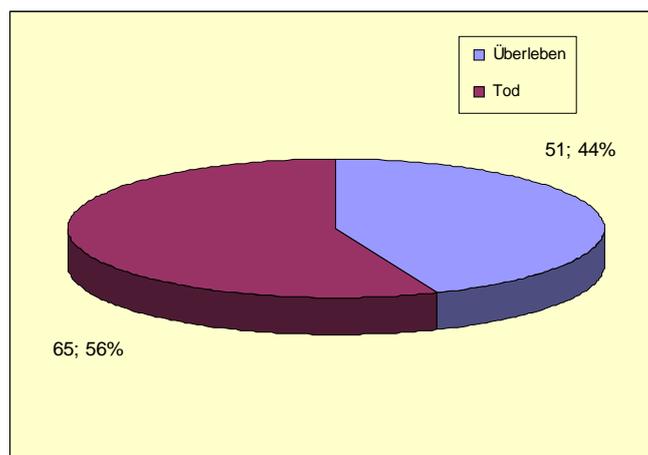


Abb. 22
Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraumes (n=116)

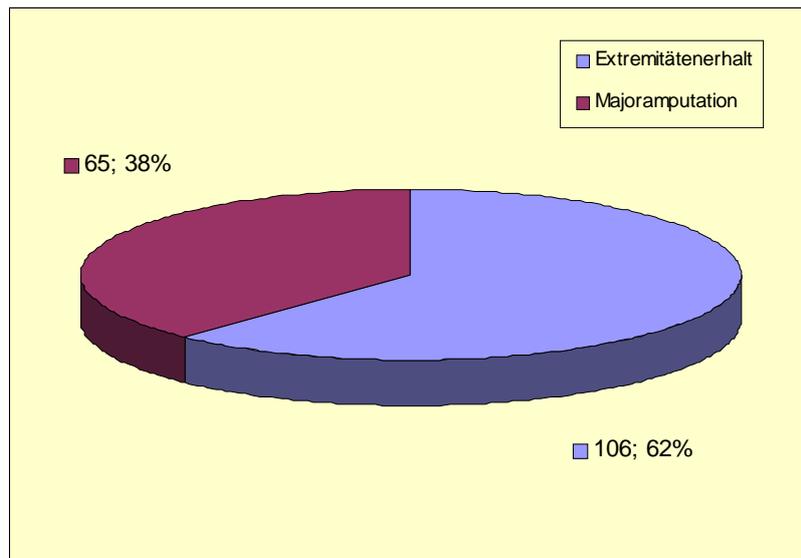


Abb. 23

Amputationshäufigkeit innerhalb des Beobachtungszeitraumes (n=171)

Bei einer gemeinsamen Betrachtung von Amputation und Mortalität (Abbildung 24) zeigt sich, dass lediglich 31 der 116 untersuchten Patienten (27%) ein Jahr nach Auftreten der kritischen Extremitätenischämie amputationsfrei überlebten.

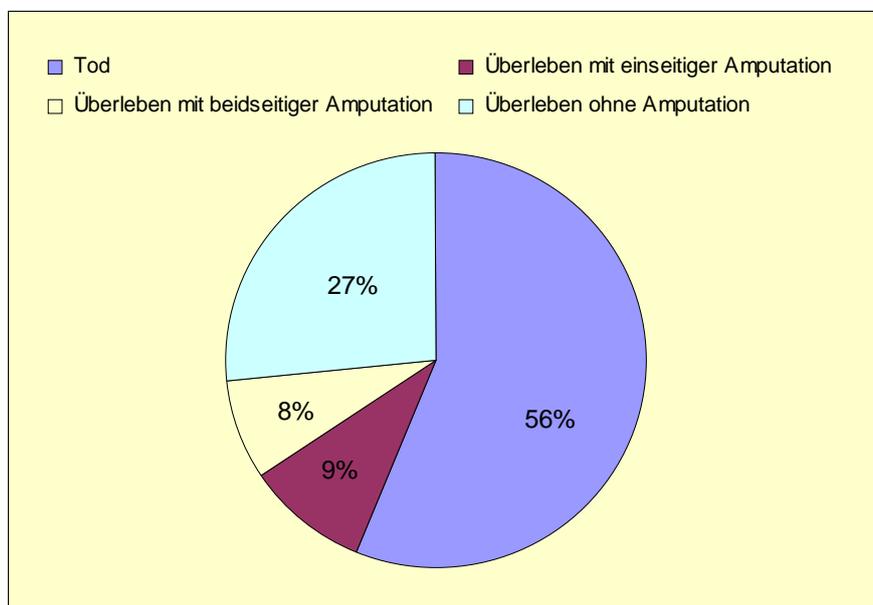


Abb. 24

Überleben und Extremitätenerhalt innerhalb des Beobachtungszeitraumes (n=116)

Todesursachen

Der überwiegende Anteil der Patienten ist an einem septisch bedingten Multiorganversagen verstorben. Nicht in jedem Fall war die ischämische Extremität Ausgangspunkt der Sepsis. Septische Verläufe einer Pneumonie oder einer pseudomembranösen antibiotikainduzierten Enterokolitis waren als krankheits- oder therapiebedingte Komplikationen zu beobachten, ebenso Sepsis infolge ischämischer Darmwandnekrose als Ausdruck des generalisierten Gefäßleidens.

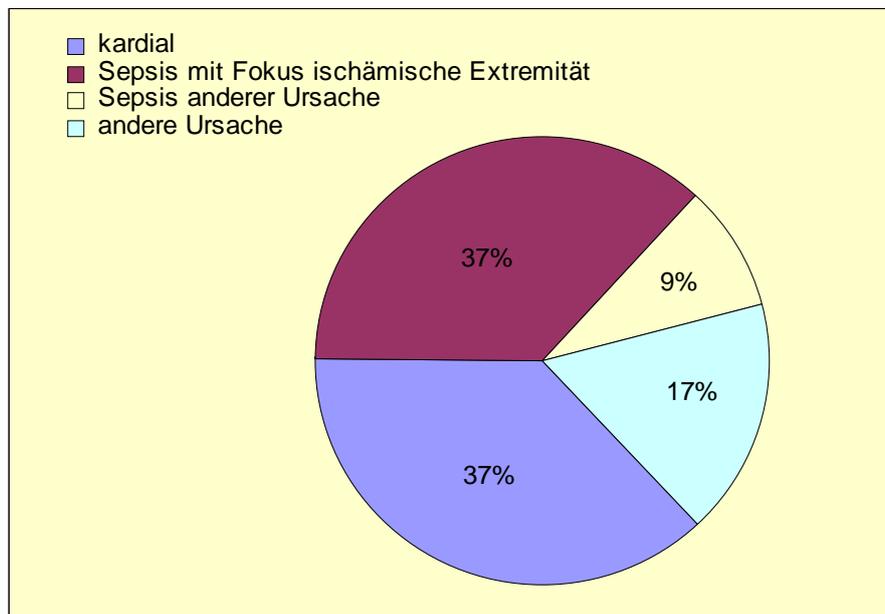


Abb. 25

Todesursachen der untersuchten Patientenpopulation (n=65)

4.6 Einflussfaktoren auf die Amputationsrate

Systemische Einflussfaktoren

Die Parameter Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Raucherstatus, CaP-Produkt, iPTH sowie die Dauer der Dialyse bis zum Auftreten der kritischen Extremitätenischämie hatten keinen Einfluss auf die Amputation der betroffenen Extremität. Für den BMI wurde ein signifikanter Unterschied gefunden (Tabelle 6). Amputierte Patienten hatten einen höheren BMI als Patienten, bei denen keine Amputation vorgenommen werden musste. Der BMI-Unterschied

zwischen Amputation und Nichtamputation war jedoch nur bei fehlender Revaskularisation der Extremität zu beobachten (Abbildung 26).

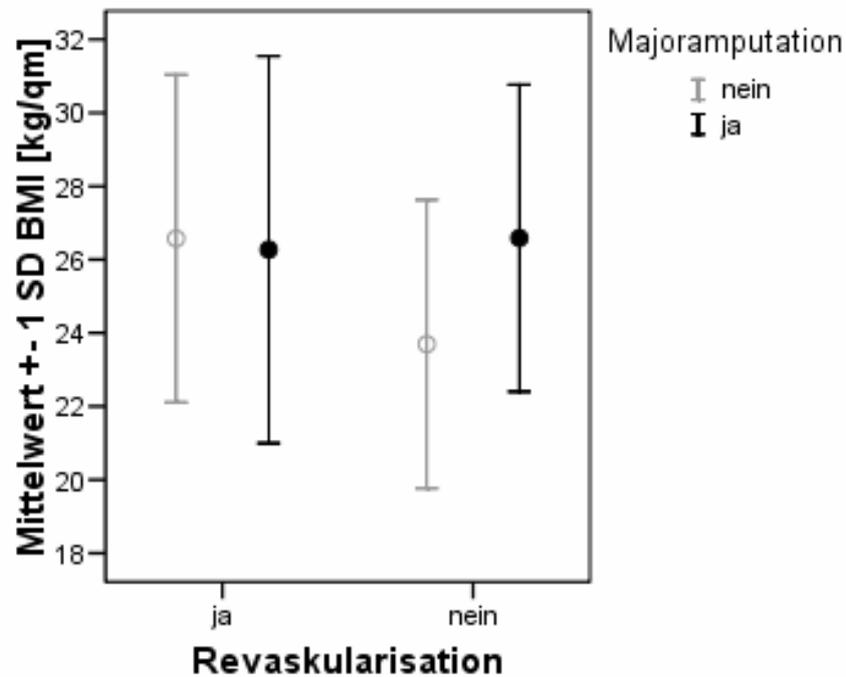


Abb. 26

Mittelwert \pm SD für BMI, gruppiert nach Revaskularisation und Majoramputation

Tab. 6

Zusammenhang systemische Parameter und Amputation

Parameter	Statistischer Test	P=
Alter	t-Test	0,51
Geschlecht	χ^2 -Test	0,816
Diabetes mellitus	χ^2 -Test	0,368
Raucherstatus	χ^2 -Test	0,434
CaP-Produkt	t-Test	0,98
BMI	t-Test	0,046
iPTH	t-Test	0,83
Dialysezeit	Mann-Whitneys U-Test	0,358

Hinsichtlich der kardiovaskulären Komorbidität zeigte sich ein Zusammenhang mit der zerebrovaskulären Insuffizienz. Patienten, bei denen bei Auftreten der kritischen Extremitätenischämie zusätzlich eine zerebrovaskuläre Insuffizienz bestand, wurden häufiger amputiert als Patienten ohne diese Begleiterkrankung. Der Unterschied war statistisch signifikant (χ^2 -Test, $p=0,004$). Ein solcher Zusammenhang konnte für die koronare Herzerkrankung (χ^2 -Test, $p=0,835$) und Herzinsuffizienz (χ^2 -Test, $p=0,611$) nicht nachgewiesen werden.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von koronarer Herzerkrankung, Herz- und zerebrovaskulärer Insuffizienz wurde tendenziell eine höhere Amputationsrate gefunden (ca. 66% vs. ca. 33%).

Lokale Einflussfaktoren

Erwartungsgemäß erhöhte sich das Amputationsrisiko, wenn an beiden Beinen eine kritische Extremitätenischämie vorlag (χ^2 -Test, $p=0,077$).

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Amputation und Unterschenkelausstrom gesehen (χ^2 -Test, $p<0,0005$). Je höher die Kategorie bezüglich Unterschenkelausstrom, desto niedriger die Amputationsrate (Abbildung 27).

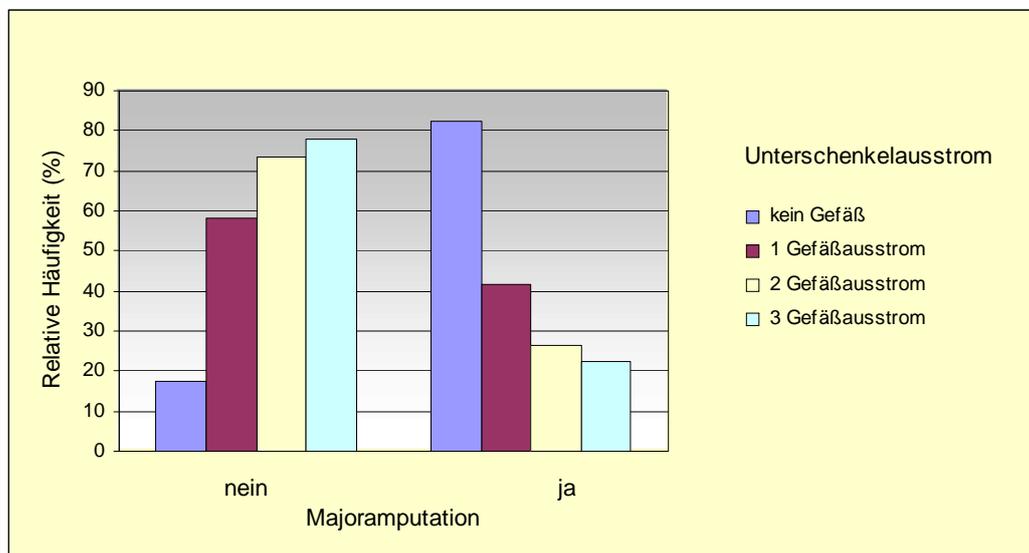


Abb. 27

Amputation in Abhängigkeit vom Unterschenkelausstrom (n=163)

Bei lokalisatorischer Betrachtung der Gefäße der unteren Extremität nach Becken-, Oberschenkel-, Knie- und Unterschenkeletage ergibt sich unter Berücksichtigung von hämodynamisch relevanten Stenosen und Verschlüssen ein Befall von einer bis maximal 4 Gefäß-

provinzen. Eine Abhängigkeit der Amputationsrate von der Anzahl der betroffenen Gefäß-
etagen konnte nicht nachgewiesen werden (χ^2 -Test, $p=0,267$).

Einfluss therapeutischer Prozeduren auf die Amputationsrate

Es zeigte sich (Abbildung 28), dass eine durchgeführte Revaskularisation die relative Häufig-
keit der Majoramputationen nicht signifikant reduzierte (χ^2 -Test, $p=0,487$). Tabelle 7 infor-
miert detailliert über die Häufigkeit notwendiger Majoramputationen in den einzelnen Thera-
piegruppen.

Es ließen sich kein Unterschiede hinsichtlich des Zeitintervalls von der Diagnosestellung bis
zur Gefäßintervention in den Gruppen a) revaskularisiert, majoramputiert und b) revaskulari-
siert, nicht majoramputiert, nachweisen (Mann Whitneys U-Test, $p=0,165$).

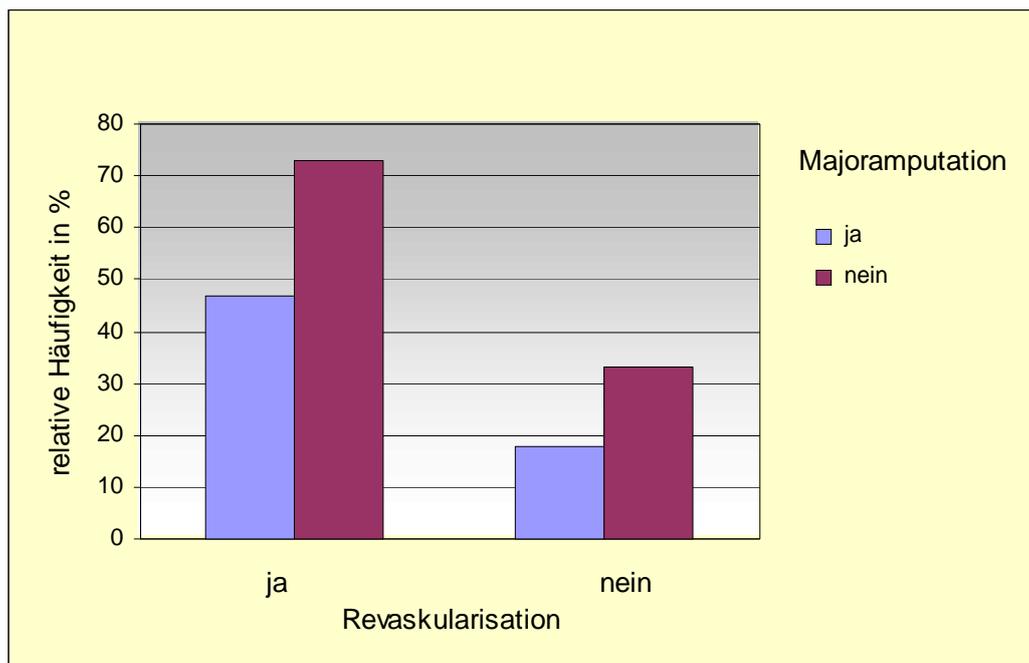


Abb. 28
Amputationsrate in Abhängigkeit von der Revaskularisation (n=171)

Tab. 7

Amputationsraten der einzelnen Therapiegruppen

			Majoramputation		Gesamt
			nein	ja	
Angiologische Therapie	keine	Anzahl	12	7	19
		%	63,2%	36,8%	100,0%
	Angioplastie	Anzahl	51	34	85
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Angioplastie und Stent	Anzahl	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	Bypass	Anzahl	11	6	17
		%	64,7%	35,3%	100,0%
	Lyse	Anzahl	0	2	2
		%	,0%	100,0%	100,0%
	TEA, Patch	Anzahl	1	0	1
		%	100,0%	,0%	100,0%
	kombinierte Revaskularisation	Anzahl	8	2	10
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Alprostadilmonotherapie	Anzahl	21	11	32	
	%	65,6%	34,4%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	106	65	171	
	%	62,0%	38,0%	100,0%	

Eine multivariate Analyse mit ausgesuchten Parametern ergibt, dass die Faktoren Unterschenkelausstrom und Komorbidität zerebrovaskuläre Insuffizienz als signifikante, unabhängige Einflussfaktoren auf die Amputation wirken, wobei der Unterschenkelausstrom der bestimmende Parameter ist. Der Einfluss des BMI bestätigt sich hier nicht (Tabelle 8).

Tab. 8

Ergebnis der logistischen Regression mit ausgesuchten Einflussparametern auf die Amputationsrate

Parameter	Regressionskoeffizient	P=
Unterschenkelausstrom	-,903	,001
Revaskularisation	,127	,752
BMI	,014	,708
Zerebrovaskuläre Insuffizienz	-,774	,028
Konstante	1,230	,0321

4.7 Einflussfaktoren der Mortalität

Bei den Parametern Alter, CaP-Produkt, iPTH, BMI und Serumalbumin wurden für Alter und BMI signifikante Unterschiede bei überlebenden und nicht überlebenden Patienten gesehen. Nicht überlebende Patienten waren signifikant älter und wiesen einen niedrigeren BMI auf (Tabelle 9).

Tab. 9
Parameter in Beziehung zum Überleben

	Überleben	N	Mittelwert	Standard- abweichung	t-Test
Alter [Jahre]	Ja	47	67,5	9,4	
	Nein	59	73,9	9,5	p=0,003
Ca x P [mol/l x mol/l]	Ja	47	4,40	1,28	
	Nein	59	4,54	1,37	p=0,282
iPTH [mol/l]	Ja	47	17,4	12,8	
	Nein	59	16,3	11,3	p=0,659
BMI [kg/m ²]	Ja	47	26,7	4,6	
	Nein	59	24,8	4,1	p=0,049
Albumin [g/l]	Ja	47	35,2	4,6	
	Nein	59	33,8	4,9	p=0,117

Bei den kategorialen Parametern Geschlecht (χ^2 -Test, p=0,146), Raucherstatus (χ^2 -Test, p=0,799) und Zahl der betroffenen Extremitäten (ein- oder beidseitig) (χ^2 -Test, p=0,658) stellte sich jeweils kein Einfluss auf die Mortalität der Patienten dar.

Die Dialysedauer bis zum Auftreten der kritischen Extremitätenischämie beeinflusste die Mortalität ebenfalls nicht. Wurde bei Überleben ein Median von 9 Monaten (Min: 0, Max: 92 Monate) gesehen, so betrug der Median bei Nichtüberleben 13 Monate (Min: 0, Max: 156 Monate), (p=0,351, Mann Whitneys U-Test).

Einfluss der Komorbidität

Bei den untersuchten Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen Mortalität und Vorliegen eines Diabetes mellitus nachgewiesen werden (χ^2 -Test, p=0,322).

Hinsichtlich der kardiovaskulären Komorbidität informiert Tabelle 10 differenziert über die einzelnen Mortalitätsraten.

Tab. 10

Komorbidität und Überleben

			Überleben		Gesamt
			ja	nein	
Ko- Morbidity	keine	Anzahl	8	7	15
		%	53,3%	46,7%	100,0%
	CVI	Anzahl	3	4	7
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	HI	Anzahl	4	16	20
		%	20,0%	80,0%	100,0%
	HI+CVI	Anzahl	3	5	8
		%	37,5%	62,5%	100,0%
	KHK	Anzahl	4	2	6
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	KHK+CVI	Anzahl	4	1	5
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	KHK+HI	Anzahl	17	17	34
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	KHK+HI+CVI	Anzahl	8	13	21
		%	38,1%	61,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	51	65	116	
	%	44,0%	56,0%	100,0%	

Eine Herzinsuffizienz erwies sich tendenziell als prognostisch ungünstig. Bei deren Vorliegen lag der Anteil verstorbener Patienten deutlich höher (57,6% vs. 38,6%, χ^2 -Test, $p=0,063$).

Einfluss therapeutischer Prozeduren auf die Mortalität

Die Abbildungen 29 und 30 stellen die Mortalitätsraten der Therapiegruppen Revaskularisation/keine Revaskularisation und Majoramputation/keine Majoramputation gegenüber. Es zeigte sich, dass Patienten, die nicht revaskularisiert wurden, eine höhere Mortalität aufwiesen (χ^2 -Test, $p=0,036$). Die Revaskularisation stand zum BMI in Beziehung. Patienten mit Revaskularisation hatten einen deutlich höheren BMI ($26,3 \pm 4,1$ kg/m²) als Patienten ohne Revaskularisation ($23,0 \pm 4,3$ kg/m²), (t-Test, $p=0,001$).

Musste eine Majoramputation vorgenommen werden, wirkte sich dieser Eingriff nicht negativ auf die Mortalität aus. Sie war bei majoramputierten und nicht majoramputierten Patienten mit 46,2% vs. 53,8% in etwa gleich (χ^2 -Test, $p=0,454$).

Ein nahezu signifikanter Unterschied (χ^2 -Test, $p=0,058$) zeigte sich in den Mortalitätsraten nach primärer und sekundärer Amputation (Abbildung 31). Die primäre Amputation war über

den Beobachtungszeitraum mit einer deutlich höheren Mortalität belastet (10/12 vs. 20/48). Die 30-Tage-Mortalität nach Amputation blieb davon jedoch unbeeinflusst (χ^2 -Test, $p=0,434$).

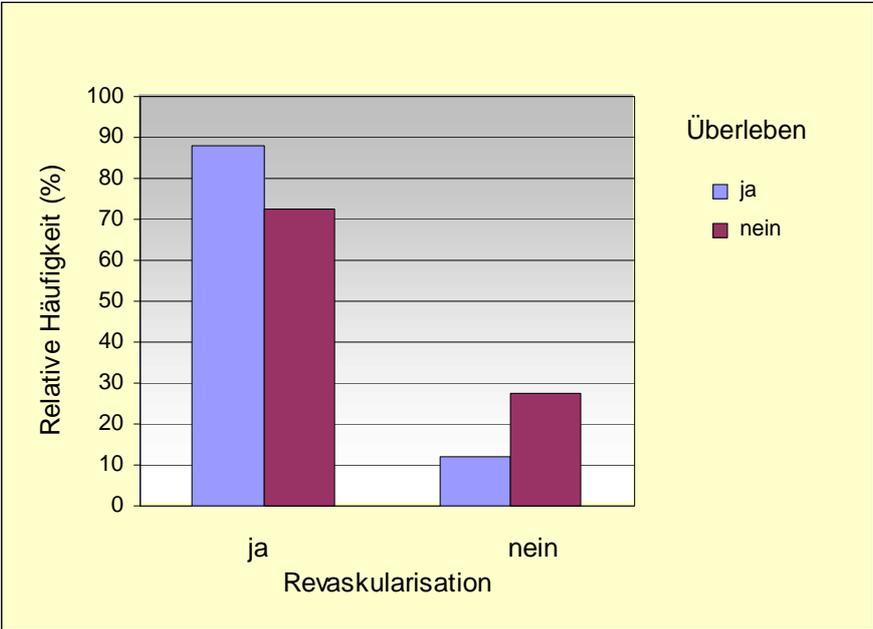


Abb. 29
Überleben bei Patienten mit Revaskularisation (n=116)

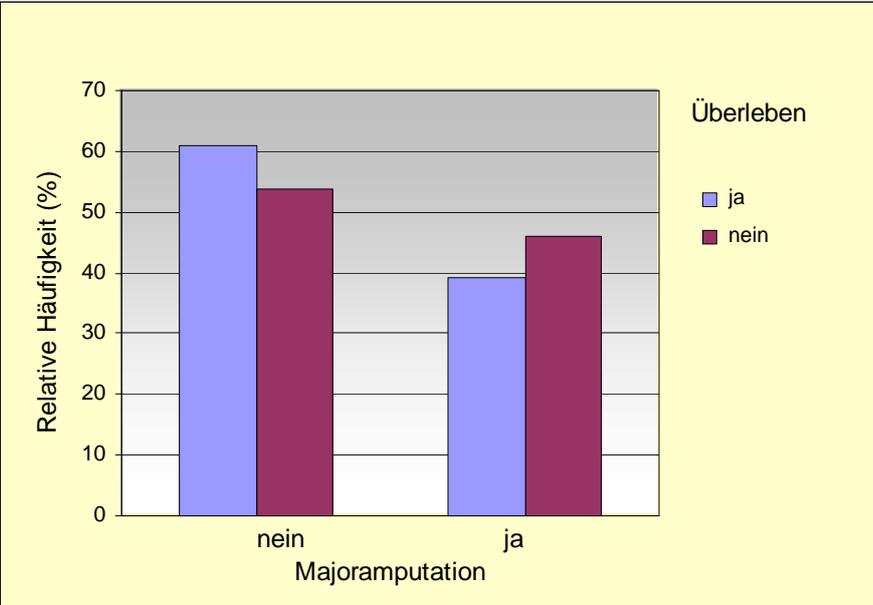


Abb. 30
Überleben in Beziehung zur Majoramputation (n=116)

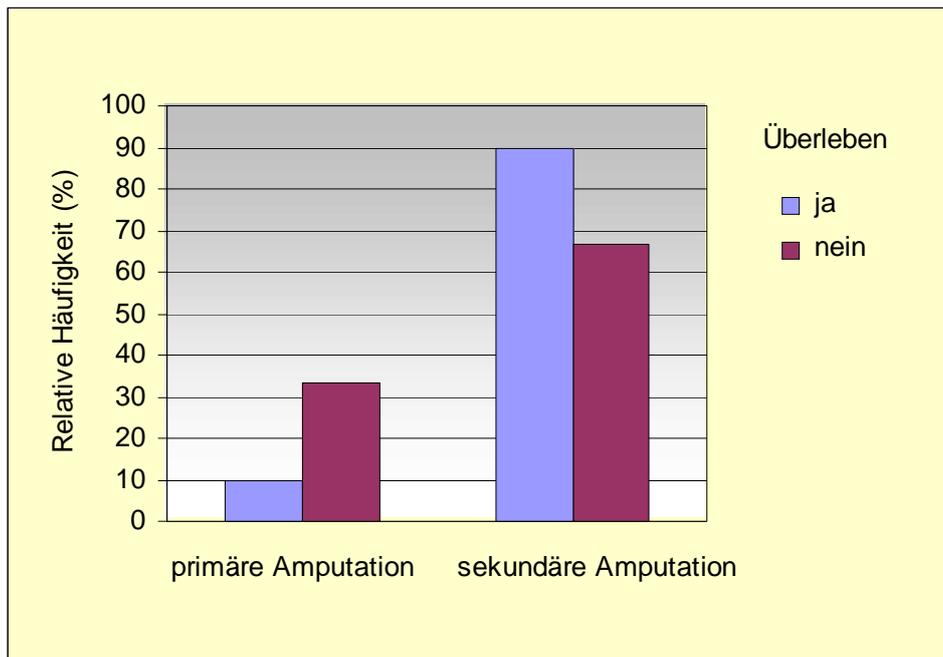


Abb. 31

Überleben in Abhängigkeit von primärer und sekundärer Amputation (n=61)

Multivariate Analyse

Bei einer multivariaten Betrachtung mittels logistischer Regression zeigt sich, dass sich die bei der univariaten Analyse gefundenen Zusammenhänge für Alter, BMI und Herzinsuffizienz bestätigen, während der Faktor Revaskularisation keinen signifikanten Einfluss zeigt (Tabelle 11).

Tab. 11

Ergebnis logistische Regression - Einflussfaktoren auf die Mortalität

	Regressi- ons- koeffizient	Standard- fehler	Sig.
Alter	,051	,022	,018
Herzinsuffizienz	-,858	,462	,063
BMI	-,109	,050	,028
Konstante	-,264	2,003	,895

4.7.1 30-Tage-Mortalität nach Amputation

17 der 61 nach Majoramputation verstorbenen Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach erfolgter Operation. Es zeigte sich, dass diese Patienten ein höheres Alter (t-test, $p=0,004$), einen niedrigeren BMI (t-Test, $p=0,043$) und höhere Werte für das CaP-Produkt (t-Test, $p=0,038$) aufwiesen als Patienten, die die ersten 30 Tage nach Amputation überlebten. Sie waren tendenziell bereits länger an der Dialyse ($p=0,675$) und hatten vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Amputation mehr an Körpergewicht verloren ($p=0,0332$, Mann-Whitneys U-Test).

Ob eine simultan beidseitige Amputation, eine primäre oder sekundäre Amputation vorgenommen wurde, beeinflusste die 30-d-Mortalität nach Amputation nicht.

Beide Gruppen unterschieden sich im Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion, gemessen am CRP (t-Test, $p=0,038$) und an der Leukozytenzahl (Mann-Whitneys U-Test, $p=0,023$) unmittelbar vor Amputation (Abbildung 32).

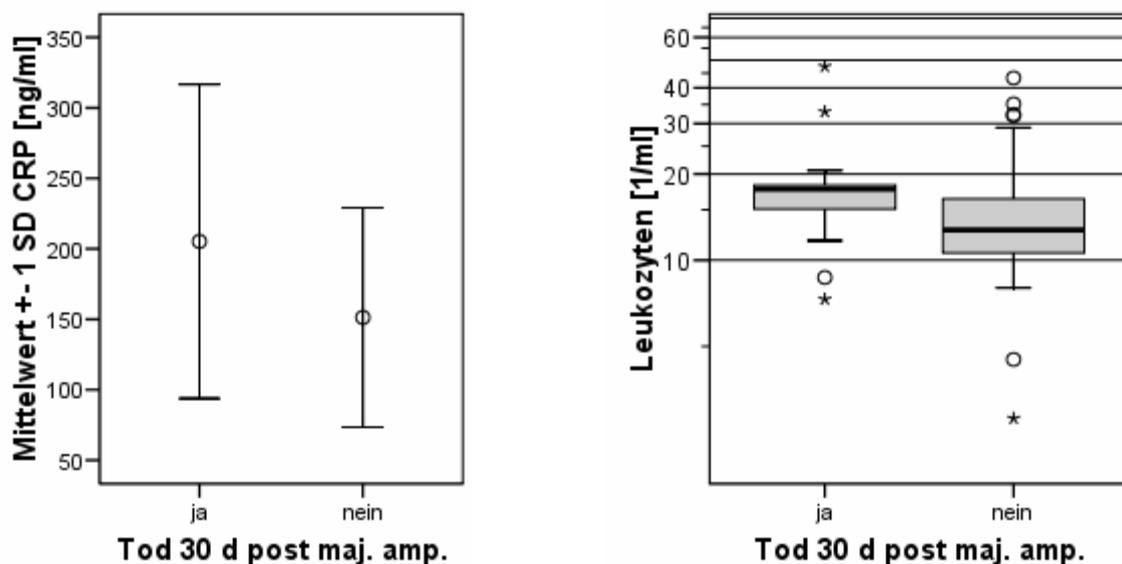


Abb. 32

CRP und Leukozyten in Abhängigkeit von der 30-d Mortalität

In der multivariaten Analyse manifestiert sich lediglich das Alter als bestimmender Faktor auf die 30-d Mortalität nach Amputation.

5 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

5.1 Die kritische Extremitätenischämie bei Dialysepatienten

Die kritische Extremitätenischämie tritt auch in der Dialysepopulation typischerweise im höheren Lebensalter auf. 73% der Patienten waren > 65, 16% sogar > 80 Jahre alt. Immer mehr ältere Patienten erreichen durch verbesserte Diagnostik und Therapie in der Prädialyseära die Dialysepflichtigkeit ihres Nierenleidens. Bei nahezu unbegrenzten und steigenden Dialysekapazitäten stellt ein hohes Alter heute keine Kontraindikation für eine Nierenersatztherapie mehr dar. Wurde bei prävalenten Dialysepatienten ein Median von 59 Jahren 1996 ermittelt, lag dieser 2004 bei 65 Jahren.

Es wurde deutlich, dass Männer häufiger und in jüngeren Jahren eine kritische Extremitätenischämie entwickeln. Zum einen werden ca. 1,4-mal mehr Männer in chronischer Nierenersatztherapie betreut, zum anderen liegt der Altersmedian der weiblichen Dialysepatienten deutlich höher. Möglicherweise spielt im Hinblick auf die Entstehung der zugrunde liegenden Atherosklerose der vasoprotektive Effekt der Östrogene eine Rolle (64).

88% der Urämiker mit kritischer Extremitätenischämie führten eines der extrakorporalen Nierenersatzverfahren durch. Der Anteil der Peritonealdialysepatienten ist dagegen gering. Dies spiegelt die Verteilung der Dialyseverfahren in den beiden Zentren der Stadt Dessau wider. Deutschlandweit werden weniger als 5% durch PD behandelt (43).

5.2 Zur Bedeutung des Diabetes mellitus

Der hohe Anteil an Diabetikern spricht für die Bedeutung dieser Erkrankung. Heute sind 34% der inzidenten Dialysepatienten Diabetiker. Einerseits führt die diabetische Stoffwechsellage über die Entwicklung der diabetischen Nephropathie zum chronischen Nierenversagen, andererseits erhöht sie das Risiko, an einer symptomatischen PAVK zu erkranken, auf das Vierfache (65).

Dabei finden sich Parallelen im Pathomechanismus der Atherosklerose bei Diabetes mellitus und bei der Niereninsuffizienz. Auch beim Diabetes lässt sich eine Defizienz des antiatherogenen NO nachweisen (32). Die Hyperglykämie entkoppelt und hemmt die NO-Synthetase unter anderem über erhöhte ADMA-Spiegel, die hier durch vermehrte Bildung und verminderten enzymatischen Abbau blutzuckerbedingt zustande kommen (66). Eine Reihe weiterer proatherogener Mechanismen werden durch die Hyperglykämie in Gang gesetzt. Einer der wichtigsten ist jedoch der Anstieg nicht-enzymatischer Glykosylierung von Makromolekülen

mit der Bildung und Ablagerung von „advanced glycation end products“ (AGE) (67). So führt die Kombination von Diabetes und Niereninsuffizienz zur vermehrten Bildung und verminderter renalen Elimination von AGE's.

Diabetische Patienten mit einer fortgeschrittenen PAVK lassen sich auch unter der Diagnose diabetisches Fuß-Syndrom (DFS) subsumieren. Ursächlich für das DFS ist neben dem rein neuropathischen Fuß, den man bei etwa 60% der betroffenen Patienten findet, ein geringerer Teil der Fälle ausschließlich durch eine PAVK bedingt. Rund 30% der Patienten weisen dagegen ein Mischbild aus Neuropathie und PAVK auf (68, 69). Patienten mit rein neuropathischen Fußläsionen waren von der Untersuchung ausgeschlossen. Hinsichtlich des kombinierten Vorliegens einer PAVK und einer Neuropathie dürften sich die Verhältnisse niereninsuffizienter Diabetiker nicht wesentlich von denen niereninsuffizienter Patienten ohne Diabetes unterscheiden. 60 % der niereninsuffizienten Patienten entwickeln im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine periphere sensomotorische und autonome Polyneuropathie (70).

Im untersuchten Patientengut konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diabetischen und nicht diabetischen Patienten hinsichtlich der Outcome-Parameter Amputation und Mortalität nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu ist bei nicht urämischen PAVK-Patienten aller Stadien der Diabetes mellitus ein dominanter Risikofaktor hinsichtlich des Amputationsrisikos (71). Nach eingetretener kritischer Extremitätenischämie wird bei Diabetikern eine Gangrän häufiger gesehen als bei Nicht-Diabetikern (40% vs. 9%), was letztlich die Prognose der Extremität verschlechtert (72). Der fehlende Unterschied in den beobachteten Amputationsraten weist auf die bestimmende Rolle der Urämie hin.

5.3 Häufigkeit und Einfluss kardiovaskulärer Komorbidität auf die Outcome - Parameter Amputation und Tod

Daten aus epidemiologischen Erhebungen zeigen, dass die periphere arterielle Verschlusskrankheit als Indikator für das Vorliegen weiterer atherothrombotischer Manifestationen, wie koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Insuffizienz anzusehen ist. Bei der Beurteilung der Prävalenz kardio- und zerebrovaskulärer Komorbidität ist es nicht unerheblich, welche diagnostischen Kriterien zugrunde gelegt werden.

Von Herzter et al. (73) wurde bei 381 PAVK-Patienten zur präoperativen Diagnostik eine Koronarangiographie herangezogen. Dabei ließ sich bei 90% der operationspflichtigen PAVK-Patienten eine Beteiligung der Koronararterien nachweisen. Die Prävalenz ist deutlich niedriger, wenn bei asymptomatischen Patienten auf eine Koronarangiographie verzichtet wird, wie auch im vorliegenden Untersuchungsgut (74). In der nicht dialysepflichtigen PAVK-Population ist ein inverser Zusammenhang zwischen dem systolischen Knöchel-Arm-Index

(ABI) und dem Vorliegen einer KHK nachgewiesen worden. 75% der Patienten mit einem ABI kleiner 0,25 hatten eine angiographisch fassbare KHK, dagegen nur 17% mit einem ABI größer als 0,75 (75). Damit dürfte bei Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie die KHK-Häufigkeit in der ersteren Größenordnung liegen. Auch ohne PAVK ist die dialysepflichtige Niereninsuffizienz in hohem Maße mit einer KHK assoziiert (76, 77). In einer großen US-amerikanischen Studie mit 4025 inzidenten Dialysepatienten ist bei 38% eine KHK nachgewiesen worden (78).

In der durchgeführten Untersuchung lag bei 57% der Patienten eine KHK vor. Es ist davon auszugehen, dass bei angiographischer Diagnostik dieser Anteil weit höher liegt. Ein Teil der KHK-Patienten könnte unter der Diagnose Herzinsuffizienz (72% der Patienten) erfasst sein. Die KHK ist neben der multifaktoriell bedingten linksventrikulären Hypertrophie und Klappenvitien die führende Ursache eines chronisch kardialen Versagens beim Urämiker.

In der Untersuchung konnte kein signifikanter Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Amputationsrate festgestellt werden. Diese Beobachtung ist eher unerwartet, denn bei vermindertem Herzzeitvolumen verschlechtern sich die peripheren Perfusionsverhältnisse. Eine entsprechende medikamentöse Therapie und Dialyseführung führt offenbar zu einer ausreichenden Kompensation des Herzleidens. Dennoch war das Vorliegen einer Herzinsuffizienz hinsichtlich der Mortalität der Patienten prognostisch ungünstig.

Seltener als koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz fand sich bei 35% der untersuchten Patienten eine zusätzlich bestehende zerebrovaskuläre Insuffizienz. Dies liegt über den Angaben nicht urämischer Patienten (79). Ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der PAVK und Häufigkeit einer begleitenden CVI ist anzunehmen, ebenso der Einfluss der bestehenden Urämie.

Bei den amputierten Patienten wurde die Komorbidität zerebrovaskuläre Insuffizienz signifikant häufiger gefunden, als bei den Nichtamputierten. Allerdings konnten diese Patienten auch seltener einer Revaskularisation zugeführt werden. Möglicherweise haben Folgen der zerebrovaskulären Insuffizienz, z.B. Halbseitenlähmung nach Schlaganfall von Interventionen Abstand nehmen lassen.

5.4 Problematik der asymptomatischen PAVK

Bei 54% der Patienten gab es vor Auftreten der kritischen Extremitätenischämie keinen Hinweis auf das Vorliegen einer PAVK. Einige Patienten erleiden wahrscheinlich tatsächlich keine typische Klaudikatio-Symptomatik, da sie in ihrer Mobilität durch bestehende Begleiterkrankungen massiv eingeschränkt sind. PAVK-Stadien mit nur leichter oder einer mittelschweren Ischämie sind auch bei asymptomatischen Patienten mit Verfahren der angiologischen Diagnostik eindeutig zu erfassen. Therapeutisch würde das z.B. die Einstellung auf

Thrombozytenaggregationshemmer nach sich ziehen. Der Nutzen einer Beeinflussung von Risikofaktoren, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, ist in dieser Patientenklientel nicht sicher belegt. So führte in der deutschlandweiten 4D-Studie die Behandlung von dialysepflichtigen Typ II-Diabetikern mit dem CSE-Hemmer Atorvastatin nicht zu einer Senkung kardiovaskulärer Endpunkte (80). Eine Indikation zur prophylaktischen Revaskularisation ist nicht etabliert.

Obwohl der peripheren Neuropathie bei der Entstehung akraler Läsionen unzweifelhaft eine bedeutende Rolle zukommt, kann sie für fehlende Klaudikatio-Schmerzen nicht allein verantwortlich gemacht werden. Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie leiden ganz erheblich unter den ischämiebedingten Schmerzen und benötigen eine suffiziente analgetische Therapie.

Die Hälfte der Patienten entwickelte eine kritische Extremitätenischämie innerhalb des ersten Jahres nach Dialysebeginn, was die Bedeutung der Vor-Dialyseära unterstreicht. Nicht erst die Dialysepflicht der Niereninsuffizienz führt zu den schweren arteriosklerotischen Gefäßveränderungen. Der Grundstein wird bereits viele Jahre zuvor gelegt. So hatte schließlich bei den untersuchten Patienten die Dialysedauer vor Auftreten der kritischen Extremitätenischämie keinen Einfluss auf Amputation und Mortalität. Obwohl in der Gesamtpopulation der Dialysepatienten die Störungen der Kalzium-Phosphat-Hämostase und des sekundären Hyperparathyreoidismus mit einer erhöhten Mortalität belastet sind (81, 82), zeigte sich, dass diese Parameter das Schicksal der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie nicht mehr bestimmen. Das weist daraufhin, dass die Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren sehr frühzeitig erfolgen muss.

Von dieser Beobachtung leitet sich aber auch die Forderung ab, diese Patienten spätestens mit Aufnahme in das chronische Dialyseprogramm klinisch und angiologisch zu screenen und regelmäßigen Fußvisiten zu unterziehen.

5.5 Der Knöchel-Arm-Dopplerindex (ABI) bei dialysepflichtigen Patienten

Nicht nur als Screeningmethode, sondern auch um den Schweregrad einer Perfusionsstörung in der Peripherie zu erfassen, eignet sich die Bestimmung des Knöchel-Arm-Dopplerindex (ABI), wobei ein $ABI < 0,5$ eine dekompensierende Perfusion anzeigt (83, 84). Wenn der systolische Knöchelarteriendruck auf Werte um und unter 50 mmHg abgesunken ist, wird ein kritisches Druckniveau erreicht. Dies ist definiert als derjenige postokklusive Druck, der gerade noch zur ungestörten Kapillarpassage des Blutes ausreicht. Formal ist die Kapillarperfusion spätestens dann nicht mehr gewährleistet, wenn der postokklusive Druck

auf den Venendruck (20-25mmHg) abfällt. Experimentell wurde bewiesen, dass bereits bei höheren Drücken mit einer Blutstagnation zu rechnen ist (85).

Voraussetzung für die Bestimmung des ABI ist die Komprimierbarkeit der Knöchelarterien. Gerade bei Dialysepatienten und Diabetikern ist dies wegen der bestehenden Mediasklerose oftmals nicht gewährleistet (86). Es werden falsch hohe Doppler-Druckwerte und -Indizes bestimmt (87, 88), was Veranlassung war, diesen Parameter nicht in die Untersuchung aufzunehmen. Neuere Untersuchungen an 229 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie hatten ein höheres Amputationsrisiko bei einem $ABI > 1,3$ nachweisen können. Dieser Zusammenhang blieb auch bestehen, wenn Diabetiker und Niereninsuffiziente aus der Analyse herausgenommen wurden, was den Stellenwert der Mediasklerose gerade bei diesen Patienten betont (89).

Eine Alternative zum ABI stellt die Zehendruckmessung mittels Plethysmographie oder Laser-Doppler dar, da die Mediasklerose die Digitalarterien in der Regel nicht befällt (90). Diese Untersuchung wurde jedoch nicht durchgängig bei allen Patienten durchgeführt.

Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes ($tcpO_2$) ist eine weitere Möglichkeit, die Perfusionsverhältnisse in der Peripherie zu quantifizieren und unabhängig vom klinischen Befund eine Verlaufsbeurteilung und Wirksamkeitsbeurteilung revaskularisierender Interventionen vorzunehmen. Dieser Parameter hat therapeutisch insofern Bedeutung erlangt, als in Abhängigkeit vom $tcpO_2$ die erforderliche Amputationshöhe festgelegt werden kann (91). So konnte mit Hilfe von $tcpO_2$ -Bestimmungen in einer Untersuchung von Cyba-Altunbay et al. der Anteil der Oberschenkelamputationen von 64,3% auf 24,3% reduziert werden, was die postoperative Mortalität senkte und einen höheren Rehabilitationsgrad gewährleistete (92, 93).

5.6 Angiographische Befunde und angiologische Therapiestrategie

Die kritische Extremitätenischämie hat im Allgemeinen ihr Korrelat in einem Mehretagenbefall des Gefäßbaumes, wobei langstreckige femorokrurale Verschlüsse überwiegen (94). Bei unselektierten PAVK-Patienten findet sich in 10% eine Mehretagen-PAVK, im eigenen Untersuchungsgut waren bei 68% der Extremitäten mehr als eine Gefäßprovinz stenosiert oder okkludiert. Die Patienten mit nur einer befallenen Gefäßregion hatten ausschließlich eine Unterschenkel-PAVK mit komplexen Läsionen.

Wiederholt ist die Assoziation zwischen Risikoprofil und Verschlusslokalisation untersucht worden. In einer neueren Arbeit wurden hohes Alter, männliches Geschlecht und Diabetes mellitus als prädisponierende Faktoren für eine krurale PAVK identifiziert (95). Auch Haltmayer et al. (96) fanden einen Zusammenhang zwischen Diabetes und peripher gelegenen

arteriosklerotischen Läsionen. Da in allen Untersuchungen stets eine krurale Beteiligung vorlag, ist zu vermuten, dass auch die Niereninsuffizienz dazu prädisponiert.

Gerade die Komplexität der Gefäßläsionen bedingt, dass nicht alle Patienten revascularisiert werden können. Für nicht dialysepflichtige CLI-Patienten wird dieser Anteil mit 20-30% angegeben (97).

Exakte Aussagen über den natürlichen Verlauf der kritischen Extremitätenischämie sind nicht verfügbar, da die Patienten, so die Möglichkeit besteht, revascularisiert werden. Etwa 40% der Patienten, bei denen diese Option nicht gegeben ist oder erfolglos war, verlieren ihr Bein innerhalb eines halben Jahres (98). Diese Rate ist hoch, wobei nicht unerwähnt bleiben darf, dass es sich dabei um eine Negativauswahl an Patienten handelt. In der eigenen Untersuchung mussten 34% der nicht revascularisierten Extremitäten innerhalb eines Jahres amputiert werden. Das ist weniger als erwartet, allerdings sind 72% der nicht revascularisierten und nicht amputierten Patienten in diesem Zeitraum verstorben. Der Tod holte gewissermaßen die Amputation ein.

Nach TASC (98) wird bei 45-97% der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie der Versuch einer Revascularisation unternommen. Bei 70% der Extremitäten erfolgten im eigenen Krankengut revascularisierende Interventionen.

Ein gewisser Anteil der Extremitäten ist durch Bypassimplantation revascularisiert worden, ganz überwiegend mit poplitealer oder kruraler distaler Anastomose. 35% dieser revascularisierten Extremitäten mussten jedoch im Verlauf sekundär amputiert werden. Einer Beinerhaltungsrate von 65% steht im Einklang mit Untersuchungen an vergleichbaren Patientengruppen (52, 99, 100, 101). Eine finnische Arbeitsgruppe erreichte eine Beinerhaltungsrate von 85% nach zwei Jahren (102). Bei unselektierten Patienten wird als Ergebnis der gesamten Bypasschirurgie bei kritischer Extremitätenischämie, also auch aorto-iliaco-femoral, eine Amputationsrate von nur 10-20% angegeben (103).

Auffällig ist der hohe Anteil gefäßprothetisch versorgter Extremitäten. Der Verbrauch von Venenmaterial für arteriovenöse Shuntanlagen könnte hierfür ursächlich sein. Das ist insofern relevant, als kurzfristig die Offenheitsrate kniegelenksüberschreitender, langfristig aller PFTE-Prothesenbypässe schlechter ist als die von Venenbypässen (104). In der Untersuchung von Townley et al. (101) traten alle Bypassfrühverschlüsse bei PFTE-Prothesen auf.

Eine Therapiealternative stellt die endoluminale Intervention durch Angioplastie dar. Die Wirksamkeit der Angioplastie ist auch bei kritischer Extremitätenischämie gut dokumentiert. Die Beinerhaltungsraten bei nicht urämischen Patienten rangieren je nach follow-up zwischen 63% bis hin zu 97% (105, 106, 107, 108, 109). Die Auswertung von STAR-Registerdaten identifizierte Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und schlechten tibialen „run-off“ als prognostisch ungünstige Risikofaktoren für die Offenheitsrate nach femoropoplitealer

PTA (110). Dennoch fand die Arbeitsgruppe um Graziani et al. (111) bei urämischen Patienten mit schwerer PAVK Beinerhaltungsraten von 87% nach einem Jahr. Diese sinkt auf 52%, wenn ausschließlich infrapopliteal angioplastiert werden kann (58). In der eigenen Untersuchung wurde der überwiegende Anteil der Patienten einer Angioplastie zugeführt. Dabei konnten Beinerhaltungsraten von 58,8% bei knapp über der Hälfte infrapopliteal durchgeführter Angioplastien erzielt werden.

Die prozedurale Komplikationsrate bei den durchgeführten Angioplastien lag bei 13%. Sie ist damit höher als in der Normalpopulation, die hier mit 2-6% beziffert wird (112). Es handelte sich fast ausschließlich um Stichkanalprobleme. Kalzifizierte rigide Gefäße, hypertensive Entgleisungen, urämisch bedingte Thrombozytenfunktionsstörungen oder die notwendige Antikoagulation bei nachfolgender Dialysebehandlung könnten Ursache für die erhöhte Komplikationsrate sein. Ein sorgfältiges periinterventionelles Management ist bei diesen Patienten unerlässlich.

Im Vergleich der radiologisch interventionellen und der offen chirurgischen Gefäßrekonstruktion ergaben sich hinsichtlich der Beinerhaltungsraten im untersuchten Patientenkollektiv innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine Unterschiede.

Die BASIL-Studie (113), eine prospektive Studie an 452 Patienten mit fortgeschrittener PAVK, die das Outcome von primärer Angioplastie und primärer Bypasschirurgie verglich, zeigte, dass mittelfristig die Erfolgsquoten beider Verfahren identisch sind. Langfristig, bei einem follow-up von zwei Jahren, zeigen Bypässe eine höhere Offenheitsrate. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu einer Untersuchung an Dialysepatienten von Jaar et al. (114), die eine höhere Amputationsrate bei chirurgisch versorgten Patienten nach drei Jahren zeigte.

Die Anwendung von Prostanoiden (Alprostadil=PGE1, Iloprost=PGE2) zur Verbesserung der Mikrozirkulation beschränkte sich auf Alprostadil, wobei die Therapiemodalitäten extrem heterogen waren. Mit der üblicherweise drei Mal wöchentlichen Infusion des Medikamentes zur Dialyse konnte eine ambulante Therapie gewährleistet und den meist desolaten Venenverhältnissen der Patienten Rechnung getragen werden. Die sehr kurzen Therapiedauern <20 Tage kamen zustande, weil die Therapie entweder wegen Nebenwirkungen, in der Regel symptomatischen Hypotonien, oder aber, was häufiger der Fall war, wegen zwischenzeitlich notwendiger Amputation abgebrochen wurde. Therapiedauern >28 Tage resultierten teilweise aus Wiederholungen der Therapiezyklen bei eingetretener Verschlechterung des Lokalbefundes. Die Dosis von 60 µg pro Gabe wurde nicht durchgehend ausgeschöpft, wohl aus Furcht vor möglichen Nebenwirkungen, insbesondere vor der myokardialen Dekompensation

und der Hypotonie, beides Krankheitszustände, die ohnehin gehäuft bei Dialysepatienten vorkommen.

In Untersuchungen an nicht urämischen CLI-Patienten ließ sich durch Alprostadil ein therapeutischer Effekt hinsichtlich Ulkusheilung und Schmerzreduktion, nicht aber hinsichtlich der Reduktion der Amputationsrate zeigen (115). Aufgrund der nicht standardisierten Therapiemodalitäten kann in dieser Arbeit keine Stellung zum Nutzen der Alprostadiltherapie genommen werden.

5.7 Das Outcome revaskularisierter und nicht revaskularisierter Extremitäten

Wurde das Outcome revaskularisierter und nicht revaskularisierter Extremitäten miteinander verglichen, so zeigte sich, dass sich die Amputationsraten in beiden Gruppen nicht unterschieden. Das bedeutet a) die Revaskularisation war nicht der entscheidende Einflussfaktor für den Extremitätenerhalt und b) die Amputation ist nicht verantwortlich für die unterschiedliche Mortalität, die in beiden Patientengruppen gefunden wurde.

Etablierte Indikationen für die primäre Amputation der unteren Extremität mit chronisch kritischer Ischämie sind nicht beherrschbare Schmerzen und/oder nicht kontrollierbare Infektionen in Zusammenhang mit

- nicht revaskularisierbaren Gefäßen
- ausgedehnten Weichteilnekrosen in Belastungszonen des Fußes
- weitgehendem Funktionsverlust der Gliedmaße durch Lähmung oder Kontraktur der großen Gelenke
- Komorbidität mit begrenzter Lebenserwartung des Patienten (49, 116).

Bei 47 Extremitäten wurde nicht die Indikation zur primären Amputation gestellt, sondern der Versuch einer Revaskularisation unternommen. Dennoch mussten diese Extremitäten im Verlauf in einem relativ kurzen Zeitraum sekundär majoramputiert werden. Das waren immerhin 39,7% aller revaskularisierten Extremitäten.

Es ist nach wie vor schwierig, die Patienten zu identifizieren, die bei fehlender klarer Indikation zur primären Amputation trotzdem nicht von einer Revaskularisation profitieren. Es ist versucht worden, Scoresysteme zu entwickeln, die angiographische und klinische Faktoren berücksichtigen, die jedoch mangels großer prospektiver Studien zur Überprüfung ihrer Praktikabilität keinen Eingang in den klinischen Alltag gefunden haben (92). Völliges Fehlen distaler Gefäße in Assoziation mit einem Knöchel-Arm-Index $<0,30$ wird als nicht revaskularisier-

bar akzeptiert (117, 118, 119). Doppler-Druck-Indizes sind jedoch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz wenig aussagefähig.

Untersuchungen an Dialysepatienten zeigten, dass das Vorhandensein einer Fersengangrän den Erfolg einer Revaskularisation in dieser Patientengruppe unwahrscheinlich macht (120, 121).

In der vorliegenden Arbeit kristallisierte sich von allen untersuchten Parametern der Unterschenkelausstrom als der entscheidende Einflussfaktor auf die Amputationsrate heraus, unabhängig davon, ob revaskularisiert wurde oder nicht. Je schwerer die Veränderungen peripher-infrapopliteal lokalisiert waren, desto höher war das Risiko einer Amputation. In der Extremitätengruppe mit sekundärer Amputation hatten 81% kein oder nur ein originäres Unterschenkelgefäß, wohingegen diese Situation nur bei 48% der Extremitäten vorlag, die nach Revaskularisation nicht amputiert werden mussten.

Das Problem, einen Revaskularisationsversuch auch bei geringer Erfolgsaussicht vorzunehmen, wird stets relevant sein. Im Zweifelsfall kann dem Patienten die Revaskularisation nicht vorenthalten werden. Eine exzessiv erhöhte Mortalität sekundärer Amputationen nach Bypassversorgung ist allerdings beschrieben worden (92).

In der vorliegenden Untersuchung ist der überwiegende Anteil der Patienten angioplastiert worden. Daraus leitet sich ab, dass eine Angioplastie eher gerechtfertigt ist, dass aber Patienten, die offen chirurgisch versorgt werden sollen, einer besonders sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Risiko des geplanten Eingriffes bedürfen. Dabei ist eine enge Zusammenarbeit aller Fachdisziplinen, die in die Behandlung des Patienten involviert sind, zu fordern.

Hinsichtlich des Dilemmas in der Peripherie „versandender“ Gefäße wird derzeit die Beeinflussung der Angiogenese durch Gen- oder Stammzelltherapie geprüft (122). In der genbasierten TALISMAN-Studie mit repetitiver intramuskulärer Injektion von NV1FGF, einem plasmidkodiertem Fibroblasten-Wachstumsfaktor, konnte die klinische Wirksamkeit an Patienten mit kritischer Extremitätenischämie belegt werden (123). Die Rationale der Stammzelltherapie ist, dass endotheliale Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in ischämisches Gewebe einwandern und dort zu Endothelzellen differenzieren. Zum anderen weisen BM-MNC auch ohne typische endotheliale Oberflächenmarker einen hohen Gehalt an angiogenen Wachstumsfaktoren auf, die ebenfalls zur Neorevaskularisation von ischämischen Geweben führen. Eine japanische Arbeitsgruppe konnte eine signifikante Verbesserung der Beindurchblutung durch diese Therapie nachweisen (124).

5.8 Revaskularisation und Amputation in Beziehung zur Mortalität

Patienten mit chronischer kritischer Extremitätenischämie haben laut TASC II eine 20%ige Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der Erkrankung (103). Die Mortalität in der hier untersuchten Patientengruppe war fast um das Dreifache (56%) gesteigert.

Besonders Patienten, die nicht revaskularisiert wurden, wiesen eine vergleichsweise höhere Mortalität auf als revaskularisierte Patienten. Daraus ist nicht zwangsläufig ein Überlebensvorteil, bedingt durch die Revaskularisation, abzuleiten. Revaskularisiert wird nur, wenn die Gefäßverhältnisse, der Allgemeinzustand des Patienten und der Lokalbefund es noch zulassen. Wenn eine der drei Fragen mit „nein“ beantwortet werden muss, entfällt nicht nur die Therapieoption der Revaskularisation, sondern die Prognose des Patienten ist dann per se schlechter als bei Patienten, die einer derartigen Intervention noch zugeführt werden können. Vergleichbar mit der Therapie und Prognose bei unterschiedlich fortgeschrittenen Stadien einer Krebserkrankung. Hinweis auf die primär schlechtere Ausgangslage nicht revaskularisierter Patienten war der signifikant niedrigere BMI in dieser Patientengruppe. Ein niedriger BMI war sowohl für die Mortalität im gesamten Beobachtungszeitraum, als auch für die 30-Tage-Mortalität nach Majoramputation negativ prognostisch bestimmend. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Hakim und Lowrie, in denen generell bei Dialysepatienten ein hoher BMI mit besserem Überleben verknüpft ist (5).

Dass die Forderung, möglichst viele Patienten zu revaskularisieren, um damit Amputation und Tod zu vermeiden, nicht undifferenziert betrachtet werden kann, zeigt eine neuere Untersuchung von Taylor SM et al. (125) Hier hatten solche Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie, die einer Angioplastie zugeführt worden waren, eine höhere Mortalität nach zwei Jahren als Patienten, die amputiert wurden. Die Vorteile der Angioplastie hinsichtlich der Lebensqualität waren marginal. Dieses Ergebnis wurde als Folge des chronisch entzündlichen Prozesses und dessen notwendiger Behandlung interpretiert. Langfristige antibiotische und analgetische Behandlungen und damit verbundenen Nebenwirkungen sowie immer wiederkehrende Krankenhausaufenthalte konnten auch bei den hier untersuchten Patienten dokumentiert werden. Sie führen oft zur Erschöpfung der biologischen Reserven, teilweise hatten die Patienten auf ihrem Leidensweg bis zu 10 kg an Gewicht abgenommen.

Eine stattgehabte Majoramputation verschlechterte die Prognose der Patienten nicht, die Mortalität war bei Amputierten und Nicht-Amputierten gleich hoch. Obschon eine notwendige Amputation anzeigt, dass sich der betroffene Patient in einem fortgeschrittenen Krankheitszustand befindet, d.h. seine Prognose schlechter ist als bei Patienten, die nicht majoramputiert werden müssen, scheint dieser Nachteil durch den Nutzen der Amputation, nämlich die Entfernung eines chronisch entzündlichen Fokus, ausgeglichen zu werden, solange diese

rechtzeitig erfolgt. 28% der majoramputierten Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach Amputation, Patienten mit deutlich höheren systemischen Entzündungszeichen und höherem Gewichtsverlust. Führende Todesursache in dieser Patientengruppe war (12/17) Multiorganversagen infolge Sepsis mit Fokus ischämische Extremität.

5.9 Todesursachen

Insgesamt war der Anteil septisch verstorbenen Patienten recht hoch, höher als der Anteil kardial verstorbenen Patienten. Dieses Verhältnis ist in der unselektierten Dialysepopulation genau umgekehrt. Hier sind kardiale Ereignisse mit 41% die Haupttodesursache, gefolgt von Infektionen mit 18,5% (43). Dennoch spielen kardiale Vorerkrankungen keine unwesentliche Rolle, da nachgewiesen wurde, dass neben hohem Alter und niedrigem BMI eine Herzinsuffizienz die Mortalität beeinflusst.

Die Analyse der Todesursachen bestätigt die Ergebnisse anderer Untersuchungen, wonach die PAVK zumindest im Stadium der kritischen Extremitätenischämie über das Maß einer Markererkrankung hinaus auch zur eigenständigen Todesursache dieser Patienten wird (47,48).

6 Zusammenfassung

Die hohe Mortalität von Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie nimmt bei Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz weiter zu. Im eigenen Krankengut, das 113 dialysepflichtige Patienten mit kritischer Extremitätenischämie umfasste, überlebten lediglich 27% ein Jahr nach Diagnosestellung amputationsfrei. Die 1-Jahres-Mortalität betrug in der Dialysepopulation 56%.

Für die hohe Sterblichkeit der PAVK-Patienten zeichnen kardiale und zerebrale Ereignisse verantwortlich. Im untersuchten Kollektiv dialysepflichtiger CLI-Patienten war neben kardialen Ereignissen die Sepsis ausgehend von der ischämischen Extremität Haupttodesursache.

Bei der Untersuchung von Einflussfaktoren auf den Outcome-Parameter Majoramputation zeigte sich, dass die Quantität des Unterschenkelausstroms entscheidend war. Ein therapeutisches Eingreifen durch Revaskularisation konnte die Amputationsrate nicht vermindern, es wurden 39,7% sekundärer vs. 34% primärer Amputationen notwendig. Eine stattgehabte Majoramputation verschlechterte die Prognose der Patienten nicht. Unterschiedliche Mortalitäten zeigten sich nach primärer und nach sekundärer Amputation mit höherer Sterblichkeit nach primärer Amputation.

Atherogene Risikofaktoren hatten in den vorliegenden schweren Stadien der Erkrankung weder auf die Amputations- noch auf die Mortalitätsrate einen Einfluss.

Bei der chronisch kritischen Extremitätenischämie handelt es sich zweifellos um eine terminale Manifestation der Arteriosklerose, bei der die Möglichkeiten therapeutischer Interventionen erheblich limitiert sind, wenn zusätzlich eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz vorliegt, die die Prognose drastisch verschlechtert.

Einer Progressionshemmung in früheren Krankheitsstadien ist große Bedeutung beizumessen.

Literaturverzeichnis

- 1 Geiler G.: Erkrankungen der Gefäße. In: Spezielle Pathologie; Hrsg. Hecht A. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1989) 62-88
- 2 Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ.: Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am j Public Health (1951) 279-286
- 3 Boushey CJ, Beresford SAA, Omen GS et al.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 274 (1995) 1049-1057
- 4 Lonenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ.: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population. J Am Soc Nephrol 13 (2002) 1918-1927
- 5 Hakim M, Lowrie E.: Obesity and mortality in ESRD: It is good to be fat? Kidney Int 55 (1999) 1580-1581
- 6 Degoulet P, Legrain M, Rèach I, Aimè F, Devriès C, Rojas P, Jacobs C.: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane Collaborative Study. Nephron 31 (1982) 103-110
- 7 Kalanther-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Mcallister CJ, Kopple JD.: A low rather than a high, total plasma homocystein is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 15 (2004) 442-453
- 8 Menne J: Metabolische und endokrine Störungen bei Nierenerkrankungen In: Klinische Nephrologie, Hrsg. Koch KM, Urban und Fischer (2000) 888-899
- 9 Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobson DW, Robinson K, Dennis VW.: Prospective study of hyperhomozysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. Circulation 97 (1998) 138-141

- 10 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM.: Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 (2004) 2208-2215
- 11 Luo D, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G.: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386 (1997) 78-81
- 12 Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A, Muller-Esterl W, Sablitzky F, Kaiser S, Blessing M.: Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem* 272 (1997) 3496-3503
- 13 Ketteler M, Wanner C, Metzger T, Bongartz P, Westenfeld R, Gladziwa U, Schurgers LJ, Vermeer C, Jahnen-Dechent W, Floege J.: Deficiencies of calcium – regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardio-vascular calcification in uremia. *Kidney Int* 84 (2003) 84-87
- 14 Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM.: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87 (2000) 10-17
- 15 Suki W, Zabaneh R, Cangiano J.: The DCOR trial: A prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients. Abstract PO745, presented at the American Society of Nephrology Renal Week; 2005, Philadelphia
- 16 Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55 (1999) 648-658
- 17 Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA.: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35 (2000) 469-476
- 18 Schiffel H, Fischereder M, Sitter T.: Biokompatibilität der Nierenersatztherapie. *Der Internist* 108 (1999) 37- 48

- 19 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T.: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55 (1999) 1899-1911
- 20 Koenig W, Wanner CH.: C-reactive protein and coronary artery disease-what is the link? *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999) 2798-2800
- 21 Arici M, Walls J.: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59 (2001) 407-414
- 22 Grindt M, Sester U, Kaul H, Köhler H.: Production of proinflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single-cell level: *J Am Soc Nephrol* 9 (1998) 1689-1696
- 23 Bode-Böger SM, Böger RH, Kienke S, Junker W, Frölich JC.: Elevated L- arginine / dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L- arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 219 (1996) 598-603
- 24 Rösen P.: Endotheliale dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Athero-sklerose. *Journal für Kardiologie* 9 (2002) 556-562
- 25 Cooke JP, Tsao PS.: Is NO an antiatherosclerotic molecule? *Arterioscler Thromb* 14 (1994) 653-655
- 26 Kielstein JT, Fliser D.: Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)- ein kleines Molekül mit großer Bedeutung für den Nephrologen? *Nephro News* 5 (2003) 1-5
- 27 Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Böger R.: Asymmetric dimethylarginin, C reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 490-496
- 28 Valkonen VP, Päirä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R.: Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358 (2001) 2113-2117

- 29 Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, Cataliotti A, Böger R.: Left ventricular Hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 (2002) 339-345
- 30 Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358 (2001) 2113-2117
- 31 Nawroth PP, Bierhaus A, Vogel GE, Hofmann MA, Zumbach M, Wahl P, Ziegler R.: Nichtenzymatische Glykierung und oxidativer Stress bei chronischen Erkrankungen und Diabetes mellitus. *Med Klin* 1 (1994) 29-37
- 32 Mulac K.: Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *J Kardiol* 12 (2005) 9-14
- 33 Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran IJ jr., Chow WS, Stern D, Schmidt AM.: Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 4 (1998) 1025-1031
- 34 Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ.: Efficiency of removal of circulation advanced glycolysation end products and mode of treatment in patients with ERDS. *J Am Soc Nephrol* 3 (1992) 335
- 35 Kilhovd BK, Juutilainen A, Letho S.: High serum levels of advanced glycation end products predict increased coronary heart disease mortality in nondiabetic women but not in nondiabetic men. A population-based 18-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (2005) 815-820
- 36 Floege J, Ketteler M.: Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 59-66
- 37 Schwarz U., Buzello M., Ritz E., Stein G., Raabe G., Wiest G., Mall G., Amann K.: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000) 218-223

- 38 Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F.: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106 (2002) 100-105
- 39 Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K.: Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61 (2002) 638-647
- 40 getABI Study group: German epidemiological trial on ankle brachial index for elderly patients in family practice to detect peripheral arterial disease, significant marker for high mortality. *VASA* 31 (2002) 241-248
- 41 Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL et. Al.: Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease. Observations from the Dialysis Outcomes and Practice patterns Study (DOPPS).: *Circulation* 114 (2006) 1914-1922
- 42 Collins AJ, Hanson G, Umen A, Kjellstrand C, Keshaviah P.: Changing risk factor demographics in end stage renal disease patients entering hemodialysis and the impact on long-term mortality. *Am J Kidney Dis* 15 (1990) 422-432
- 43 www.quasi-niere.de Bericht 2005/2006
- 44 Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ.: High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172 (2004) 95-105
- 45 CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348 (1996) 1329-1339
- 46 Pittrow D.: Signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit: 3-Jahres-Ergebnisse der getABI Studie. *Z Kardiol* 94 (2005) IV 19-IV23

- 47 Koch M, Trapp R, Kulas W, Grabensee B.: Critical limb ischaemia as a main cause of death in patients with end stage renal disease: a single-centre study *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 2547-2552
- 48 Jaar BG, Hermann JA, Furth SL, Briggs W, Powe NR.: Septicemia in diabetic hemodialysis patients: comparison of incidence, risk factors, and mortality with nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35 (2002) 282-292
- 49 TASC-Working Group.: Management of peripheral arterial disease (PAD). Transatlantic intersociety consensus (TASC). *J Vasc Surgery* 31(2000) 1-296
- 50 Donayre CE.: Results of revascularization for peripheral arterial insufficiency in chronic renal failure patients. *Semin Vasc Surg* 9 (1996) 253-261
- 51 Andros G, Hartis RW, Salles-Cunha SX, Dulawa LB, Oblath RW, Apyan L.: Bypass grafts to the ankle and foot. *J Vasc Surg* 7 (1988) 785-794
- 52 Sanchez LA, Goldsmith J, Rivers SP, Panetta TF, Wengerter KR, Veith FJ.: Limb salvage surgery in end stage renal disease: It is worthwhile? *J Cardiovasc Surg* 33 (1992) 344-348
- 53 Jaar B, McKay S, Berns J, Cohen R, Rudnick M.: Outcome of hemodialysis patients following peripheral vascular disease surgery. *J Am Soc Nephrol* 10 (1999) 244 A
- 54 Baele HR, Piotrowski JJ, Yuhas J, Anderson C, Alexander JJ.: Infrainguinal bypass in patients with end-stage renal disease. *Surgery* 117 (1995) 319-324
- 55 Wassermann RJ, Saroyan RM, Rice JC, Kerstein MD.: Infrainguinal revascularization for limb salvage in patients with end-stage renal disease. *South Med* 84 (1991) 190-192
- 56 Lumsden AB, Besman A, Jaffe M, Mac Donald MJ, Allen RC.: Infrainguinal revascularization in end-stage renal disease. *Ann Vasc Surg* 8 (1994) 107-112

- 57 Reddan DN, Marcus RJ, Owen WF jr., Szczech LA, Landwehr DM.: Long-term outcomes of revascularization fo peripher vascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 38 (2001) 57-63
- 58 Aulivola B, Gargiulo M, Bessoni M, Rumolo A, Stella A.: Infrapopliteal angioplasty for limb salvage in the setting of renal failure: do results justify its use? *Ann Vasc Surg* 19 (2005) 762-768
- 59 Brosi P, Baumgartner I, Silvestro A, Do DD, Maher F, Triller J, Diehm N.: Below-the-knee angioplasty in patients with end-stage-renal disease. *J Endovasc Ther* 12 (2005) 704-713
- 60 Llewellyn-Jones D, Abraham SF.: Quetelet index in diagnosis of anorexia nervosa. *Brit Med J* 288 (984) 1800-1808
- 61 Hepp W.: Amputationen. In: *Gefäßchirurgie*. Hrsg. Hepp W, Kogel H., Urban und Fischer (2001) 5515-517
- 62 Kopple JD.: National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* (2001) 66-70
- 63 National Kidney Foundation Kidney disease outcome quality initiative: Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* (2004)
- 64 Dops AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR.: Risc factors for popliteal and carotid wall thickness in the atherosclerosis risk communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 150 (1999) 1055-1067
- 65 Beach KW, Brunzell JD, Strandness DE jr.: Prevalence of severe arteriosclerosis obliterans in patients with diabetes mellitus: relation to smoking and form of therapy. *Arteriosclerosis* 2 (1982) 275-280
- 66 Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW.: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric synthase inhibitor. *J Am Assoc* 287 (2002) 1420-1426

- 67 Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP.: AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res*, 37 (1998) 586-600
- 68 Macfarlane RM, Jeffcoate WJ.: Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 14 (1997) 867-870
- 69 Risse A.: Diabetisches Fußsyndrom. In: *Diabetologie kompakt*. Hrsg. Schatz H., Georg Thieme (2004) 314-326
- 70 Dobbstein H.: Zentrale und periphere neurologische Störungen. In: *Blutreinigungsverfahren*. Hrsg. Franz HE, Hörl WH., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1997) 219-227
- 71 Da Silva A, Widmer LK, Ziegler HW, Nissen C, Schweiger W.: The Basle longitudinal study; report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *J Chron Dis* 32 (1979) 797-803
- 72 Kannel WB.: Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 1 (1994) 333-339
- 73 Hertzner N, Beven EG, Young JR.: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. *Ann Surg* 19 (1994) 223-233
- 74 Aronow WS, Ahn C.: Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease and atherothrombotic brain infarction in men and women older than 62 years. *Am J Cardiol* 74 (1994) 64-65
- 75 Hertzner NR.: The natural history of peripheral vascular disease: Implications for its Management. *Circulation* 83 (1999) 12-19
- 76 Josephs W, Odenthal HJ: Kardiale Manifestation der terminalen Niereninsuffizienz. *Dtsch Med Wschr* 120 (1995) 141-144
- 77 Foley RN, Parfrey PS.: Risk factors of cardiac morbidity and mortality in dialysis patients. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 3 (1994) 608-614

- 78 Austin G, Bloembergen S, Bloembergen WE.: Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: A cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 1516-1523
- 79 Dormandy J, Mahir M, Ascady G et al.: Fate for the patient with chronic limb ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg* 30 (1989) 50-57
- 80 Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, Ritz E for the German Diabetes Study investigators: Atorvastatin in patients with typ II diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353 (2005) 238-248
- 81 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK.: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31 (1998) 607-617
- 82 Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK.: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 2131-2138
- 83 Abul-Khoudoud O.: Diagnosis and risk assessment of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther* 13 (2006) 10-18
- 84 Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB.: Validation of diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 21 (1998) 855-859
- 85 Burton AC.: Physicals pinziplles of circulatory phenomena: the physical equilibria of the heart, and blood vessels. *Handbook of physiology, sect 2. Circulation* (1962) 85-106
- 86 Sucker C, Lanzer P.: Arteriosklerose und Mediasklerose. *Med Klin* 95 (2000) 207-210

- 87 Podhaisky H, Amthor A, Hansgen K et al.: Dopplersonographic findings in media sclerosis of extremities, verified by radiography. *Z Ges Inn Med* 34 (1979) 213-216
- 88 Ono K, Akiyasu T, Hironobu K et al.: Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14 (2003) 1591-1598
- 89 Silvestro A, Diehm H, Savolainen H, Do DD, Vögele J, Mahler F, Zwicky S, Baumgartner I.: Fairly high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med* 11 (2006) 69-74
- 90 Birrer M.: Die Bestimmung des Ankle Brachial Index: ein zuverlässiges Diagnoseinstrument zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos.: *Schweiz Med Forum* 7 (2007) 254-258
- 91 Abou-Zamzam AM jr.: Lower extremity amputation: Indications, patient evaluation and level determination. In: *Vascular Surgery*. Hrsg. Rutherford RB. Elsevier Saunders (2005) 2452-2458
- 92 Taylor PR.: Functional outcome and natural history of major lower extremity amputation. In: *Vascular Surgery*. Hrsg. Rutherford RB. Elsevier Saunders (2005) 2482-2485
- 93 Cyba-Altunbay S, Vollmar JF, Waurick M.: Transcutaneous measurement of oxygen partial pressure in the preoperative determination of the amputation level in the arterial occlusive disease of the lower extremity: *Langenbecks Arch Chir* 363 (1985) 207-218
- 94 Beard JD.: Chronic lower limb ischemia. *West J Med* 173 (2000) 60-63
- 95 Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, Mahler F, Baumgartner I.: Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31 (2006) 59-63

- 96 Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, Luft C, Poelz W, Haidinger D.: Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 20 (2001) 200-207
- 97 Ho TK, Rajkumar V, Black DC, Abraham D, Baker D.: Critical limb ischemia classification and therapeutic angiogenesis. *Int J Angiol* 14 (2005) 45-49
- 98 TASC-Working Group. Epidemiology, Natural History, Risk factors. In: TASC. Management in peripheral arterie disease. *J Vasc Surg.*2000; 31, 5-35
- 99 Georgopoulos S, Filis K, Vourliotakis G, Bakoyannis C, Papapetrou A, Klonaris C, Papalambros E, Bastounis E.: Lower extremity bypass procedures in diabetic patients with end-stage renal disease: Is it worthwhile? *Nephron Clin Pract* (2005) 37-41
- 100 Sigala F, Georgopoulos S, Langer S, Baunach C, Papalambros E, Sigala K, Bramis J, Bakoyiannis C, Bastounis E, Hepp W.: Ergebnisse infrainguinaler Rekonstruktionen beim diabetischen Dialysepatienten. *VASA* 35 (2006) 15-20
- 101 Townley WA, Carrell TWG, Lenkins MP, Wolfe JHN, Cheshire NJW.: Critical limb ischemia in the dialysis-dependent patient: infrainguinal vein bypass is justified. *Vasc a Endovasc Surg.* 40 (2006) 362-366
- 102 Biancari F, Kantonen I, Mätzke S, Albäck A, Roth WD, Edgren J, Lepäntalo M.: Infrainguinal endovascular and bypass surgery for critical leg ischemia in patients on long-term dialysis. *Ann Vasc Surg* 16 (2002) 210-214
- 103 Nogren L, Hiatt WR et al.: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASCII). *Eur J Vac Endovasc* 33 (2007) 2-75
- 104 Klinkert P, van Dijk PJ, Breslau PJ.: Polytetrafluoroethylene femorotibial bypass grafting: 5-year patency and limb salvage. *Ann Vas Surg* 17 (2003) 486-491
- 105 Kudo T, Chandra FA, Ahn SS.: The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J Vasc Surg* 41 (2005) 423-435

- 106 Faglia E, Dalla PL, Clerici J, Graziani L et al.: Peripheral angioplasty as the first-choice revascularisation procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and follow 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29 (2005) 620-627
- 107 Mousa A, Rhee JY, Trocciola SM, Dayal R et al.: Percutaneous endovascular treatment for chronic limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 19 (2005) 186-191
- 108 Jämsen T, Manninen H, Tulla H, Matsi P.: The final outcome of primary infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty in 100 consecutive patients with chronic critical limb ischemia. *J of vasc and intervent radiol* 13 (2002) 455-463
- 109 Kalbaugh CA, Taylor SM, Blackhurst DW, Dellinger MB, Trent EA, Youkey JR.: One-year prospective quality-of-life outcomes in patients treated with angioplasty for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 44 (2006) 296-302
- 110 Clark TWI, Groffsky LJ, Soulen MC.: Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Intervent Radiol* 12 (2001) 923-933
- 111 Graziani L, Silvestro A, Bertne V, Manara E, Alcicandri A, Parrinello G, Manganosi A.: percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 1144-1149
- 112 Treitl M., Ruppert V., Mayer A.K., Degenhart C., Reiser M., Rieger J.: Die chronische kritische Unterschenkelischämie: prätherapeutische Diagnostik, Methoden der Revaskularisation. *Radiologe* 46 (2006) 962-972
- 113 Adam DJ, Beard JD, Cleveland T et al.: Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL) : multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 366 (2005) 1925-1934
- 114 Jaar BG, Astor BJ, Berns JS, Powe NR.: Predictors of amputations and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65 (2004) 613-620

- 115 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis. Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) 31 (2004) 4-20
- 116 Vollmar J.: Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. Hrsg. Vollmar J. Georg Thieme (1996) 273-278
- 117 Owens RS, Carpenter JP, Baum RA, Perloff LJ, Cope C.: Magnetic resonance imaging of angiographically occult runoff vessels in peripheral arterial occlusive disease. N Engl J Med 326 (1992) 1577-1581
- 118 Howell MA, Colgan MP, Seeger RW, Ramsey DE, Sumner DS.: Relationship of severity of lower limb peripheral vascular disease to mortality and morbidity: a 6 year follow-up study. J Vasc Surg 9 (1989) 691-696
- 119 Wolfe JH, Wyatt MG.: Critical and subcritical ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 13 (1997) 578-582
- 120 Edwards JM, Taylor LM jr, Porter JM.: Limb salvage in end-stage renal disease (ESRD): Comparison of modern results in patients with and without ESRD. Arch Surg 123 (1988) 1164-1168
- 121 Leers SA, Reifsnnyder T, Delmonte R, Caron M.: Realistic expectations for pedal bypass grafts in patients with end-stage renal disease. J Vasc Surg 28 (1998) 976-980
- 122 Baumgartner I.: Sind die Gen-oder Stammzelltherapie eine therapeutische Option? Kardiovask Med 7 (2004) 331-336
- 123 Nikol S, VanBelle E, Diehm C et al.: Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. Abstrakt 405-410 American College of Cardiology 55th annual scientific session (2006)

- 124 Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al.: Therapeutic angiogenesis in patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 360 (2002) 427-435
- 125 Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Kellicut DC, Langan EM 3rd, Youkey JR.: A comparison of percutaneous transluminal angioplasty versus amputation for critical limb ischemia in patients unsuitable for open surgery. *J Vasc Surg* 45 (2007) 304-310

Lebenslauf

Name	Christiane Meyer
Geburtsdatum	03.02.1968
Geburtsort	Dessau
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Schulbildung	1974-1984 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule in Oranienbaum
	1984-1986 Abitur an der Erweiterten Oberschule in Gräfenhainichen
Berufsausbildung	1986-1987 Pflegerisches Vorpraktikum an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Bezirkskrankenhauses Dessau
	1987-1993 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Akademie Magdeburg
	1993-1995 AiP an der Inneren Klinik des Städtischen Klinikums Dessau
	1995 Approbation als Ärztin
	1995-1999 Assistenzärztin in der Inneren Klinik des Städtischen Klinikums Dessau
	1999 Fachärztin für Innere Medizin
	1999-2004 Fachärztin für Innere Medizin in der Inneren Klinik des Städtischen Klinikums Dessau
	2004 Erlangung der Schwerpunktsbezeichnung Nephrologie
	seit 2004 Nephrologin am Städtischen Klinikum Dessau

24. Juli 2007

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität vorgelegt.

Christiane Meyer

Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn Professor Dr. med. Hubert Podhaisky, Leiter des Bereiches Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, möchte ich für die engagierte Beratung, sachkundige Anleitung und konstruktive Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit ganz herzlich danken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Kachel, dem Leiter der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Herrn PD Dr. Dr. med. R. Schück, Leiter der Klinik für Chirurgie, und Herrn Prof. Dr. med. M. Plauth, dem Leiter der Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau, für die Überlassung der klinischen, radiologischen und gefäßchirurgischen Daten und Befunde der Patienten, ebenso wie Frau Dr. med. C. Striebing, Leiterin KfH-Dialyse Dessau, und Frau Dr. med. R. Rösch in niedergelassener Praxis.

Nicht unerwähnt bleiben darf Frau Silvester vom Archiv des Städtischen Klinikums Dessau, die durch zeitgerechte und umsichtige Bereitstellung der zahlreichen Krankenunterlagen zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken, die mich in meiner Motivation stets bestärkt und unterstützt hat.

Thesen

1. Die kritische Extremitätenischämie weist bei niereninsuffizienten Patienten einen besonders schweren Verlauf mit ungünstiger Prognose und unzureichender therapeutischer Beeinflussbarkeit auf.
2. In der eigenen Studie, in der 113 Patienten eingeschlossen wurden, fand sich ein hoher Diabetikeranteil (81%), betroffen waren meist Patienten in höherem Lebensalter.
3. Bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten war die kritische Extremitätenischämie Erstmanifestation einer PAVK. Sie manifestierte sich bereits im ersten Jahr nach Dialysebeginn.
4. Dialysepflichtige Patienten mit kritischer Extremitätenischämie wiesen eine hohe kardiovaskuläre Komorbidität auf. Führend war die koronare Herzerkrankung mit resultierender Herzinsuffizienz.
5. Komplexe arteriosklerotische Läsionen mit überwiegendem Befall mehrerer Gefäßetagen lagen der kritischen Extremitätenischämie zugrunde. Alle Patienten hatten eine Beteiligung der Unterschenkelarterien.
6. 80% der invasiv behandelten Extremitäten wurden durch Angioplastie revaskularisiert. Die prozedurale Komplikationsrate lag im dialysepflichtigen Patientengut höher, was ein sorgfältiges periinterventionelles Management dieser Patienten erfordert.
7. 30% der Extremitäten mit Zeichen der kritischen Extremitätenischämie konnten keiner Revaskularisation zugeführt werden.
8. Auch in der revaskularisierten Therapiegruppe zeigte sich eine hohe Amputationsrate. Der ausbleibende Erfolg der Gefäßintervention steht mit der Schwere und Ausdehnung der peripheren Arterienstenosen in Verbindung.

9. Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie gilt die Sequenz Infektionskontrolle-Revaskularisation-Amputation (IRA). Die Therapieentscheidung Revaskularisation vs. primäre Amputation bleibt in schweren Fällen problematisch.
10. Das Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz verschlechterte die Prognose von Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, sowohl hinsichtlich der Amputations- als auch der Mortalitätsrate.
11. Die Indikationsstellung zur Amputation setzte eine angiologisch-angiographische Abklärung voraus. Durch sie wurde die Letalität der Patienten nicht erhöht.
12. Neben kardialen Ereignissen war das septisch bedingte Multiorganversagen Haupttodesursache der Patienten. Die PAVK, Marker der systemischen Atherosklerose und Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse, kann im Stadium der CLI eigenständige Todesursache werden.
13. Die untersuchten atherogenen Risikofaktoren Diabetes mellitus, Parathormon, Kalzium-Phosphat-Produkt, männliches Geschlecht, Dauer an Dialyse und Nikotinabusus hatten im Endstadium der Erkrankung keinen Einfluss mehr auf das Outcome der Patienten.
14. Maßnahmen der Prävention und Progressionshemmung der Arteriosklerose müssen bereits im frühesten Stadium der Niereninsuffizienz einsetzen.
15. Weitere prospektive kontrollierte Studien sind erforderlich, um Verlauf und Prognose bei niereninsuffizienten Patienten mit CLI eingehend zu evaluieren. Hieraus könnten sich auch neue Ansätze für eine wirksamere Therapie ableiten lassen.