

**Aus der Klinik für Anästhesiologie - Innenstadt
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Direktor Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler -**

**Einfluss revaskularisierender Maßnahmen
auf Schmerz und Sensibilität
bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)
und Claudicatio intermittens ohne Diabetes mellitus
- eine Pilotstudie**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von
Gesa Vock
aus Stade

2013

**Mit Genehmigung des Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Philip Lang

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Günter Rauh

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Philip Lang

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2013

1	Einleitung	7
1.1	Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	9
1.2	Claudicatio intermittens.....	14
1.3	PAVK-assoziierte periphere Neuropathie.....	16
1.4	QST – Quantitative Sensorische Testung	19
2	Fragestellungen und Ziele der Untersuchung	22
3	Material und Methoden	23
3.1.1	Patienten.....	23
3.1.2	Kontrollgruppe	23
3.2	Rekrutierung	24
3.3	Studienort	25
3.4	Studiendesign.....	25
3.5	Angiologische Untersuchung.....	27
3.5.1	Klinisch-angiologische Untersuchung.....	27
3.5.2	Apparative Untersuchung.....	28
3.6	Quantitative Sensorische Testung.....	31
3.6.1	Untersuchungsareale	31
3.6.2	Thermische Schwellen und Schmerzschwellen.....	32
3.6.3	Taktile Detektionsschwelle	34
3.6.4	Mechanische Schmerzschwelle	35
3.6.5	Mechanische Schmerzsensitivität und mechanisch dynamische Allodynie	35
3.6.6	Wind-up Ratio	37
3.6.7	Vibrationsschwelle	37
3.6.8	Druckschmerzschwelle	38
3.7	Perkutane transluminalen Angioplastie.....	39

3.8	Biometrie.....	41
4	Ergebnisse	43
4.1	Patienten- und Kontrollkollektiv	43
4.2	Endoluminale Intervention – Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA).....	44
4.3	ABI und Laufband	44
4.4	Schmerz	46
4.5	Quantitative Sensorische Testung.....	47
4.5.1	Thermische Testung.....	51
4.5.2	Mechanische Testung.....	57
4.6	Zusammenfassende Analysen	64
4.6.1	Statistische Analyse.....	64
4.6.2	Sensorisches Profil.....	65
4.6.3	Subgruppenanalyse bezüglich eines hämodynamischen Benefits.....	67
5	Diskussion	69
5.1	Diskussion der Methodik	69
5.1.1	Patienten- und Kontrollkollektiv.....	69
5.1.2	Untersuchungsareale	71
5.1.3	PAVK-Diagnostik	71
5.1.4	Quantitative Sensorische Testung	73
5.2	Diskussion der Ergebnisse	74
5.2.1	Schmerzreduktion	74
5.2.2	Leidensdruck und Lebensqualität bei Claudicatio intermittens	76
5.2.3	Sensibilität nach endoluminaler Intervention	78
5.3	Schlussfolgerung	84
6	Zusammenfassung	85

7	Literaturverzeichnis	87
8	Abbildungsverzeichnis.....	94
8.1	QST-Befundbogen.....	94
8.2	Datenblatt QST-Studie	95
9	Publikation.....	96
10	Danksagung.....	97

Abkürzungsverzeichnis:

ABI	Knöchel-Arm-Index, Dopplerindex, Ankle-brachial-pressure-Index, ankle brachial index
CDT	Kaltschwelle, cold detection threshold
CI	Claudicatio intermittens
CPT	Kälteinduzierte Schmerzschwellen, cold pain threshold
DFNS	Deutscher Forschungsbund Neuropathischer Schmerz
DMA	Mechanisch dynamische Allodynie, dynamic mechanical allodynia
EA	Eigenanamnese
FA	Familienanamnese
HPT	Hitzeinduzierte Schmerzschwelle, heat pain threshold
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Kontrollkollektiv
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MDT	Taktile Detektionsschwelle, mechanical detection threshold
MPS	Mechanische Schmerzsensitivität, mechanical pain sensitivity
MPT	Mechanische Schmerzschwelle, mechanical detection threshold
MW	Mittelwert
NRS	Numerische Ratingskala, numeric rating scale
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHS	Paradoxe Hitze-Empfindungen, paradoxical heat sensation
PK	Patientenkollektiv
PPT	Druckschmerzschwelle, pressure pain threshold
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
QST	Quantitativ Sensorische Testung
SF	Standardfehler
TSL	Thermische Unterschiedschwelle, thermal sensory limen
VDT	Vibrationsschwelle, vibration detection threshold
WDT	Warmschwelle, warm detection threshold
WUR	Wind-up Ratio

1 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine Volkskrankheit, bei der auf dem Boden atherosklerotischer Veränderungen arterielle Gefäßstenosen und -okklusionen entstehen. Dies führt zu insuffizienter Durchblutung und Hypoxie in der nachgeschalteten Extremität^[14]. Durch eine generalisierte Ausprägung der Atherosklerose kommt es zu einer erheblichen Koinzidenz der pAVK mit weiteren Erkrankungen des kardio- und zerebrovaskulären Systems. Bei circa 50-60 % der Patienten mit Claudicatio intermittens sind zusätzlich koronare Durchblutungsstörungen nachweisbar^[8; 14; 71].

Zu der bedrohlichen vaskulären Situation kommt die essentielle Einschränkung der Lebensqualität^[16; 76; 85; 93; 95; 115]. Verschiedene Faktoren sind beteiligt. Der entscheidende Faktor ist die begleitende Schmerzproblematik; so stellt die pAVK eine der führenden Ursachen chronischer Schmerzen der unteren Extremität dar. Die Claudicatio intermittens, als Leitsymptom eines frühen Erkrankungsstadiums (Stadium II nach Fontaine), äußert sich als belastungsinduzierter, ischämischer Muskelschmerz. Betroffene Patienten leiden unter einer deutlich verringerten Gehleistung und sind somit im Alltag stark bewegungseingeschränkt. Folgen können neben der Arbeitsunfähigkeit und der damit verbundenen beruflichen Degradierung auch starke Einbussen im Sozialleben sein^[115].

Die chronische Ischämie scheint weiterhin für verschiedenste Nervenfunktionsstörungen verantwortlich zu sein, welche man häufig bei pAVK-Patienten findet^[25; 57; 112]. Man spricht von einer pAVK-assoziierten ischämischen Neuropathie, welche unabhängig von einem Diabetes mellitus auftritt^[59; 61]. Im Stadium der Claudicatio intermittens finden sich vornehmlich sensorische Defizite, welche auf eine Deafferenzierung der A β -, A δ - und C-Nervenfasern zurückgeführt werden^[25; 57; 59]. Im Stadium der chronisch kritischen Extremitätenischämie entwickeln betroffene Patienten eine neuropathische Schmerzkomponekte, welche sich auch in Positivphänomenen wie Allodynie ausdrückt^[59; 93]. Insgesamt wird von einer nozizeptiv-neuropathischen Kombination mit zentraler Sensibilisierung ausgegangen^[59; 61; 93; 108].

Auf dem Boden dieser pAVK-assoziierten peripheren sensorischen Neuropathie kommt es unter anderem zu trivialen Hautläsionen durch häufiges Anstoßen. Heilen diese Wunden vor allem in späten Krankheitsstadien nicht mehr ab, droht den Patienten als letzte Konsequenz die Amputation der betroffenen Extremität. Dies kann für einzelne Patienten den vollständigen Verlust der Selbstständigkeit bedeuten. Soziale Ausgrenzung und Depression sind häufige Folgen.

Trotz dieser doch gravierenden Folgen für pAVK-Patienten, bleibt nach heutigem Wissensstand ungeklärt, ob und inwiefern die pAVK-assoziierte periphere Neuropathie durch eine interventionell wiederhergestellte suffiziente Durchblutung beeinflusst oder gar verbessert werden kann. Auf diesem Weg könnte eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Eine frühe und invasive pAVK-Therapie könnte einen Chronifizierungsprozess aufhalten und somit dem Übergang in ein neuropathisches Schmerzsyndrom vorbeugen. In der Folge könnte gegebenenfalls sogar das erhöhte Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse und damit die Mortalität gesenkt werden.

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine häufig auftretende Erkrankung des Gefäßsystems. Die Prävalenz der Erkrankung ist altersabhängig und steigt mit höherem Lebensalter^[64]. So erkranken ab dem 65. Lebensjahr circa 19,8 % der männlichen Bevölkerung und 16,8 % der weiblichen an einer pAVK^[20]. Nur in etwa einem Viertel der Fälle verläuft die Erkrankung symptomatisch^[27; 78]. Während etwa 1,5 % der Männer unter 50 Jahren an einer symptomatischen pAVK mit Claudicatio intermittens (CI) leiden, sind es etwa 5 % der männlichen Bevölkerung über 50 Jahren^[21]. Die Abbildung 1.1 verdeutlicht die Altersabhängigkeit der Claudicatio-Prävalenz^[78].

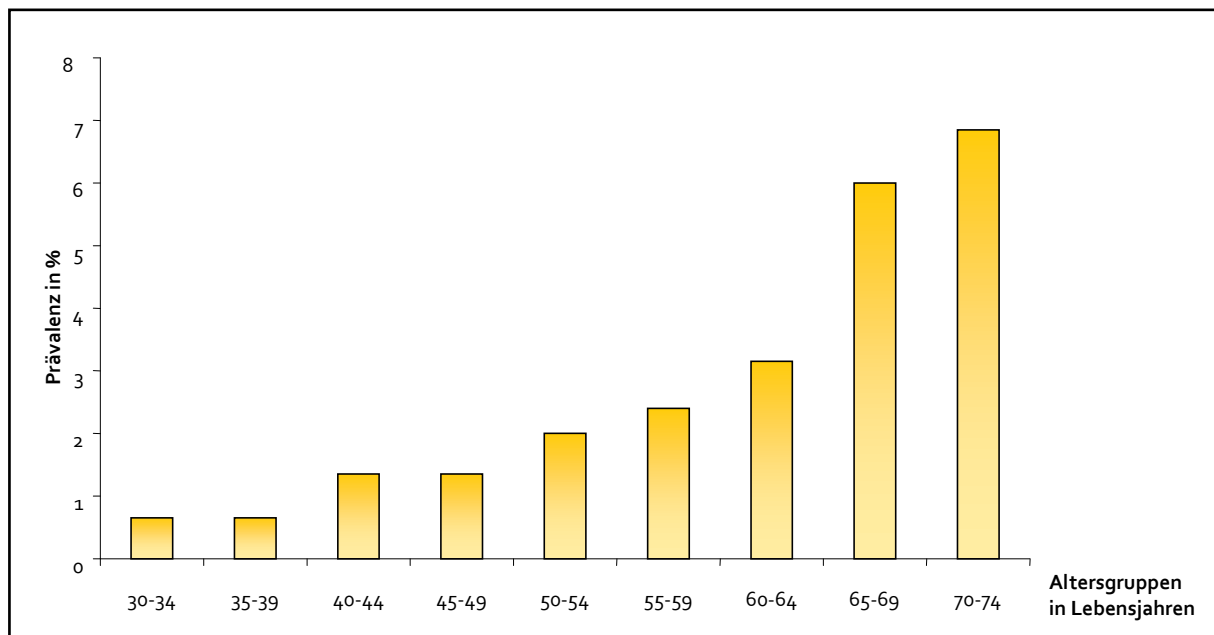


Abbildung 1.1: Altersbezogene Prävalenz der Claudicatio intermittens^[78]

In der Regel kommt es im Rahmen einer Atherosklerose (> 95% der Fälle) zu stenosierenden und okkludierenden Veränderungen in der Aorta und vor allem in den Gefäßen der unteren Extremität (> 90 %). Andere Ursachen wie zum Beispiel die Thrombangiitis obliterans sind wesentlich seltener^[14; 64].

Chronisch ischämische Unterversorgung mit insuffizienter Perfusion und damit einhergehender Hypoxie der nachgeschalteten Region ist die Folge. Weiterhin kommt es zur

Akkumulation von Stoffwechselprodukten und Ansäuerung des Gewebes durch einen Abfall des pH-Wertes^[71].

Im Stadium II der pAVK besteht in Ruhe eine noch suffiziente Versorgung, unter Belastung kommt es durch insuffiziente Durchblutung zu ischämischem Muskelschmerz, der so genannten Claudicatio intermittens. Diese stellt das Leitsymptom der moderater pAVK (Stadium II nach Fontaine) dar. Reicht die Perfusion auch in Ruhe nicht aus, stellen sich chronisch ischämische Ruheschmerzen und trophische Störungen ein (Stadium III und IV nach Fontaine). Man spricht hier von der chronisch kritischen Extremitätenischämie, welche den klinischen Endpunkt der pAVK kennzeichnet. Hinzu kommen Entzündungs- und Wundschmerz durch ulzerierende Wundflächen.

Im Zuge akuter Ischämien, chronisch ischämischer Unterversorgung und atherosklerotischen Vasa nervorum zeigten mehrere Studien eine Beeinträchtigung der sensorischen Wahrnehmungsfähigkeit bei pAVK-Patienten, also eine pAVK-assoziierte periphere sensorische Neuropathie^[24; 57; 59; 79]. Je nach Schweregrad der pAVK ist auch die Neuropathie unterschiedlich stark ausgeprägt. In späten pAVK-Stadien (III und IV nach Fontaine) wurde zusätzlich eine neuropathische Schmerzkomponente gefunden^[59; 93] (siehe 1.3 PAVK-assoziierte periphere Neuropathie).

Zu den Risikofaktoren der pAVK zählen alle, im Rahmen der Atherosklerose bekannten Faktoren. Hauptrisikofaktoren sind fortgeschrittenes Lebensalter, Nikotinabusus und ein Diabetes mellitus. Auch die arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie spielen bei der Genese einer pAVK neben männlichem Geschlecht und genetischer Veranlagung eine große Rolle^[4; 86].

Man unterscheidet verschiedene Verschlusstypen. Beim Einetagentyp liegt die Verschlusslokalisation am häufigsten im Bereich des Oberschenkels (Oberschenkel-Typ 50%), gefolgt vom Becken- (30%) und peripher-akralen Typ (20%). Liegt eine Kombination vor, wird dies als Mehretagenerkrankung bezeichnet^[14].

Anhand des klinischen Beschwerdebildes erfolgt die Unterteilung in Fontaine-Stadien^[26] und unter Hinzunahme von objektiv gemessenen Parametern zur Hämodynamik die Zuordnung zu einer Rutherford-Kategorie^[94]. Diese zwei Einteilungen werden in Tabelle 1.1. ausführlich dargestellt.

Tabelle 1.1: Stadieneinteilung nach Fontaine und Rutherford^[78; 94]

Fontaine Stadien		Rutherford Kategorien	
Klinische Beschreibung		Klinische Beschreibung	Objektive Kriterien
I	Asymptomatisch	0 asymptomatisch	normale Laufbanduntersuchung oder normaler Hyperämie-Test
II	Claudicatio intermittens a schmerzfreie Gehstrecke > 200m	Claudicatio intermittens 1 gering	Laufband: 5min. möglich; KAD nach Belastung > 50mmHg, aber mind. 20 mmHg niedriger als Ruhewert
		2 mäßig	zwischen Rutherford 1 und 3
	b schmerzfreie Gehstrecke < 200m	3 schwer	Laufband 5min. nicht möglich und KAD nach Belastung < 50mmHg
III	Ischämischer Ruhschmerz bei Horizontallage, keine trophischen Störungen, muskuläre Inaktivitäts-atrophie	4 Ruhschmerz	Ruhe-KAD < 40 mmHg, flache oder kaum pulsatile GZO; GAD < 30 mmHg
IV	Ischämischer Ruhschmerz mit trophischen Störungen: Ulkus, Nekrose, Gangrän	5 geringe distale trophische Läsionen	Ruhe-KAD < 60 mmHg, flache oder kaum pulsatile GZO; GAD < 40 mmHg
		6 über das metatarsale Niveau reichende schwere trophische Läsionen	wie bei Rutherford 5

Abkürzungen: Knöchelarteriendruck KAD, Großzehenarteriendruck GAD, Großzehenoszillographie GZO

In vielen Fällen ist eine Kombination aus klinischer Untersuchung und gezielter Anamnese diagnostisch richtungweisend. Zur Basisuntersuchung gehört weiterhin die Messung des Knöchelarteriendrucks, bzw. des Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial-Index, ABI), welcher die Blutdruckverhältnisse von unterer zu oberer Extremität vergleicht; ein ABI unter 0,9 deutet auf das Vorliegen einer pAVK. Mit Hilfe der standardisierten Laufbandergometrie wird neben der schmerzfreien und der maximalen Gehstrecke auch die Schmerzlokalisierung erfasst. Letztere liegt typischerweise unterhalb des betroffenen Gefäßabschnittes. Die

exakte Lokalisation des Verschlusses gelingt dann mit Hilfe segmentaler Oszillographie oder der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA).

Therapieziele sind neben Linderung des Schmerzes, Verbesserung der Mobilität und Erhalt der Lebensqualität auch die optimale Behandlung der – in der überwiegenden Zahl der Fälle – zu Grunde liegenden Atherosklerose^[6]. Das im Rahmen dieser Erkrankung sehr stark erhöhte Begleitrisiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse soll gesenkt werden.

Die Beseitigung der vaskulären Risikofaktoren als kausaler Therapieansatz aller pAVK-Stadien ist essentiell. Das Risikofaktorenmanagement besteht aus strikter Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion, optimaler Einstellung eines Diabetes mellitus, einer Hypertonie und einer Fettstoffwechselstörung^[47].

Die symptomatische Therapie erfolgt in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium (Tabelle 1.2.).

Tabelle 1.2: Stadienabhängige Therapie der pAVK^[64]

Fontaine	I	II	III	IV
<u>Kausale Therapie:</u>				
Risikofaktorenmanagement	X	X	X	X
<u>Symptomatische Therapie:</u>				
Thrombozytenaggregationshemmer: ASS oder Clopidogrel	X	X	X	X
Physikalische Therapie: strukturiertes Gehtraining	X	X		
Medikamentöse Therapie: Cilostazol und Naftidrofuryl bei Claudicatio, Prostanoiden bei CLI		X	X*	X*
Strukturierte Wundbehandlung				X
Interventionelle Therapie		X**	X	X
Operative Therapie		X**	X	X

Darstellung: X = Empfehlung; ASS: Acetylsalicylsäure; CLI: kritische Extremitätenischämie

* bei fehlender Möglichkeit zur Revaskularisation: Prostanoiden;

** bei hohem individuellem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie

Im Jahre 2009 wurden die Richtlinien für die Behandlung der pAVK korrigiert aufgelegt^[64]. Sie sehen für die Behandlung einer moderaten pAVK mit Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine) neben der Risikoreduktion ein konsequent durchgeführtes Gehtraining zur Kollateralenbildung in Kombination mit einer medikamentösen Therapie

mit Thrombozytenaggregationshemmern zur Verbesserung der maximalen Gehstrecke vor^[64]. Durch eine dauerhafte Verbesserung der Gehleistung wird die Mobilität der Patienten erhalten, bzw. wiederhergestellt und somit auch die Lebensqualität entscheidend verbessert. Eine interventionelle Revaskularisation ist hiernach erst dann indiziert, wenn diese Maßnahmen nicht den gewünschten Erfolg erzielen, bzw. nicht durchführbar sind oder aber der Patient einem sehr hohen Leidensdruck unterliegt^[64]. Zu beachten bleibt, dass nur circa 30 % der Patient trainierbar sind^[18]. Die derzeitige Datenlage scheint für interventionelle Revaskularisation im Vergleich zur konventionellen Therapie bei diesen Patienten zu sprechen^[80]. Ein entscheidender Vorteil der interventionellen Therapie liegt im Soforteffekt, eine erfolgreiche Intervention erzielt eine rasche Verbesserung der Beschwerden und auch der Lebensqualität^[13; 56; 95; 105]. Greenhalgh und Kollegen zeigten den Vorteil einer dreifachen Therapiekombination bestehend aus adjuvanter Angioplastie, Gehtraining und medikamentöser Therapie gegenüber einer Zweifach-Kombination bestehend aus den beiden letzt Genannten im 24-Monatsintervall^[34].

Interventionell kommt vor allem die perkutane endoluminale Angioplastie (PTA) zum Einsatz. Dieses von Dotter und Judkins erstmals beschriebene Verfahren zählt zu den nicht-operativen interventionellen Verfahren^[22]. Gegenüber gefäßchirurgischen Operationen bietet es für den Patienten große Vorteile. Aufgrund des sehr gering invasiven Charakters resultieren deutlich reduzierte Komplikationsraten (0,5 – 4 %) ^[75; 78]. Außerdem ist die PTA einfacher und kostengünstiger durchführbar als eine gefäßchirurgische Operation. Die Revaskularisation erfolgt in diesem Fall durch Dilatation der atherosklerotischen Plaques über einen endoluminal liegenden inflatableren Ballonkatheter. Dieses Verfahren kann sekundär oder auch primär um die Implantation eines Stents ergänzt werden^[110].

Die Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie der unteren Extremität liegt bei 0,26 % der männlichen und 0,24 % der weiblichen Bevölkerung^[51]. Bei circa 1-2 % der pAVK-Patienten wird sie jährlich nachgewiesen^[110]. Die vorrangigen Behandlungsziele sind hier die Schmerzlinderung und der Extremitätenerhalt. Zusätzlich zu den oben genannten kausalen Therapieansätzen kommen operative Maßnahmen wie z. B. Bypass-Operationen zum Einsatz. Circa 25 % der chronisch kritischen Ischämien enden in einer Amputation^[113].

1.2 Claudicatio intermittens

Einen großen Anteil der chronischen Schmerzpatienten mit Beschwerden der unteren Extremität stellt der chronisch-ischämische Schmerz im Rahmen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Betroffene Patienten beschreiben in frühen Erkrankungsstadien (Stadium II nach Fontaine) einen unter Belastung stetig zunehmenden, brennend-stechenden Muskelschmerz, der zur Ruhe zwingt und währenddessen vollständig und schnell wieder vergeht.

Dieser reproduzierbare Ischämieschmerz, der das Leitsymptom der moderaten pAVK (Stadium II nach Fontaine) darstellt, wird als Claudicatio intermittens (CI) bezeichnet und zu den chronischen Schmerzsyndromen gezählt^[67]. Die Claudicatio intermittens verleiht der Erkrankung auch den im Volksmund gängigen Namen „Schaufensterkrankheit“, bei der der Schmerz während des Betrachtens eines Schaufensters wieder vergeht. Zudem funktioniert sie als Indikator bei der Laufbanduntersuchung zur Ermittlung der maximalen Gehstrecke.

Schmerz, der von Muskeln, Gelenken, Knochen oder Bindegewebe ausgeht, wird gemäß dem Ort seiner Entstehung als somatischer Tiefenschmerz verstanden. Die Schmerzleitung erfolgt in diesem Fall vornehmlich über die A δ - und C-Fasern^[29; 39; 67]. Ein Großteil der Gefäße werden ebenfalls über diese Fasern versorgt^[114].

Auch der Claudicatio-Schmerz wird als somatischer Tiefenschmerz verstanden^[88]. Für die Schmerzentstehung wird vor allem die Ischämie, also die Minderdurchblutung des arbeitenden Muskels und damit einhergehende Ver- und Versorgungsstörungen verantwortlich gemacht. Die dahinter stehenden Pathomechanismen sind noch nicht vollständig geklärt^[88]. Algetische Metabolite, wie z. B. freie Wasserstoffionen, ATP, Substanz P, Kalium, Bradykinin, PGE₂, Adenosin, Serotonin u. a. akkumulieren und können Gefäßafferenzen/Nozizeptoren aktivieren^[88; 114]. Zusätzlich werden pathogenetisch eine paradoxe periphere Vasokonstriktion, eine erhöhte Sympathikusaktivität, eine Druckerhöhung in der Faszienloge und eine muskelmechanische Schmerzgenese diskutiert^[67; 70; 88].

Der Ischämieschmerz projiziert sich, wie in Tabelle 1.3 beschrieben, distal des Verschlusses.

Tabelle 1.3: Verschlusslokalisation und Ischämieschmerz^[14; 42]

	Lokalisat ion	Ischämieschmerz
Beckentyp	Aorta abdominalis Aa. iliacae communis und externa	Gesäß, Oberschenkel
Oberschenkeltyp	A. femoralis A. poplitae	Wade
Peripher-akraler Typ	Aa. tibiales anterior und posterior A. fibularis, Fuß- / Zehenarterien	Fußsohle

1.3 PAVK-assozierte periphere Neuropathie

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die damit verbundene chronische Ischämie scheint für verschiedenste Nervenfunktionsstörungen verantwortlich zu sein^[25; 57; 112]. Man spricht von einer pAVK-assozierten peripheren Neuropathie^[59; 61].

Erstmals wurden derartige, ischämie-induzierte Schädigungen peripherer Nerven 1889 von Achard und Joffroy beschrieben^[52]. Verschiedenste seitdem durchgeführte Untersuchungen deuten auf einen Zusammenhang zwischen Ischämie oder Hypoxie und Polyneuropathie hin^[24; 57; 79]. Nukada und Kollegen schlagen als Ursache einer chronisch-ischämischen Neuropathie eine Kombination aus akuter belastungsinduzierter Ischämie, Reperfusion und chronischer Ruheischämie vor^[79]. Fujimura und Mitarbeiter untersuchten menschliche Biopsate peripherer Nerven von Patienten mit chronischer vaskulitischer Neuropathie. Sie beobachteten zum einen eine größere Anfälligkeit myelinisierter Nervenfasern (A α -, A β -, A δ -Fasern) für Ischämie als bei unmyelinisierten Nervenfasern (C-Fasern); zum anderen waren dickere Nervenfasern früher betroffen als dünnere^[31].

In den vergangenen Jahren erhärtete sich der Verdacht einer durch chronische Ischämie induzierten, pAVK-assozierten peripheren Neuropathie^[59]. Unterschiedliche Läsionsmuster wurden beobachtet. Laghi Pasini und Kollegen fanden bei pAVK-Patienten mit Claudicatio intermittens eine vorwiegend sensorische Neuropathie^[57]. Bestätigt wurde dies auch durch die Arbeitsgruppe um Weinberg, die ebenfalls überwiegend Veränderungen der sensorischen Parameter, wie z. B. eine herabgesetzte Wahrnehmungsfähigkeit für Kaltreize, also eine Beeinträchtigung der A δ -Fasern bei Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie fand^[112]. Eine Studie von England und Kollegen beschreibt dagegen eine vorwiegend motorische Neuropathie^[25].

Unsere Kollegen Lang et al. beschreiben in ihrer Studie zur ischämisch bedingten sensorischen Neuropathie bei pAVK-Patienten einen negativen Einfluss der pAVK auf A β - (taktile Detektionsschwelle, MDT), A δ - (Kaltschwelle, CDT) und C- Nervenfasern (Warmschwelle, WDT), also auf Nervenfasern jeglicher Größe^[59; 112]. Sie machen eine partielle Deafferenzierung und eine damit verbundene Unterbrechung der somatosensorischen Leitungsbahnen für die sensorischen Funktionseinschränkungen verantwortlich und führen

diese auf atherosklerotische Vasa nervorum zurück^[59]. Ihre Subgruppenanalysen bestätigen außerdem eine vom Diabetes mellitus unabhängige periphere Neuropathie im Rahmen der pAVK^[59; 61].

Bezüglich der QST-Parameter fanden Lang et al. in frühen pAVK-Stadien (Stadium II nach Fontaine) vornehmlich Einschränkungen der taktilen Detektionsschwelle (MDT) und der Vibrationsschwelle (VDT), sowie pathologische Werte für die Wind-up Ratio (WUR) und die paradoxe Schmerzschwelle (PHS). Das Auftreten von einer PHS und die erhöhte WUR, also einer überproportionalen Zunahme der Schmerzintensität ausgelöst durch konstant wiederholte, identische Reizungen, wird als eine Dysinhibition bei der Verarbeitung von zentral eingehendem C-Faser-Input interpretiert. Insgesamt deuten diese Ergebnisse auf eine large fiber-Neuropathie in frühen pAVK-Stadien hin^[59].

In späteren pAVK-Stadien, so zeigen Lang et al., nimmt diese sensorische Neuropathie zu. Es kommt zusätzlich zu Einschränkungen der small fiber-Funktion (A δ - und C-Fasern) mit erniedrigter Kaltschwelle und erhöhter Warmschwelle. Darüber hinaus entwickeln betroffene Patienten Positivphänomene wie Allodynie, auf einen nicht-schmerzhaften Reiz werden Schmerzen empfunden. Phänomene dieser Art deuten auf eine zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems hin^[59; 93; 108]. Für den Mechanismus der zentralen Sensibilisierung werden verschiedene Ansätze diskutiert. Beispielsweise aktivieren während einer Ischämie freigesetzte Mediatoren periphere Nozizeptoren^[53] und axonale Rezeptoren^[49; 58; 60] und lösen so einen stetigen zentralen C-Faser-Input aus. Kommt es zu einer peripheren Nervenschädigung, finden im Anschluss Aussprossung und Reorganisation statt. Durch fehlerhaft verknüpfte Nervenfasereindigungen können dann auch niederschwellige Reize, wie schmerzlose Berührungen durch Aktivierung zentraler Nozizeptoren als schmerzhafter Reiz missverstanden werden. Chronisch nozizeptive Aktivität kann den Verlust von inhibitorischen Kontrollmechanismen bedeuten, woraus eine ungebremste Weiterleitung von nozizeptiven Impulsen resultiert. Ein nozizeptiv-neuropathischer Schmerz entsteht^[59; 61; 93].

Im Rahmen der Diabetes-Forschung wurde bereits ansatzweise die Reversibilität diabetogener Polyneuropathien bewiesen. Während Bertelsmann et al. eine Verbesserung der Warmschwelle im Rahmen strenger Blutzuckerkontrollen zeigten^[7], konnte durch die

Applikation von Pentoxifyllin zur Verbesserung der Rheologie des Blutes bei diabetischen Patienten kein Vorteil bezüglich der sensorischen Funktion erreicht werden^[12].

Die Pathomechanismen zur Entstehung des neuropathischen Schmerzes sind noch nicht vollständig geklärt. Einige diskutierte Ansätze werden in Abbildung 1.2 schematisch zusammengefasst.

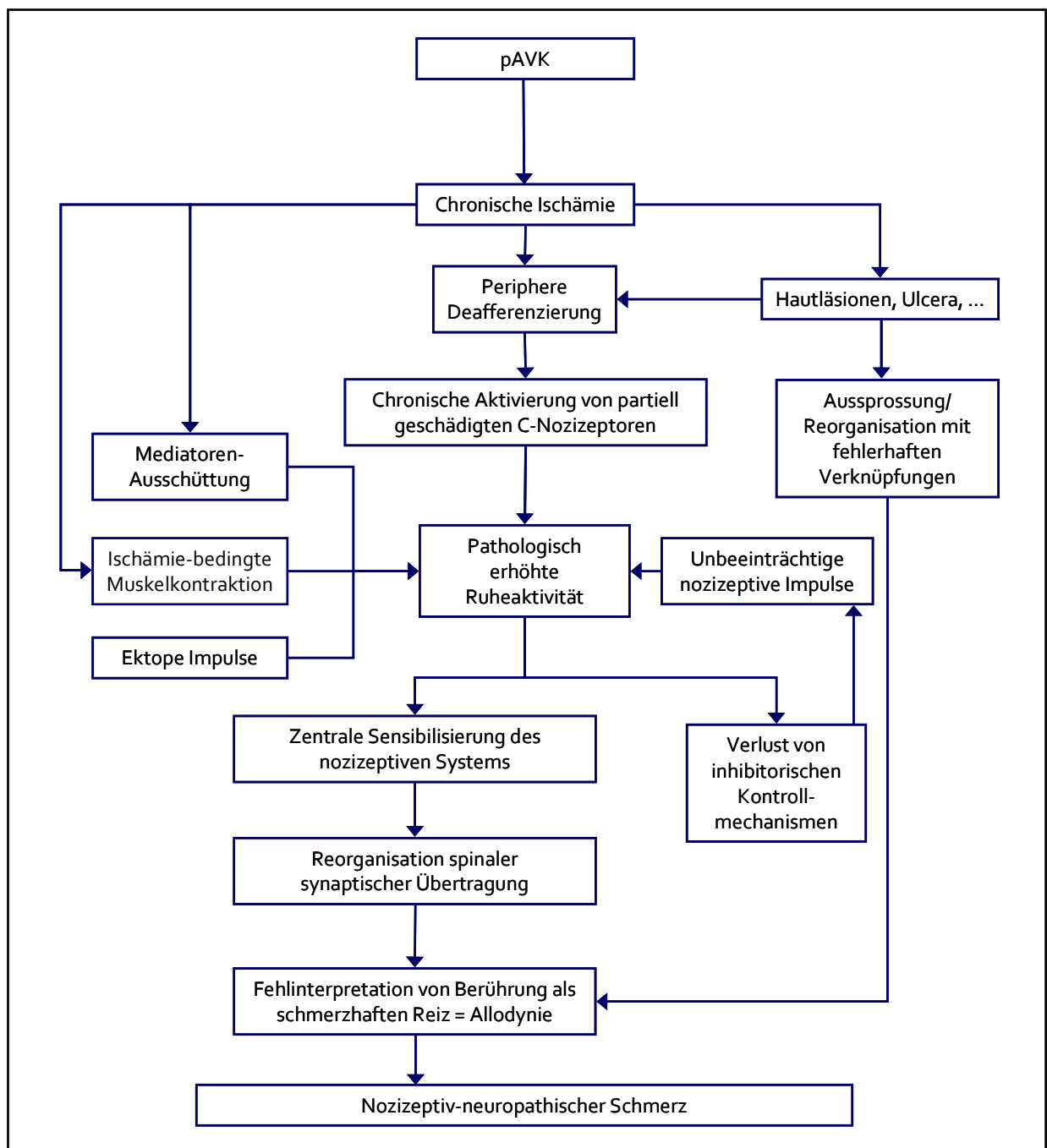


Abbildung 1.2: Diskutierte Ansätze zur Entstehung des neuropathischen Schmerzes im Rahmen der pAVK^[49; 53; 58; 59; 60; 70; 108; 112; 116; 117; 118]

1.4 QST – Quantitative Sensorische Testung


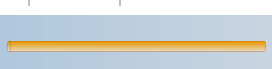
Sehr lange fehlte es der Schmerzforschung an patientenunabhängigen Meßmethoden zur Erfassung schmerzhafter sensorischer Ereignisse. Dieser Umstand erschwerte die Durchführung und insbesondere auch die Vergleichbarkeit von Studien, welche die Anforderungen an Objektivität und Reproduzierbarkeit erfüllen. Weiterhin ließe eine geeignete Meßmethode einen eventuellen Behandlungserfolg beurteilen und somit die Entwicklung und Etablierung einer evidenzbasierten Therapie für den klinischen Alltag ermöglichen^[3].

Ein entscheidender Schritt in diese Richtung gelang dem Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) mit der Entwicklung der Quantitativen Sensorischen Testung (QST). Die Methode vereint in einem standardisierten Untersuchungsalgorithmus eine Testbatterie aus 13 zu untersuchenden sensorischen Parametern^[91]. Mittlerweile wird sie in mehreren nationalen und internationalen Studien als „Goldstandard“ in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen akzeptiert^[3; 107].

Die Quantitative Sensorische Testung ist ein nicht invasives, standardisiertes Verfahren zur genauen und umfassenden Analyse des sensorischen Funktionszustandes, der Schmerzwahrnehmung und -qualität. So können beispielsweise neuropathische Schmerzkomponenten, als Bestandteil des somatosensorischen Systems, und ihre zentrale Sensibilisierung nachgewiesen werden^[59; 90; 91].

Im standardisierten Untersuchungsalgorithmus durchgeführt liefert die QST reproduzierbare Ergebnisse für annähernd alle somatosensorischen Modalitäten (siehe Tabelle 1.4). Auf diese Weise wurden unter anderem auch small fiber-Neuropathien (SFN, C fiber neuropathy; *thermal sensitivity – small fiber testing*) erfolgreich nachgewiesen^[102; 106]. Über die thermischen Detektionsschwellen (CDT, WDT, CPT, HPT) wird der Funktionszustand der A δ - und C-Fasern getestet^[30]. Mittels der thermischen Unterschiedschwelle (TSL) werden paradoxe Hitzeempfindungen erfasst. Mechanische Detektionsschwellen geben vor allem über die Funktion der A β -Fasern (large fiber sensitivity) Aufschluss^[92].

Tabelle 1.4: Klassifizierung der Nervenfasern, gemessene QST-Parameter^[29; 96]

Fasergruppe				Funktion	Rezeptoren	QST-Parameter
Durchmesser in μm						
Myelinisiert	A	α	12-20	Muskelspindel-afferenzen, Sehnenorgan-afferenzen		
						
	A	β	5-12	Vibration	Pacini-Körperchen	MDT, VDT, MPS, DMA
				Berührung	Meissner-Zellkomplexen	
				Druck	Merkel-Zellen	
	A	δ	1-4	Druck	Ruffini-Kolben	
				Temperatur	Kaltrezeptor	CDT, TSL/PHS
				„schneller“ Schmerz	polymodale Nozizeptoren: Thermo~, Mechano~	MPS, DMA, PPT, MPT, CPT, HPT
	A	γ	5-12	Muskelspindel-efferenzen		
	B		1-3	präganglionäre vegetative Fasern		
Nicht-myelinisiert	C		0,5-1	„langsamer“ Schmerz	polymodale Nozizeptoren: Thermo~, Mechano~	PPT, CPT, HPT
				Temperatur	Warmrezeptoren	WDT, TSL/PHS

Darstellung: Thermische Detektionsschwellen: CDT: cold detection threshold, WDT: warm detection threshold, TSL: thermal sensory limen, PHS: paradoxical heat sensation, CPT: cold pain threshold, HPT: heat pain threshold; Mechanische Detektionsschwellen: MDT: mechanical detection threshold, MPT: mechanical pain threshold, MPS: mechanical pain sensitivity, DMA: dynamic mechanical allodynia, VDT: vibration detection threshold, PPT: pressure pain threshold.

Die Tabelle 1.4 zeigt neben der Klassifikation der einzelnen Nervenfasern auch die zugehörigen messbaren QST-Parameter.

Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden liegt in der Möglichkeit sogenannte Positivphänomene zu erfassen. Zu diesen werden neben Schmerz, Allodynie, Hyperalgesie und Hyperästhesie auch Parästhesien gerechnet.

Hierbei handelt sich um überschießende neuronale Aktivität. Sensorischer Funktionsverlust durch Beeinträchtigung der dünnen und dicken Nervenfasern hingegen äußert sich in negativen Phänomenen wie Hypoästhesie, Anästhesie oder Hypoalgesie^[2; 92; 107].

Erläuterungen der oben genannten Begriffe:

Positive Phänomene:

- Hyperästhesie** Überempfindlichkeit für Berührungsreize
- Hyperalgesie** übermäßig schmerzhaftes Antwort auf einen auch üblicherweise schmerzhaften Reiz
- Parästhesie** abnorme, nicht-schmerzhaftes Antwort ohne/mit erkennbaren Stimulus
- Allodynie** schmerzhaftes Antwort auf einen normalerweise nicht-schmerzhaften Reiz

Negative Phänomene:

- Hypästhesie** verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize
- Hypoalgesie** vermindertes Schmerzempfinden auf einen üblicherweise schmerzhaften Reiz
- Anästhesie** Empfindungslosigkeit

2 Fragestellungen und Ziele der Untersuchung

Gegenstand dieser Studie ist die Reversibilität der pAVK-assozierten Neuropathie und die Schmerzreduktion. Diesbezüglich liegen bis zum heutigen Tage nur sehr wenige Daten vor.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit symptomatischer pAVK (Stadium II nach Fontaine) vor, 24 Stunden und drei Monate nach einer revaskularisierenden Intervention hinsichtlich ihres Schmerzes und ihrer sensorischen Funktion untersucht. Ein zusätzlicher Vergleich erfolgt anhand einer altersentsprechend ausgewählten Kontrollgruppe.

Folgende Fragestellungen und Ziele sollen beantwortet werden:

- Kann durch eine Revaskularisation der subjektiv empfundene Ischämieschmerz einer Claudicatio intermittens gelindert werden?
- Sind sensorische Funktionsdefizite im Rahmen einer pAVK Stadium II (nach Fontaine) bei wiederhergestellter, suffizienter Durchblutungssituation reversibel?
- Sind diese Verbesserungen mit der standardisierten Quantitativen Sensorischen Testung (QST) nachweisbar?

Um diese Fragen beantworten zu können, wurden Patienten ohne Risikofaktoren für eine Neuropathie eingeschlossen. Ein Ausschlusskriterium bestand im Vorliegen eines Diabetes mellitus, da zu befürchten ist, dass die diabetische Polyneuropathie den ischämischen Claudicatio-Schmerz verschleiert.

3 Material und Methoden

In die vorliegende Studie wurden 17 Patienten eingeschlossen, die an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) im Stadium II nach Fontaine mit Claudicatio intermittens litten und sich im Rahmen ihrer Behandlung einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) unterzogen. Außerdem wurde ein Kontrollkollektiv, bestehend aus 12 gesunden Probanden der gleichen Altersstruktur, untersucht. Um den Einfluss revaskularisierender Maßnahmen auf Schmerz und sensorische Funktionen zu untersuchen, wurden folgende Ein – und Ausschlusskriterien gewählt.

3.1.1 Patienten

Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren:

- o Manifeste pAVK der unteren Extremität ausschließlich im Stadium IIa/b nach Fontaine mit Claudicatio intermittens
- o Geplante Behandlung durch eine perkutane transluminale Angioplastie
- o Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren:

- o Diabetes mellitus
- o Bekannte oder vermutete neurologische Erkrankungen
- o Ein chronischer Alkohol- oder Drogenkonsum
- o Einnahme von Schmerzmedikamenten
- o Voroperationen am zu intervenierenden Bein

3.1.2 Kontrollgruppe

Bei dieser Gruppe handelte es sich um gesunde Patienten anderer Fachgebiete.

Einschlusskriterien für dieses Kontrollkollektiv waren:

- o Ausschluss einer pAVK
- o Einwilligungsfähigkeit
- o Nachweis von weniger als zwei Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK: Arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Alter über 65 Jahre.

Die Ausschlusskriterien für das Kontrollkollektiv waren:

- o Diabetes mellitus
- o Neurologische Erkrankungen
- o Voroperationen am zu untersuchenden Bein

3.2 Rekrutierung

Das Patientenkollektiv wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Angiologie des Gefäßzentrums der Medizinischen Poliklinik Innenstadt, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität gewonnen.

Im Zeitraum von August 2004 bis Juli 2006 wurden alle Patienten, bei denen im Rahmen einer Vorstellung in der angiologischen Ambulanz ein pAVK-Stadium IIa oder IIb nach Fontaine mit Claudicatio intermittens diagnostiziert und daraufhin eine endoluminale Intervention geplant wurde, für die Studie hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Alle in Frage kommenden Patienten wurden über eine mögliche Teilnahme an der Studie informiert. Nach ausführlicher Aufklärung und mündlicher sowie schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.

Das Kontrollkollektiv wurde vornehmlich aus stationären Patienten der Hals-Nasen-Ohren- und der Augenklinik des Klinikums Innenstadt der LMU München gewonnen. Es handelte sich dabei um gefäßgesunde Patienten, die sich aufgrund von Erkrankung dieser Fachbereiche in stationärer Behandlung befanden.

Auch die Probanden stellten sich nach ausführlicher Aufklärung über Untersuchungsablauf und Ziele der Studie freiwillig zur Verfügung und willigten sowohl mündlich als auch schriftlich ein.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der LMU München vor Beginn der Untersuchungen vorgelegt. Der Studie wurde die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit bescheinigt. Die Durchführung erfolgte gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

3.3 Studienort

Die angiologischen Untersuchungen dieser Studie wurden in der angiologischen Ambulanz des Gefäßzentrums der medizinischen Poliklinik Innenstadt, Klinikum der Universität München, LMU durchgeführt. Die Befragungen sowie die Quantitative Sensorische Testung (QST) fanden in den Räumlichkeiten der interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt der LMU München, Pettenkoferstrasse 8A, 80336 München statt.

3.4 Studiendesign

Diese Studie wurde als prospektive Pilotstudie durchgeführt, um den Einfluss revaskularisierender Maßnahmen auf die Schmerzsymptomatik und die periphere Sensibilität bei pAVK-Patienten mit Claudicatio intermittens, insbesondere ohne Diabetes mellitus zu untersuchen. Sie wurde nicht verblindet und nicht randomisiert in Kooperation der Interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt und der Abteilung für Angiologie der Medizinischen Poliklinik Innenstadt, Klinikum der Universität München, LMU durchgeführt.

Nach ausführlicher Aufklärung, schriftlicher Dokumentation des Einverständnisses sowie ausreichender Bedenkzeit wurden die Patienten in die Studie aufgenommen. Zusätzlich zur kompletten angiologischen Untersuchung erfolgte eine Quantitative Sensorische Testung vor endoluminaler Intervention. Anschließend wurde die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der entsprechenden Gefäßverschlüsse durchgeführt.

Zur postinterventionellen Evaluation wurden in Intervallen von 24 Stunden und 3 Monate nach der PTA jeweils ein angiologischer Status erhoben sowie eine QST durchgeführt.

Die Abbildung 3.1 verdeutlicht das Design und den zeitlichen Ablauf.

Das Kontrollkollektiv (KK) wurde nach Einholung des Einverständnisses ebenfalls hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Die Probanden unterzogen sich mit einem Intervall von 3 Monaten zweimalig einer QST.

Die Quantitative Sensorische Testung wurde gemäß den „Handlungsanweisungen für den Untersucher“ zur Quantitativen Sensorischen Testung aus dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz^[90] durchgeführt. Die Untersuchung fand unter identischen Bedingungen in einem ruhigen, gleichmäßig temperierten Raum statt. Die Teilnehmer lagen auf einer bequemen Untersuchungsfläche.

Beim Patientenkollektiv (PK) wurde zuerst das Untersuchungsareal am Vorfuß des zu intervenierenden Beins und dann ein Kontrollareal im Bereich der Wange untersucht. Beim Kontrollkollektiv wurde abwechselnd einmal der rechte, einmal der linke Vorfuß ausgewählt. Die Kontrolltestung fand im Anschluss an der dem untersuchten Bein entgegengesetzten Gesichtshälfte statt.

Die gesamte Prozedur dauerte circa eine Stunde.

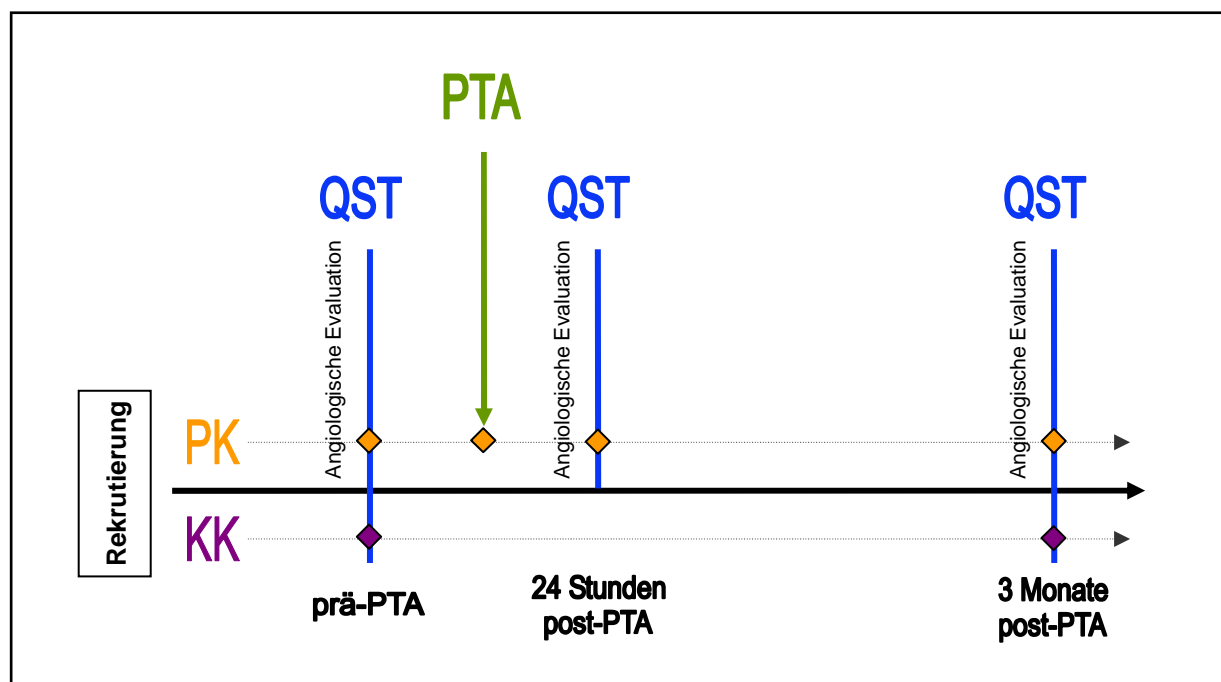


Abbildung 3.1: Studiendesign. Die Abbildung zeigt den zeitlichen Aufbau der Studien mit den Messzeitpunkten. Patientenkollektiv (PK): Angiologische Evaluation und QST vor der Intervention mittels PTA (Zeitpunkt: prä-PTA), 24 Stunden postinterventionell (Zeitpunkt: 24 Stunden post-PTA) und drei Monate nach der PTA (Zeitpunkt: Monate post-PTA). Kontrollkollektiv (KK): Angiologische Evaluation und QST als Ausgangsuntersuchung (Zeitpunkt: prä-PTA), QST als Abschlußuntersuchung im 3-Monatsintervall (Zeitpunkt: 3 Monate post-PTA).

3.5 Angiologische Untersuchung

Ziel der angiologischen Untersuchung ist die Diagnosesicherung, die Ermittlung von Verschlusslokalisationen sowie die Stadieneinteilung.

Diese Untersuchung bestand aus einer ausführlichen allgemeinen und angiologischen Anamnese. Die Schmerzen nach maximaler Gehstrecke im betroffenen Bein wurden anhand einer numerischen Schmerzskala (NRS, 0 bis 10) eingestuft. Außerdem wurden anamnestisch eine ausführliche Schmerzanamnese, bestehende oder frühere Nekrosen, weitere Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren aufgenommen. Dokumentiert wurden hierzu ein Nikotinabusus, eine Hypercholesterinämie, eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus oder familiäre Vorbelastung.

Die klinischen und apparativen Untersuchungen werden im Folgenden näher erläutert.

3.5.1 Klinisch-angiologische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste die Erhebung des Pulsstatus, Auskultation mit Frage nach Strömungsgeräuschen über den Gefäßen sowie die Inspektion der Haut in Bezug auf trophische Störungen oder andere Hautzeichen einer arteriellen Verschlusskrankheit.

Pulsstatus: Zur Erhebung des Pulsstatus gehörte die seitenvergleichende, etagenabhängige Palpation folgender Gefäße: Arteriae radialis und ulnaris, Arteriae femoralis, poplitea, tibialis posterior sowie Arteria dorsalis pedis.

Auskultation: Strömungsgeräusche dienten als Hinweis auf Arterienstenosen. Folgende Gefäßregionen wurden auskultiert: Hals, Abdomen, Becken und Oberschenkel.

Inspektion: Farbe, Temperatur, Hautveränderungen wie zum Beispiel trophische Störungen oder Nekrosen wurden dokumentiert.

3.5.2 Apparative Untersuchung

Systolischer Knöchelarteriendruck

Der Knöchel-Arm-Index, auch Dopplerindex oder Ankle-brachial-pressure-Index (ABI), bezeichnet den Quotienten aus dem systolischen Knöchelarteriendruck und dem systolischen Oberarmarteriendruck.

Zu Beginn wurde der systolische Blutdruck beider Oberarme über den Arteriae brachiales gemessen (Abbildung 3.2). Eine Blutdruckmanschette wurde auf suprasystolische Werte inflatiert. Beim Ablassen der Luft wurde nun mittels Dopplersonographie (Kranzbühler logidop® 2, Kranzbühler Medizinische Systeme GmbH, Solingen) mit dem Schallkopf über der jeweiligen Arteria brachialis das Wiederkehren des Pulssignals erwartet und der ermittelte Druck als systolischer Blutdruck dokumentiert. Ebenso wurden daraufhin die systolischen Blutdrücke über den Arteriae dorsalis pedis und tibialis posterior ermittelt. Die Blutdruckmanschette wurde hierbei direkt oberhalb des Knöchels angebracht. Der höhere der beiden Knöchelarteriendrucke (Aa. dorsalis pedis und tibialis posterior) wurde durch den höchsten Armarteriendruck (links oder rechts) dividiert.

Ein normwertiger ABI liegt im Bereich von 0,91 – 1,29; dabei kann der Knöchelarteriendruck bis 20 mmHg höher sein als der Oberarmarteriendruck. Mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 98 % kann ab einem Dopplerindex von 0,90 oder weniger von einer angiographisch darstellbaren Stenose ausgegangen werden. Eine solche Stenose ist als hämodynamisch relevant definiert, d. h. sie engt das Lumen um 50 % oder mehr ein^[47]. Bei einem ABI zwischen 0,90 – 0,41 handelt es sich, wie bei den teilnehmenden Patienten, um eine moderate pAVK (Stadium II nach Fontaine). Bei einem Knöchelarteriendruck unter 50 – 70 mmHg (ABI von 0,40 oder weniger) und entsprechenden Symptomen (Ruheschmerz, Läsion) spricht man von einer kritischen Ischämie mit Nekrose- und Amputationsgefahr^[44; 94].

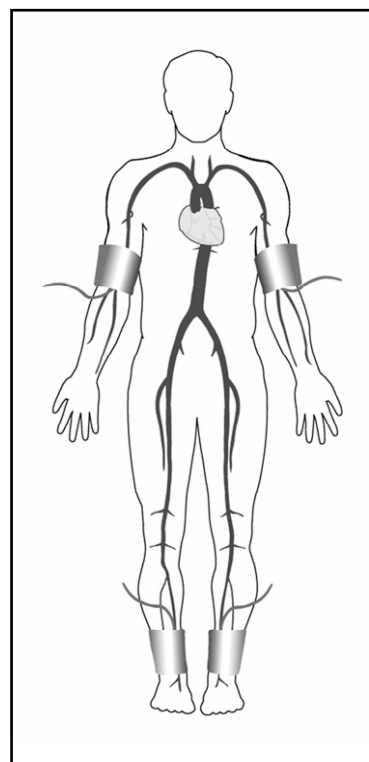


Abbildung 3.2: ABI-Messung^[78]

Laufbandergometrie

In der allgemeinen klinischen Routine wird die Laufbandergometrie zur Differenzierung von ischämischen (pAVK-bedingten) und nicht-ischämischen (vertebragen-, Polyneuropathie-bedingten) belastungesabhängigen Beinschmerzen verwendet. Gleichzeitig kann durch diese standardisierte Untersuchungsmethode die schmerzfreie Gehstrecke, die maximale Gehstrecke, die Schmerzlokalisierung sowie die Differenz zwischen den Knöchelarteriendrücken vor und unmittelbar nach Belastung ermittelt werden.

Verwendet wurde ein Laufband der Firma Woodway (WOODWAY®, Weil am Rhein) mit standardisierten Einstellungen (3,2km/h bei 12% Steigung).

Einer ersten Dopplerindex-Messung folgte eine eingehende Erläuterung des Tests. Daraufhin begann der Patient unter oben angegebenen Bedingungen auf dem Laufband zu gehen. Beim ersten Auftreten von Schmerzen gab der Patient diesen sofort an. Die bis dahin zurückgelegte Distanz wurde als schmerzfreie Gehstrecke inklusive der Schmerzlokalisierung notiert. Die Untersuchung wurde erst zu dem Zeitpunkt beendet, an dem der Patient bei maximalem Schmerz abbrechen musste. Die bis dahin zurückgelegte Strecke wurde als die maximale Gehstrecke dokumentiert.

Unmittelbar nach dem Test wurden erneut die Knöchelarteriendrücke gemessen.

Kann der Test über 5 Minuten ohne nennenswerten Abfall des Knöchelarteriendruckes durchgeführt werden, wurde das Ergebnis als normal gewertet.

Die Stadieneinteilung nach Rutherford greift die Ergebnisse der Laufbandergometrie und der ABI-Messung nach Belastung auf. Teilnehmenden Patienten befanden sich im Stadium II nach Fontaine mit Claudicatio intermittens. Mit Hilfe der Laufbandergometrie konnten sie standardisiert den Unterstadien „IIa“ oder „IIb“ zugeordnet werden. Ebenso half diese Untersuchung zwischen den Rutherford Stadien 1, 2 oder 3 zu unterteilen. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Stadien in den Fontaine- und Rutherford-Klassifikationen gibt Tabelle 1.1.

Segmentale Oszillographie

Die segmentale Oszillographie bietet über eine plethysmographische Aufzeichnung von Pulsvolumenschwankungen eine Möglichkeit zur Etagenlokalisierung der Durchblutungsstörung. Verwendet wurde ein Infraton® Pulsoszillograph 2000 der Firma Boucke und Co, Reutlingen.

Für die Ruhepulsoszillographie wurden dem liegenden Patienten Blutdruckmanschetten jeweils um den distalen Oberschenkel, die Wade, den Vorfuß und den großen Zeh angelegt und auf einen Wert zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck inflatiert. Der Dehnungspuls der Arterien im bedeckten Segment wird auf die luftgefüllte Manschette übertragen. Die Innenseite der doppelwandigen Manschette ist dehnbar, die Außenseite nicht. Dadurch wird die Luft in der Manschette pulssynchron komprimiert und die resultierende Druckoszillation über luftleitende Druckschläuche an einen Schreiber im Gerät weitergegeben.

Es wurden Oszillationskurven für jede Etage und jedes Bein aufgezeichnet.

Über eine Beurteilung der Größe der Kurvenausschläge im Ruheoszillogramm ist eine Etagendiagnostik bei eventueller Stenose oder Obstruktion möglich. Eine flache oder schwach pulsatile Druckoszillationskurve dient als Kennzeichen einer kritischen Ischämie im Rahmen einer pAVK und wird wie auch in Tabelle 1.1 dargestellt zur Bestimmung des pAVK-Stadiums herangezogen^[94]. Weiterhin gilt vor allem im Vergleich einer Etage mit der Gegenseite ein Abfall der Kurve um > 30% als pathologisch. Die Ursache der Durchblutungsstörung liegt dann in der proximal gelegenen Etage^[87].

3.6 Quantitative Sensorische Testung

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist ein vom Deutschen Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz (DFNS) standardisiertes, diagnostisches Verfahren. Sie misst 13 Parameter in sieben Tests und ermöglicht so die Erstellung eines kompletten somatosensorischen Profils der untersuchten Region. Das Protokoll kombiniert sowohl mechanische als auch thermische Reizungen und liefert auf diese Weise Informationen über die Schmerzempfindung, sensorische Funktionsdefizite und Funktionsgewinne^[92].

Die Durchführung der Untersuchung erfolgte gemäß den „Handlungsanweisungen für den Untersucher“, ausgearbeitet durch das Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz^[90]. Zwei Areale, zuerst das Untersuchungsareal des jeweiligen Vorfußes, dann das Kontrollareal im Gesicht, wurden dabei innerhalb von einer Stunde in derselben festgelegten Reihenfolge mit identischen Untersuchungsgegenständen untersucht. Alle Instruktionen erfolgten in standardisiertem Wortlaut. Die Teilnehmer lagen auf einer bequemen Untersuchungsfläche und hatten während der gesamten Prozedur weder Einsicht auf den Computerbildschirm noch auf die Skalen der Untersuchungsgegenstände.

Im Folgenden werden sowohl die Untersuchungsareale als auch die im Rahmen der QST durchgeführten Tests beschrieben.

3.6.1 Untersuchungsareale

Die arteriellen Okklusionen führen zu einer Durchblutungsstörung im nachgeschalteten Versorgungsgebiet. Aus diesem Grund eignet sich als ein von der pAVK-betroffenes, peripheres Areal das Innervationsgebiet des N. suralis am lateralen Fußrücken. Als nicht-betroffenes „zentrales“ Kontrollareal dient das Innervationsgebiet des N. maxillaris (V2) an der Wange. Die Abbildung 3.3 zeigt die Untersuchungsareale.

Zuerst wurde jeweils der Vorfuß des zu intervenierenden Beines und im Anschluss das Kontrollareal in derselben festgelegten Reihenfolge untersucht.

Bei den Kontrollprobanden wurde für die QST alternierend einmal die rechte, einmal die linke Körperseite gewählt.

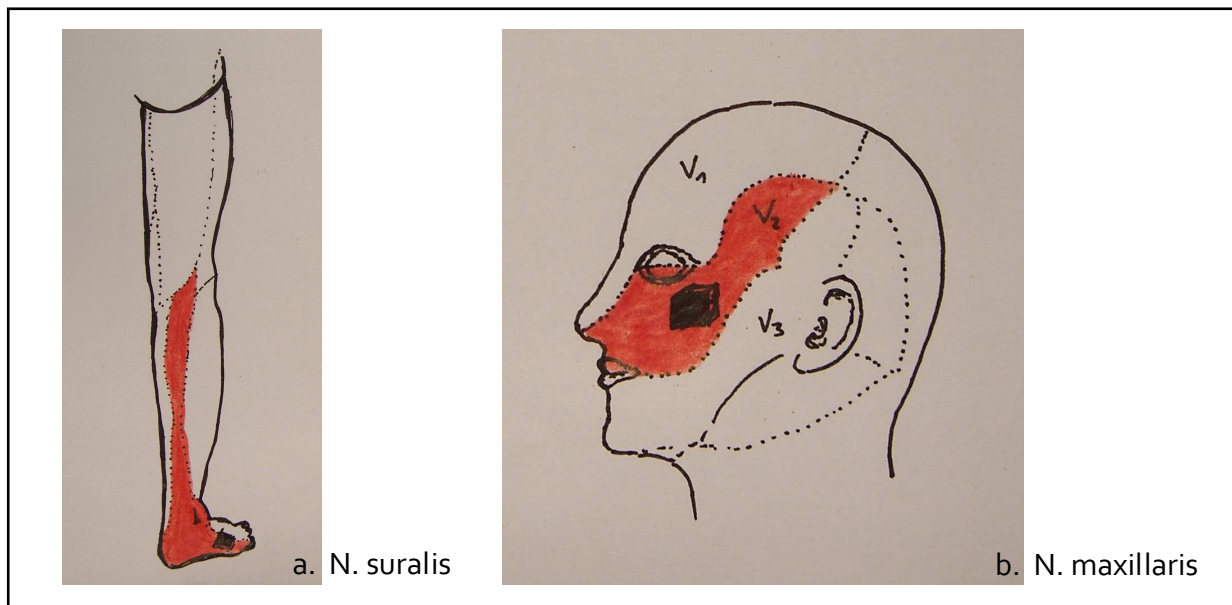


Abbildung 3.3: Testareale

3.6.2 Thermische Schwellen und Schmerzschwellen

Für die Dektection der thermischen Schwellen wurde ein Thermal Sensory Analyzer II (TSA II; Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) verwendet. Das computergesteuerte Gerät besitzt eine Thermode mit einem Peltier-Element und eine Stopp-Taste. Über die 30 x 30 mm große Kontaktfläche der Thermode werden thermische Reize auf die Haut übertragen und von myelinisierten A δ - und die unmyelinisierten C- Nervenfasern weitergeleitet werden.

Die Abbildung 3.4 zeigt das Gerät, die Thermode und die Handhabung.

Jede Schwelle wurde in drei Durchgängen getestet, der gebildete Mittelwert diente als Durchschnittsschwelle. Die Testung begann jeweils mit einer Basistemperatur von 32°C. Die thermischen Reize bestanden dann aus kontinuierlich auf- oder absteigenden Stimuli (1°C/sec.). Wurde ein Durchgang nicht vom Teilnehmer durch das Drücken der Stopp-Taste unterbrochen, so brach der TSA II bei Erreichen der Cut off-Temperaturen von 0°C und 50°C aus Sicherheitsgründen automatisch die Testung ab.

Nach einer ausführlichen Erläuterung des Testablaufs wurden folgende Parameter in der genannten Reihenfolge erfasst:

- Kaltschwelle (CDT = cold detection threshold): Für die Messung der Kälteempfindung fällt die Thermodentemperatur von der Basistemperatur 32°C um 1°C/sec. ab.

Die Instruktionen für den Probanden lauten hier: *„Drücken Sie bitte sofort auf die Stopp-Taste, wenn Sie erstmals eine Veränderung der Temperatur nach „kalt“ oder „kühler“ fühlen. Im Anschluss wird sich die Thermode wieder hin zur Ausgangstemperatur abkühlen. Diese Prozedur wird in wenigen Sekunden beginnen und insgesamt drei Mal wiederholt werden.“*^[90].

- Warnschwelle (WDT = warm detection threshold): Für die Messung der Wärmeempfindung steigt die Thermodentemperatur von der Basistemperatur 32°C um 1°C/sec. an, der Proband drückt die Stopp-Taste, sobald er „warm“ oder „wärmer“ spürt.
- Thermische Unterschiedschwelle (TSL = thermal sensory limen): Für diese Messung werden abwechselnd zuerst ein Wärme-, dann ein Kältereiz gesetzt, ohne dass dabei zwischen den Reizen zur Ausgangstemperatur zurückgekehrt wird. Diese Doppelreizung wird dreimal wiederholt. Es wird die Temperatur dokumentiert, bei der der Patient, ein „warm“, bzw. „kalt“ differenzieren kann.
- Paradoxe Hitze-Empfindungen (PHS = paradoxical heat sensation): Während der TSL-Messung kommt es vor, dass Probanden den gesetzten Kältereiz als „warm“ empfinden. Dies wurde als PHS dokumentiert.
- Kälteinduzierte Schmerzschwellen (CPT = cold pain threshold): Diese Messung verläuft wie die CDT-Messungen. Der Proband wird instruiert, erst bei der Empfindung eines Kälteschmerzes die Stopp-Taste zu drücken.
- Hitzeinduzierte Schmerzschwelle (HPT = heat pain threshold): Diese Messung verläuft wie die HDT-Messungen. Der Proband wird instruiert, erst bei der Empfindung eines Wärmeschmerzes die Stopp-Taste zu drücken.

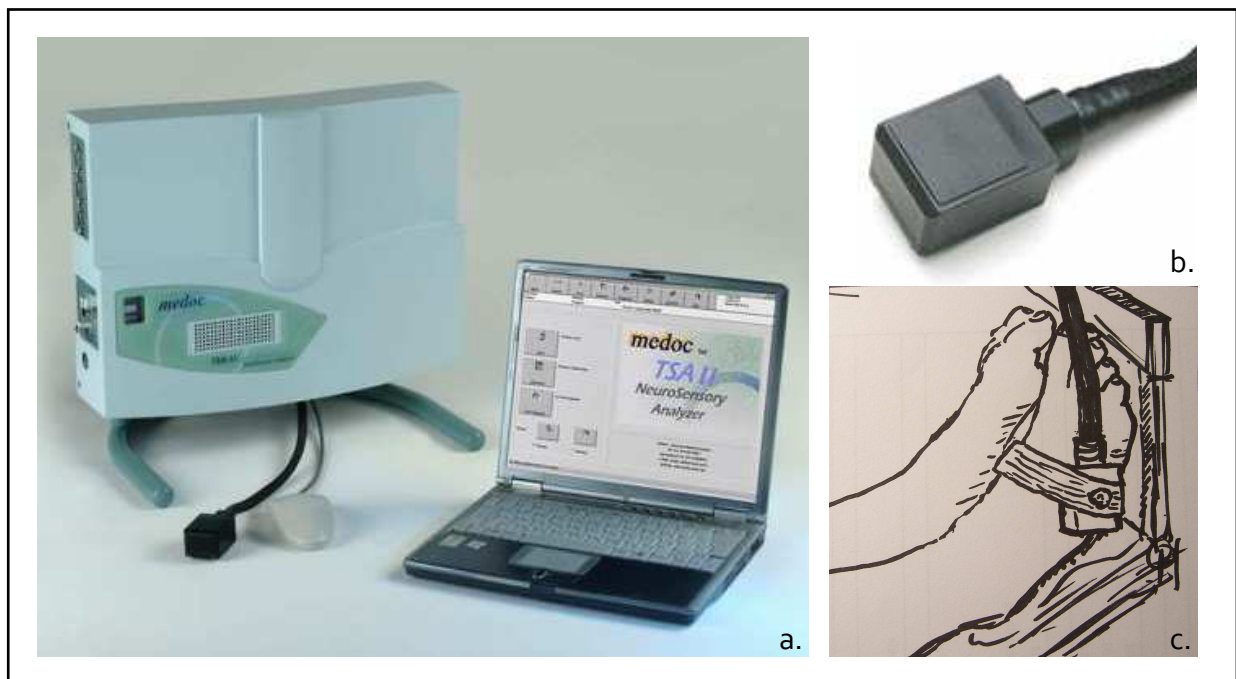


Abbildung 3.4: a. TSA II, b. Thermode^[111], c. Aufbau

3.6.3 Taktile Detektionsschwelle

Für die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle (**MDT** = mechanical detection threshold) wurden „von Frey Haare“ (von Frey Filamente OptiHair₂, MARSTOCKnervtest, Schriesheim) verwendet. Mit einem Set standardisierter Glasfaserfilamente unterschiedlicher Stärke können Intensitäten von 0,25 mN bis hin zu 256 mN (ansteigend um den Faktor 2) auf die Haut übertragen werden. Die Kontaktfläche beträgt jeweils $< 1 \text{ mm}^2$, die Enden sind abgerundet. Zur Messung setzt man die Faser jeweils in gleicher Art und Weise auf die Haut auf bis sich die Faser durchbiegt. Die MDT wird mittels Grenzwertmethode in fünf Serien aus auf- und absteigenden Intensitätsstimuli bestimmt, es wird ein geometrischer Mittelpunkt gebildet^[5].

Die Startintensität betrug 16 mN, es folgten absteigende Stimuli bis der Proband gerade *keine* Berührung mehr spürte. Diese Intensität wurde als unterer Schwellenwert notiert. Mittels einer aufsteigenden Reihe von Stimuli wurde nun der obere Schwellenwert ermittelt, der Wert, an dem der Proband *gerade wieder* eine Berührung spürte. Die Startintensität lag hierbei jeweils eine Stärke über der des unteren Schwellenwertes. Die Prozedur wurde solange wiederholt, bis jeweils fünf Werte dokumentiert waren.

Die Instruktionen für den Proband lauteten zum einen, nicht auf das untersuchte Gebiet zu sehen und zum anderen, jede empfundene Berührung durch ein „Ja“ zu signalisieren^[90].

3.6.4 Mechanische Schmerzschwelle

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (**MPT** = mechanical detection threshold) diente ein Set aus sieben standardisierten Nadelreizstimulatoren (Pinprick punctate probes, Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz). Diese Stimulatoren bestehen aus einer Führungsröhre, in der eine Nadel mit flacher, stumpfer Kontaktfläche frei eingebracht ist. Die Kontaktfläche, die einen Durchmesser von 0,2 mm misst, berührt dabei als einziges die Haut^[123]. Die Stimulusintensitäten werden durch normierte an die Nadel angebrachte Gewichte erreicht und sind entsprechend der von Frey Haare ansteigend in der Reizintensität um den Faktor 2 (von 8 bis 512 mN). Die Versuchsdurchführung erfolgt in ähnlicher Art und Weise wie die Bestimmung der MDT. Auch hier werden fünf Serien aus auf- und absteigenden Intensitätsstimuli gesetzt und mittels Grenzwertmethode der geometrische Mittelpunkt der MPT ermittelt^[5].

Die Startintensität betrug 8mN. Anschließend wurde der Reizstimulator der jeweils nächst höheren Intensität aufgebracht, bis der Proband ein Stechen oder einen scharfen Schmerz wahrnahm. Diese Intensität wurde als oberer Schwellenwert notiert. Nun erfolgte eine Umkehrung der Applikationsreihenfolge mit der nächst kleineren Intensität bis keine Schmerzwahrnehmung mehr auftrat. Die Prozedur wurde solange wiederholt, bis fünf überschwellige und fünf unterschwellige Werte ermittelt worden waren.

Die Instruktionen für den Proband lauteten, eine stechende Empfindung oder einen scharfen Schmerz mit einem „Ja“, eine normale Berührung mit einem „Nein“ zu kommentieren.

3.6.5 Mechanische Schmerzsensitivität und mechanisch dynamische Allodynie

Die S/R-Funktionen (stimulus/response-function) dienen der Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität (**MPS** = mechanical pain sensitivity) der Haut sowie der mechanisch dynamischen Allodynie (**DMA** = dynamic mechanical allodynia) bei bewegten Reizen.

Die MPS gibt Aufschluss über mögliche Hypo-, bzw. Hyperalgesien. Bei bestehender DMA wird ein nicht-schmerzhafter Reiz als Schmerz wahrgenommen.

Zur Testung auf eine eventuelle DMA dienten ein Wattebausch (3 mN), ein weicher Pinsel (200 bis 400 mN) sowie ein Q-Tip mit Plastikhalter (100 mN). Diese wurden in einer einzelnen streichenden Bewegung über 1-2 cm Haut geführt. Für die MPS-Messung wurde das oben beschriebene Set aus sieben Nadelreizstimulatoren mit Intensitäten von 8 bis 512 mN in gleicher Art und Weise eingesetzt, um A δ -Nervenfasern zu aktivieren^[35; 104; 123].

Die Reize wurden in einer balancierten Reihenfolge appliziert, jedes Instrument fünfmal in randomisierter Reihenfolge. Die Probanden bewerteten die Schmerzintensität jedes Reizes mit Hilfe einer numerischen Schmerzskala (NRS = numeric rating scale; 0 bis 100). „0“ steht dabei für alle Berührungen ohne Schmerzkomponente, „100“ für den maximal vorstellbaren Schmerz.

Der geometrische Mittelwert für die MPS wurde dabei aus den Werten gebildet, die nach einer Pinprick-Reizung aufgenommen wurden; der Mittelwert für die DMA aus Werten nach Applikation von nicht-schmerzhaften Reizen.

Die Abbildung 3.5 gibt einen Überblick über die verwendeten Untersuchungsgeräte.

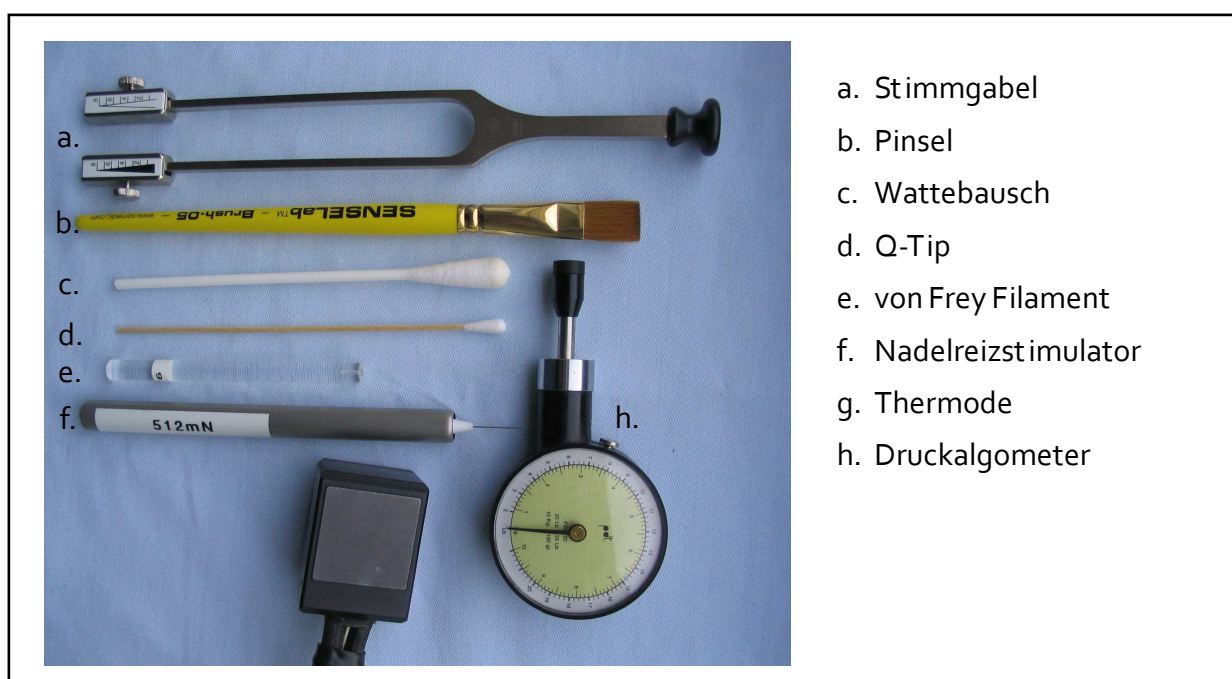


Abbildung 3.5: Untersuchungsgeräte

3.6.6 Wind-up Ratio

Die Wind-up Ratio (**WUR** = wind-up Ratio) bezeichnet eine überproportionale Zunahme der Schmerzintensität, ausgelöst durch konstant wiederholte Reizung eines bestimmten Hautareals mit einem identischen Stimulator.

Hierzu wurde die Schmerzintensität eines Einzelreizes mit der Intensität eines Serienreizes, bestehend aus zehn konstant aufeinander folgenden Reizen (1/sec), verglichen. Alle Reize wurden in demselben Hautareal mit einer Größe unter 1 cm² gesetzt. Benützt wurde hierfür ein Nadelreizstimulator der Stärke 256 mN für den Vorfuß, einer der Stärke 128 mN für das Gesicht. Die Einstufung der Schmerzintensität erfolgte wiederum anhand einer numerischen Schmerzskala (NRS, 0 bis 100) und wurde einmal direkt nach dem Einzelreiz und dann wieder nach der Serienreizung abgefragt. Die gesamte Prozedur wurde fünfmal wiederholt.

Die Wind-up Ratio ergibt sich aus dem geometrischen Mittelwert aus fünf Quotienten, jeweils gebildet aus dem Schmerzwert des Einzelreizes und dem Schmerzwert des Serienreizes.

3.6.7 Vibrationsschwelle

Die Vibrationsschwelle (**VDT** = vibration detection threshold) wird als zuletzt wahrgenommene Vibration bei absteigender Intensität angegeben. Zur Bestimmung der Schwelle wurde eine Stimmgabel nach Rydel-Seiffer mit einer Frequenz von 64 Hz und einer 8/8-Skala schwingend auf einen knöchernen Vorsprung des zu untersuchenden Gebiets aufgesetzt.

Die Probanden und Patienten wurden angewiesen, mit einem „Jetzt“ den Zeitpunkt zu signalisieren, an dem er gerade keine Vibration mehr spürt. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt.

3.6.8 Druckschmerzschwelle

Als Druckschmerzschwelle (**PPT** = pressure pain threshold) bezeichnet man denjenigen Druck, bei dem ein ausgeübter Druckreiz als schmerzhaft empfunden wird. Sie gibt Auskunft über die Tiefenschmerzwahrnehmung.

Zur Bestimmung dieser Schwelle wurde ein stumpfes Druckalgometer (FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA) mit einer Variationsbreite von 0,5 bis 10 Kilogramm und einer gummierten Kontaktfläche von 1 cm² eingesetzt. Der Druck wurde mit kontinuierlich steigender Intensität (circa 0,5 kg/sec) solange appliziert, bis der Proband mit einem „Jetzt“ den Zeitpunkt signalisierte, an dem er zusätzlich zu dem Druckgefühl einen ziehenden Schmerz oder ein Stechen verspürte. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt und der Mittelwert gebildet.

3.7 Perkutane transluminalen Angioplastie

Bei der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) handelt es sich um ein interventionelles Katheterverfahren. Ziel des Eingriffs ist im Stadium II nach Fontaine die symptomatische Verbesserung der Gehstrecke. In den Stadien der kritischen Ischämie (Stadium III und IV nach Fontaine) ist das primäre Ziel der Extremitätenerhalt. In diesen Stadien werden hierzu auch häufig operative Verfahren angewendet. Durch die interventionelle Revaskularisation (PTA mit oder ohne Stentimplantation) kommt es zu einer funktionell verbesserten Durchblutungssituation der nachgeschalteten Regionen. Dabei werden Plaques bzw. wandadhärentes und plastisch verformbares Material komprimiert und die Gefäßwand kontrolliert lokal überdehnt.

Der Eingriff wurde von den Kollegen der Angiologie und/oder der interventionellen Radiologie durchgeführt und erfolgte bei allen Patienten über einen ipsilateralen Zugang. Nach ausführlicher Desinfektion des Interventionsgebietes wurde eine Lokalanästhesie gesetzt. In Seldinger-Technik folgte die antegrade Punktion der Arteria femoralis communis. Mit Hilfe der Angiographie wurde die Gefäßstenose aufgesucht und dargestellt. Bei liegendem Führungsdraht wurde daraufhin die Punktionsnadel entfernt und durch einen Introducer (5F oder 6F), einem Einführungsbesteck zum Minimieren des Punktions- und Kathetertraumas an der Gefäßwand, ersetzt. Ein intraarterieller Bolus Heparin (5000 IE) wurde verabreicht. Es folgte die Aufdehnung der arteriellen Stenosen mittels eines aufblasbaren Ballonkatheters. Hierfür wurde nun unter Durchleuchtungskontrolle und mittels Digitaler-Subtraktions-Angiographie-Technik (DAS) ein Führungsdraht bis über die Engstellen und Verschlüsse hinaus vorgeschoben und im zweiten Schritt der Ballon kontrolliert inflatiert^[9].

Falls nötig konnte über diesen Weg auch eine Thrombektomie und/oder eine lokale Fibrinolyse mittels Urokinaseinfiltration durchgeführt werden. Weiterhin führten Lokalisation und Grad des Verschlusses sowie ein unzureichendes Dilatationsergebnis in ausgewählten Fällen zu einer Stentimplantation^[9].

Zur Kontrolle des Interventionsergebnisses folgte direkt anschließend eine komplette Darstellung des Gefäßsystems mittels Angiographie.

Zweierlei Faktoren bestätigten eine erfolgreiche Angioplastie: eine Verbesserung des ABI um mindestens 0,20 und/oder eine Verdopplung der maximalen Gehstrecke, gemessen anhand der beschriebenen Laufband-Untersuchung drei Monate nach der Intervention.

3.8 Biometrie

Der subjektiv empfundene Schmerz stellt unseren primären Zielparameter dar. Der ermittelte Wert steht für denjenigen Schmerz, den der Patient während einer Belastungs-ischämie – zum Beispiel im Bereich der Wade – spürte. Der Parameter wurde mittels einer numerischen Schmerzskala (NRS, 0 bis 10) zu allen drei Messzeitpunkten abgefragt.

Weiterhin wurde das durch die Quantitative Sensorische Testung erstellte sensorische Profil analysiert. Eine Zusammenfassung liefert das standardisierte QST-Datenblatt (siehe Anhang). Hier werden sämtliche Mittelwerte des Untersuchungsareals am Bein denjenigen des Kontrollareals im Gesicht gegenübergestellt. Weiterhin werden auf dem Formular Alter, Geschlecht und Diagnose des Teilnehmers dokumentiert.

Die Erhebung und Aufzeichnung der thermischen Daten erfolgte hierbei computergesteuert und unter Benutzung des Thermal Sensory Analyzer II inklusive der dazugehörige Software. Die Daten der mechanischen Tests wurden durch den Untersucher erhoben und eingegeben. Computergestützt erfolgte dann die Berechnung der Mittelwerte.

Kälte- und Hitzeschmerz, paradoxe Hitzeempfindung sowie die Vibrationsschwelle wurden als Rohdaten verarbeitet, da sie bereits normal verteilt vorlagen. Die übrigen QST-Daten (CDT, HDT, TSL, MDT, MPT, MPS, DMA, WUR, PPT) wurden logarithmisch (\log_{10}) transformiert, um eine Normalverteilung zu erreichen^[92]. Um dem hierbei möglichen Verlust von Nullwerten vorzubeugen, wurde zu den Werten der mechanischen Schmerzwahrnehmung und denen der Allodynie eine Konstante (+ 0,1) addiert^[66]. Die deskriptive Datenverarbeitung und –auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS 13).

Für die Datenanalyse wurde weiterhin mit dem Statistikprogramm SAS 9.1 (Statistical Analysis System, SAS Institute, Cary, NC, USA) gearbeitet.

Die Daten des Kontrollkollektiv (KK) wurden dazu verwendet, die Testresultate jedes einzelnen Patienten zu normieren. Hierfür diente die Z-Transformation:

$$Z = \frac{(\text{Wert}_{\text{Patient}} - \text{Mittelwert}_{\text{KK}})}{\text{Standardabweichung}_{\text{KK}}}$$

Durch diese Vorgehensweise entsteht ein QST-Profil, bei dem sich alle Parameter standardnormal verteilt darstellen (zero-mean-unit-variance, $\mu = 0$, $\sigma = 1$). Die Z-Werte über „null“ zeigen dabei eine Zunahme der Funktion (Hypersensitivität) an, das heißt ein Patient ist sensibler für einen bestimmten Testreiz als das Kontrollkollektiv. Die Z-Werte unter „null“ weisen auf einen Funktionsverlust (Hyposensitivität) hin, das heißt ein Patient ist weniger sensibel als das KK.

Einfache inferenzstatistische Vergleiche gepaarter Beobachtungen (präinterventionell vs. 3 Monate-postinterventionell: ABI, Schmerzbewertung nach NSR) wurden anhand des Wilcoxon-Vorzeichenrangtests vorgenommen. Komplexere Auswertungen beruhten auf gemischt-linearen Modellen, in die die genannten QST-Parameter (ggf. in logarithmierter Form) als Zielgrößen eingingen. Diese Analysen wurden mit der SAS-Prozedur MIXED durchgeführt. Die Modelle enthielten einen random intercept für den individuellen Studienteilnehmer und die fixen Effekte Zeit (Patientenkollektiv (PK): prä-PTA, 24h-post-PTA, 3 Monate-post-PTA; Kontrollkollektiv (KK): Ausgangsuntersuchung, 3-Monatskontrolle), Gruppe (PK und KK), Wechselwirkung von Zeit und Gruppe, Alter (metrisch) und Geschlecht.

Aufgrund des explorativen Charakters der Analysen wurde auf eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen verzichtet. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch auffällig gewertet. Die Resultate sollten nicht als konfirmatorische Ergebnisse fehl interpretiert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Kontrollkollektiv

In diese Studie wurden 17 Patienten und 12 Probanden, die das Kontrollkollektiv darstellten, eingeschlossen. Alle Teilnehmer wurden angiologisch evaluiert und mittels QST getestet. Die Charakteristika sind in der folgenden Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Charakteristika: Anzahl, Alter, Geschlecht für Patienten und Probanden

		Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv
Anzahl		17	12
Alter in Jahren	Mittelwert \pm SF	62,1 \pm 3,1	61,5 \pm 1,9
Geschlecht	männlich (n)	14	9
	weiblich (n)	3	3

Darstellung: Anzahl (n), Mittelwert \pm Standardfehler (SF)

Anamnestisch wurden als Risikofaktoren für die periphere arterielle Verschlusskrankheit der Nikotinabusus, eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie erhoben. Weiterhin folgte die Familienanamnese (FA) in Bezug auf eine pAVK und die Eigenanamnese (EA) in Bezug auf andere kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse. Diabetes mellitus stellt einen weiteren wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar; dieser galt für die Teilnahme an der Studie als Ausschlusskriterium. Die unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren zeigt Tabelle 4.2.

Tabelle 4.2: Risikofaktoren – Verteilung bei Patienten und Probanden

		Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv
Raucher	noch nie (n)	1	8
	Ex-Raucher (n)	7	2
	Raucher (n)	9	2
Arterieller Hypertonus	Ja / Nein (n)	12 / 5	1 / 11
Hypercholesterinämie	Ja / Nein (n)	13 / 4	3 / 9
FA – pAVK	Ja / Nein (n)	3 / 8	1 / 10
EA kardiovaskuläre Ereignisse	Ja / Nein (n)	5 / 11	0 / 12
EA zerebrovaskuläre Ereignisse	Ja / Nein (n)	1 / 11	2 / 9
Diabetes mellitus	Ja / Nein (n)	0 / 17	0 / 12

Darstellung: Anzahl (n), EA: Eigenanamnese, FA: Familienanamnese.

4.2 Endoluminale Intervention – Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)

Alle 17 Patienten litten an einer pAVK im Stadium II (nach Fontaine) mit hämodynamisch wirksamen arteriellen Stenosen und/oder Okklusionen im femoropoplitealen Bereich und unterzogen sich im Rahmen ihrer Behandlung einer perkutanen transluminalen Angioplastie.

Als Kriterien einer verbesserten Hämodynamik galten eine Erhöhung des Knöchel-Arm-Indexes um mindestens 0,15 und/oder eine Verdopplung der maximalen Gehstrecke in der Laufbanduntersuchung drei Monate nach Intervention. Anhand dieser Kriterien wurde die endoluminale Intervention in 76,47 % der Fälle als erfolgreich bewertet.

Tabelle 4.3: Bewertung des Interventionsergebnisses 3 Monate post-PTA

	Patientenkollektiv
Erfolgreiche PTA – verbesserte Hämodynamik	13 / 17
Erfolglose PTA – gleich bleibende Hämodynamik	4 / 17

Darstellung: Anzahl (n)

4.3 ABI und Laufband

Die postinterventionelle 3-Monatskontrolle zeigte – gemessen am gesamten Patientenkollektiv – eine Verbesserung der Knöchelarteriendrücke um +28,8 %.

Die Teilgruppe des Patientenkollektivs mit erfolgreicher Intervention profitierte stärker von dem Eingriff; der postinterventionell gemessene ABI zeigte hier die größte Verbesserung (+35,1 %).

Bei den Patienten mit unbefriedigendem Interventionsergebnis dagegen blieben die Knöchelarteriendrücke annähernd unverändert (+1,5 %).

Die ABI-Messung des Kontrollkollektivs ergab ausschließlich altersentsprechend normale Werte.

Die Tabelle 4.4 gibt einen vollständigen Überblick über die Messergebnisse.

Bei der Laufbanduntersuchung zur Ermittlung der maximalen Gehstrecke profitierten die Patienten mit erfolgreich verbesserter Durchblutung; sie verbesserten ihre maximale Geh-

strecke um +143,6 %. Bei der Teilgruppe mit erfolglosem Eingriff sank die maximale Gehstrecke weiter ab (siehe Tabelle 4.4).

Das folgende Diagramm 4.1 verdeutlicht die Entwicklung der Knöchel-Arm-Indizes in den unterschiedlichen Gruppen (Patientenkollektiv (PK) gesamt, PK – PTA erfolgreich, PK – PTA erfolglos, Kontrollkollektiv (KK)).

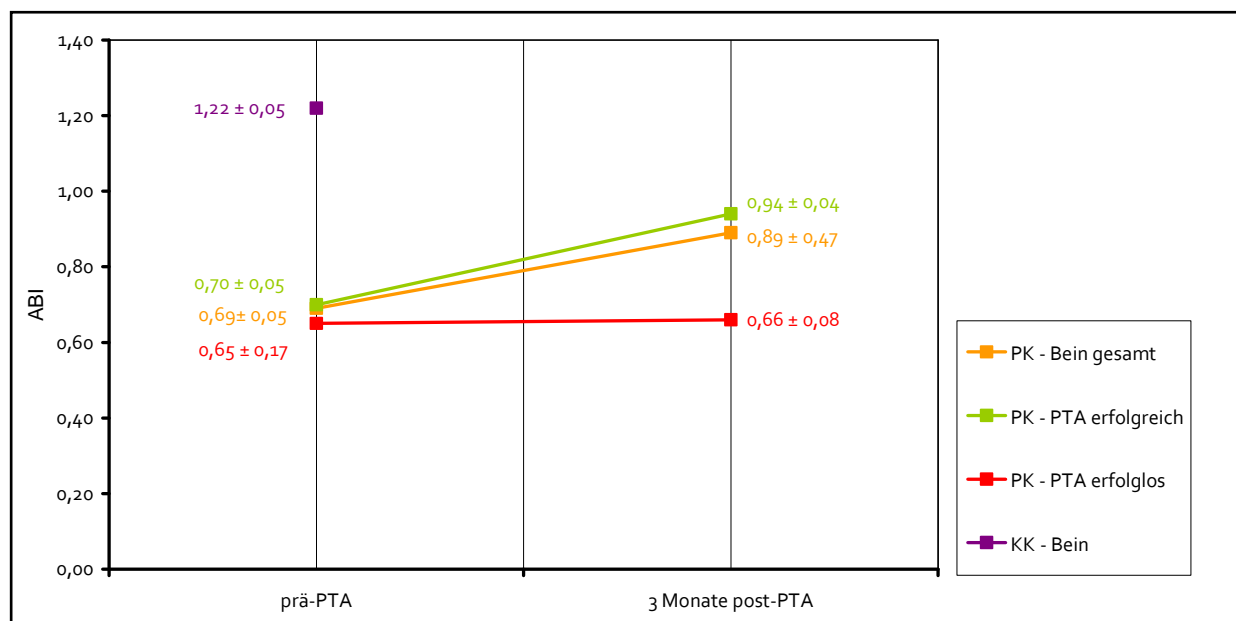


Diagramm 4.1: ABI im Verlauf. Darstellung: ABI als Mittelwerte ± Standardfehler

Die Tabelle 4.4 enthält die Ergebnisse der angiologischen Untersuchung.

Tabelle 4.4: Angiologische Untersuchung: ABI, Laufband, Schmerz und Entwicklung dieser Werte^[61]

		ABI			max. Gehstrecke (m)			Schmerz (NRS 0-10)		
		n	Mittelwerte ± SF	%	n	Mittelwerte ± SF	%	n	Mittelwerte ± SF	%
PK	prä-PTA gesamt	15	0,69 ± 0,05		11	120 ± 18		17	5,8 ± 0,4	
	PTA erfolgreich	12	0,70 ± 0,05		8	133 ± 20		13	5,5 ± 1,4	
	PTA erfolglos	3	0,65 ± 0,17		3	85 ± 31		4	6,7 ± 0,2	
	3-Mon-post-PTA	15	0,89 ± 0,47	+28,8	9	267 ± 86	+122,5	17	2,3 ± 0,7	-60,3
	PTA erfolgreich	12	0,94 ± 0,04	+35,1	7	324 ± 101	+143,6	13	1,2 ± 2,1	-78,9
	PTA erfolglos	3	0,66 ± 0,08	+1,5	2	68 ± 1	-20,0	4	6,0 ± 1,8	-11,1
KK	Ausgangs-US	12	1,22 ± 0,05					12	0	
	3-Monatskontrolle							12	0	

Abkürzungen: PK: Patientenkollektiv, KK: Kontrollkollektiv; ABI: Ankle-brachial-Index, NRS: numerische Schmerzskala.

Darstellung: max. Gehstrecke in Metern (m), Schmerz in NRS, Anzahl (n), Mittelwert mit Standardfehler (SF), Veränderung in Prozent (%) zwischen den Untersuchungen prä-PTA und 3 Monate post-PTA

4.4 Schmerz

Die Angaben zur Schmerzintensität nach maximaler Gehstrecke (NSR 0 bis 10; 0 = kein Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz) ergaben am betroffenen Bein (Patientenkollektiv) $5,8 (\pm 0,4)$ präinterventionell und in der Kontrolluntersuchung drei Monate nach der Intervention $2,3 (\pm 0,7)$. Dies ergibt, gemessen am gesamten Patientenkollektiv, eine Reduktion des Schmerzes um $-60,2\%$ (siehe Tabelle 4.4).

Betrachten man ausschließlich die Patienten, bei denen die Intervention als erfolgreich bewertet wurde, so erhöht sich diese Schmerzreduktion auf $-78,9\%$.

Bei den Patienten, bei denen die Intervention erfolglos war, blieb der Schmerz im 3-Monatsintervall unverändert stark. Im Vergleich zum Ausgangswert kam es zu einer vernachlässigbaren Schmerzreduktion von nur $-11,1\%$.

Beim Kontrollkollektiv handelte es sich um gefäßgesunde Probanden ohne Claudicatio intermittens oder andere Schmerzen. Ihre NRS-Angabe lautete „null“.

Das nachfolgende Diagramm 4.2 verdeutlicht den Claudicatio-Schmerz im Verlauf.

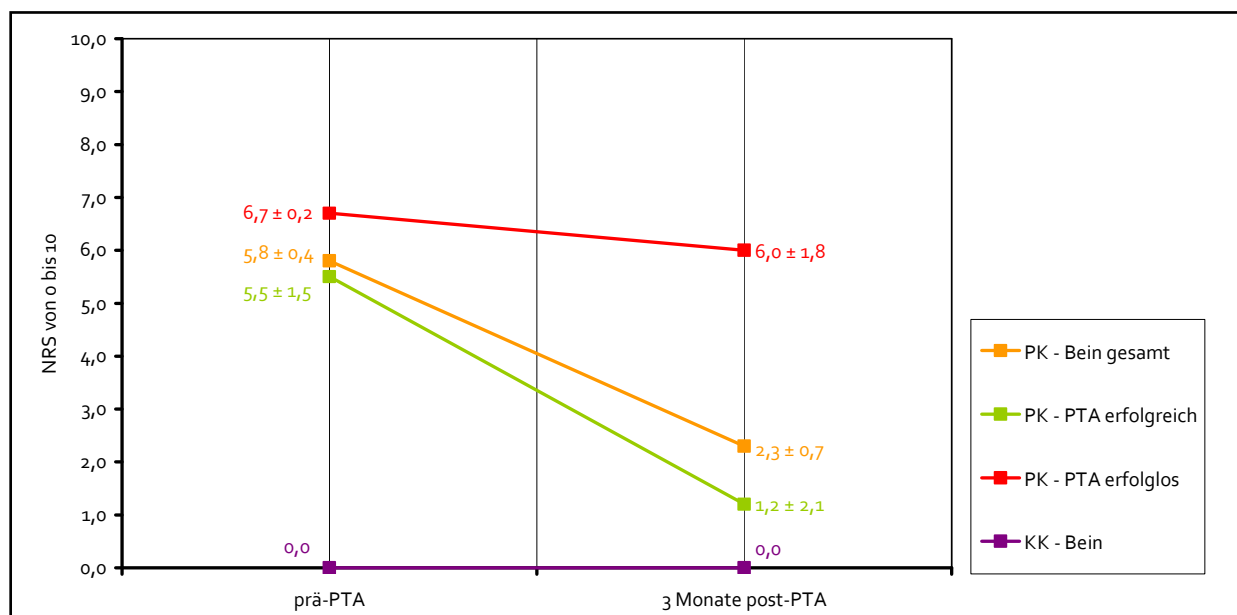


Diagramm 4.2: Claudicatio-Schmerz im Verlauf. Darstellung: NRS als Mittelwerte \pm Standardfehler

4.5 Quantitative Sensorische Testung

Im Folgenden werden die Ergebnisse jedes einzelnen QST-Parameters separat dargestellt und jeweils durch eine Abbildung verdeutlicht.

Die Tabellen 4.5-7 enthalten die dazugehörigen QST-Daten. Die Werte liegen jeweils als Mittelwerte \pm Standardfehler (MW \pm SF) vor. Die CPT-, HPT-, PHS- und VDT-Daten werden ausschließlich als Rohdaten abgebildet und verwendet. Die übrigen Daten wurden im Rahmen der statistischen Auswertung zusätzlich \log_{10} transformiert.

Tabelle 4.5 und Tabelle 4.6 zeigen die ermittelten Schwellen der Patienten zu den drei Messzeitpunkten (prä-PTA, 24h-post-PTA und 3 Monate post-PTA) und die des Kontrollkollektivs zur Ausgangsuntersuchung und zur 3-Monatskontrolle.

Tabelle 4.5: Thermische Schwellen – QST der Patienten und Probanden^[61]

Patientenkollektiv (n=17)				prä-PTA		24h-post-PTA		3 Monate post-PTA		V
				log		log		log		%
Kaltschwelle (CDT) (in °C von 32°C)	Bein	9,8 ± 1,8	0,89 ± 0,07	8,5 ± 1,7	0,82 ± 0,08	7,4 ± 1,6	0,73 ± 0,09			-24,5
	Gesicht	2,5 ± 0,6	0,27 ± 0,08							
Warmschwelle (WDT) (in °C von 32°C)	Bein	10,0 ± 0,9	0,96 ± 0,05	9,0 ± 0,9	0,92 ± 0,04	8,4 ± 1,0	0,88 ± 0,05			-16,7
	Gesicht	3,4 ± 0,7	0,42 ± 0,07							
Thermische Unterschieds- schwelle (TSL) (in °C)	Bein	21,7 ± 3,2	1,22 ± 0,09	19,2 ± 2,6	1,22 ± 0,06	17,2 ± 2,8	1,14 ± 0,08			-20,7
	Gesicht	4,8 ± 1,3	0,52 ± 0,09							
Paradoxe Hitze- Empfindungen (PHS) (x/3)	Bein	1,5 ± 0,3		1,1 ± 0,3		0,8 ± 0,2				-46,7
	Gesicht	0,0 ± 0,0								
Kälteinduzierte Schmerz- schwelle (CPT) (in °C)	Bein	9,3 ± 2,3		12,2 ± 2,0		12,0 ± 2,6				+29,0
	Gesicht	19,7 ± 2,3								
Wärmeinduzierte Schmerz- schwelle (WPT) (in °C)	Bein	46,1 ± 0,7		45,6 ± 0,8		45,6 ± 0,7				-1,1
	Gesicht	40,6 ± 1,0								

Kontrollkollektiv (n=12)				Ausgangsuntersuchung		3-Monatskontrolle		V
				log		log		%
Kaltschwelle (CDT) (in °C von 32°C)	Bein	5,6 ± 0,8	0,68 ± 0,8			5,6 ± 1,2	0,62 ± 0,11	
	Gesicht	2,0 ± 0,5	0,22 ± 0,09					
Warmschwelle (WDT) (in °C von 32°C)	Bein	9,7 ± 1,0	0,96 ± 0,05			8,4 ± 1,1	0,85 ± 0,10	-13,4
	Gesicht	2,9 ± 0,6	0,31 ± 0,14					
Thermische Unterschieds- schwelle (TSL) (in °C)	Bein	16,9 ± 2,3	1,18 ± 0,06			16,6 ± 2,4	1,18 ± 0,06	-1,7
	Gesicht	3,7 ± 0,8	0,48 ± 0,09					
Paradoxe Hitze- Empfindungen (PHS) (x/3)	Bein	1,0 ± 0,3				1,0 ± 0,4		
	Gesicht	0,1 ± 0,1						
Kälteinduzierte Schmerz- schwelle (CPT) (in °C)	Bein	11,4 ± 2,9				9,5 ± 2,4		-16,7
	Gesicht	13,7 ± 3,9						
Wärmeinduzierte Schmerz- schwelle (WPT) (in °C)	Bein	46,6 ± 0,8				47,2 ± 0,5		+1,3
	Gesicht	43,6 ± 1,6						

Darstellung: V = Veränderung in Prozent zwischen den prä-PTA- und 3 Monate post-PTA-Kontrollen, bzw. der Ausgangsuntersuchung und der 3-Monatskontrolle.

Tabelle 4.6: Mechanische Schwellen – QST der Patienten und Probanden^[62]

Patientenkollektiv (n=17)				prä-PTA		24h-post-PTA		3 Monate post-PTA		V
				log		log		log		%
Taktile Detektionsschwelle (MDT) (in mN)	Bein	42,6 ± 25,5	1,15 ± 0,14	58,4 ± 42,3	0,95 ± 0,18	53,4 ± 42,0	0,97 ± 0,17			+25,3
	Gesicht	0,3 ± 0,1	-0,59 ± 0,06							
Mechanische Schmerzschwelle (MPT) (in mN)	Bein	92,9 ± 37,6	1,54 ± 0,15	100,5 ± 45,8	1,50 ± 0,16	66,3 ± 31,1	1,44 ± 0,13			-28,6
	Gesicht	22,5 ± 8,0	1,11 ± 0,10							
Mechanische Schmerzsensitivität (MPS)	Bein	4,0 ± 1,4	0,31 ± 0,13	4,5 ± 1,1	0,49 ± 0,10	3,6 ± 1,0	0,32 ± 0,12			-10,0
	Gesicht	5,3 ± 1,3	0,58 ± 0,09							
Mechanisch dynamische Allodynie (DMA)	Bein	0,7 ± 0,4	-0,72 ± 0,15	0,7 ± 0,5	-0,73 ± 0,15	0,1 ± 0,1	-0,87 ± 0,07			-85,7
	Gesicht	0,1 ± 0,1	-0,91 ± 0,06							
Wind-up	Bein	2,9 ± 0,3	0,42 ± 0,05	2,8 ± 0,6	0,37 ± 0,06	2,2 ± 0,3	0,30 ± 0,05			-24,1
	Gesicht	2,8 ± 0,5	0,37 ± 0,06							
Vibrationsschwelle (VDT) (x/8)	Bein	5,5 ± 0,5		5,7 ± 0,6		5,1 ± 0,6				-7,7
	Gesicht	6,9 ± 0,3								
Druckschmerzschwelle (PPT) (in Pa)	Bein	400,5 ± 38,1	2,57 ± 0,05	385,4 ± 31,0	2,56 ± 0,04	337,6 ± 30,1	2,50 ± 0,04			-15,7
	Gesicht	158,1 ± 15,6	2,15 ± 0,06							

Kontrollkollektiv (n=12)				Erstuntersuchung		3-Monatskontrolle		V
				log		log		%
Taktile Detektionsschwelle (MDT) (in mN)	Bein	9,3 ± 2,6	0,83 ± 0,10			12,2 ± 3,5	0,97 ± 0,09	+31,2
	Gesicht	0,2 ± 0,01	-0,67 ± 0,03					
Mechanische Schmerzschwelle (MPT) (in mN)	Bein	122,5 ± 43,1	1,84 ± 0,14			141,8 ± 46,2	1,93 ± 0,13	+15,8
	Gesicht	63,1 ± 12,2	1,68 ± 0,11					
Mechanische Schmerzsensitivität (MPS)	Bein	2,1 ± 0,3	0,26 ± 0,09			1,4 ± 0,3	0,09 ± 0,09	-33,3
	Gesicht	4,0 ± 1,1	0,47 ± 0,11					
Mechanisch dynamische Allodynie (DMA)	Bein	0,0 ± 0,0	-1,00 ± 0,00			0,01 ± 0,0	-1,00 ± 0,00	
	Gesicht	0,0 ± 0,0	-1,00 ± 0,00					
Wind-up	Bein	1,8 ± 0,1	0,23 ± 0,03			2,5 ± 0,4	0,34 ± 0,07	+38,9
	Gesicht	2,5 ± 0,5	0,33 ± 0,07					
Vibrationsschwelle (VDT) (x/8)	Bein	6,7 ± 0,2				6,6 ± 0,3		-1,5
	Gesicht	7,0 ± 0,2						
Druckschmerzschwelle (PPT) (in Pa)	Bein	516,6 ± 57,1	2,68 ± 0,05			546,6 ± 63,7	2,71 ± 0,05	+5,8
	Gesicht	271,9 ± 23,8	2,41 ± 0,04					

Darstellung: V = Veränderung in Prozent zwischen den prä-PTA- und 3 Monate post-PTA-Kontrollen, bzw. der Ausgangsuntersuchung und der 3-Monatskontrolle.

Die Tabelle 4.7 vergleicht die QST-Daten der Patienten, bei denen die Hämodynamik durch eine erfolgreiche Intervention verbessert wurde, mit denen der Patienten, bei denen die Intervention zu keiner verbesserten Durchblutungssituation führte.

Tabelle 4.7: Sensorische Schwellen mit verbesserter und gleich bleibender Hämodynamik^[61]

Patientenkollektiv		PTA erfolgreich (n=13)			PTA erfolglos (n=4)		
		prä-PTA	3-Mon-post-PTA	V	prä-PTA	3-Mon-post-PTA	V
Kaltschwelle (CDT) (in °C von 32°C)	Bein	10,8 ± 2,2	7,4 ± 2,0	-31,48	6,5 ± 2,3	7,6 ± 2,2	+16,92
	log	0,95 ± 0,08	0,71 ± 0,11		0,71 ± 0,18	0,78 ± 0,2	
Warmschwelle (WDT) (in °C von 32°C)	Bein	10,4 ± 1,0	8,6 ± 1,2	-17,31	8,4 ± 2,0	7,9 ± 1,1	-5,95
	log	0,99 ± 0,05	0,88 ± 0,06		0,87 ± 0,14	0,88 ± 0,08	
Thermische Unterschieds- schwelle (TSL) (in °C)	Bein	22,8 ± 3,7	18,0 ± 3,3	-21,05	18,2 ± 6,9	14,7 ± 5,7	-19,23
	log	1,29 ± 0,07	1,19 ± 0,07		1,04 ± 0,32	1,00 ± 0,26	
Paradoxe Hitze- Empfindungen (PHS) (x/3)	Bein	1,6 ± 0,4	0,9 ± 0,3	-43,75	1,0 ± 0,7	0,5 ± 0,3	-50,00
	log						
Kälteinduzierte Schmerz- schwelle (CPT) (in °C)	Bein	7,5 ± 2,3	12,9 ± 3,2	+72,00	14,9 ± 6,2	9,3 ± 3,7	-37,58
	log						
Wärmeinduzierte Schmerz- schwelle (WPT) (in °C)	Bein	46,7 ± 0,7	45,3 ± 0,8	-3,00	44,2 ± 1,4	46,9 ± 0,7	+6,11
	log						
Taktile Detektionsschwelle (MDT) (in mN)	Bein	50,3 ± 33,3	64,8 ± 55,0	+28,83	17,6 ± 6,3	16,2 ± 0,7	-7,95
	log	1,15 ± 0,17	1,00 ± 0,19		1,15 ± 0,17	0,90 ± 0,41	
Mechanische Schmerz- schwelle (MPT) (in mN)	Bein	88,5 ± 47,5	77,1 ± 40,5	-12,88	107,4 ± 52,6	31,2 ± 11,5	-70,95
	log	1,49 ± 0,17	1,44 ± 0,17		1,71 ± 0,37	1,41 ± 0,15	
Mechanische Schmerz- sensitivität (MPS)	Bein	4,6 ± 1,7	4,1 ± 1,2	-10,87	2,2 ± 1,1	1,8 ± 0,6	-18,18
	log	0,37 ± 0,15	0,36 ± 0,15		0,12 ± 0,30	0,19 ± 0,16	
Mechanisch dynamische Allodynie (DMA)	Bein	0,4 ± 0,4	0,1 ± 0,1	-75,00	1,4 ± 1,4	0,0 ± 0,0	-100,00
	log	-0,79 ± 0,15	-0,84 ± 0,10		-0,48 ± 0,43	-1,00 ± 0,00	
Wind-up	Bein	2,8 ± 0,4	2,2 ± 0,3	-21,43	3,2 ± 0,3	2,2 ± 0,7	-31,25
	log	0,40 ± 0,06	0,31 ± 0,06		0,49 ± 0,05	0,29 ± 0,11	
Vibrationsschwelle (VDT) (x/8)	Bein	5,7 ± 0,5	5,7 ± 0,6	0	5,1 ± 1,6	3,4 ± 2,0	-33,33
	log						
Druckschmerzschwelle (PPT) (in Pa)	Bein	360,7 ± 39,2	338,2 ± 36,0	-6,24	530,0 ± 75,6	336,0 ± 60,8	-36,60
	log	2,52 ± 0,05	2,50 ± 0,05		2,71 ± 0,07	2,50 ± 0,09	

Darstellung: V = Veränderung in Prozent zwischen den prä-PTA- und 3 Monate post-PTA-Kontrollen, bzw. der Ausgangsuntersuchung und der 3-Monatskontrolle.

4.5.1 Thermische Testung

CDT – Kaltschwelle

In der Ausgangsuntersuchung des Beines fand sich beim Patientenkollektiv (PK) eine niedrigere Kaltschwelle als beim Kontrollkollektiv (KK); die gesunden Probanden benötigten ein geringeres Absinken der Temperatur von der Basistemperatur 32 °C als die pAVK-Patienten.

Bei beiden Gruppen (KK, PK) zeigte das Gesicht eine höhere Sensibilität für Kälte als das Bein. Im Gesicht erbrachte der Vergleich beider Gruppen keine Unterschiede.

Im 3-Monatsvergleich veränderte sich die Kaltschwelle des Kontrollkollektivs am Bein nicht.

Beim Patientenkollektiv dagegen wurde drei Monate postinterventionell eine Verbesserung der Kältehyposensibilität um -24,5 % gemessen, das heißt die Patienten benötigten für die Kaltempfindung drei Monate postinterventionell eine geringere Temperaturdifferenz.

Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit erfolgreicher Intervention, so erhöht sich diese Verbesserung auf -31,48 %. Die Kaltschwelle der erfolgreich behandelten Patienten nähert sich somit der des Kontrollkollektivs an. Bei den Patienten mit unverändert schlechter Hämodynamik war die Kältehyposensibilität progredient (+16,92 %).

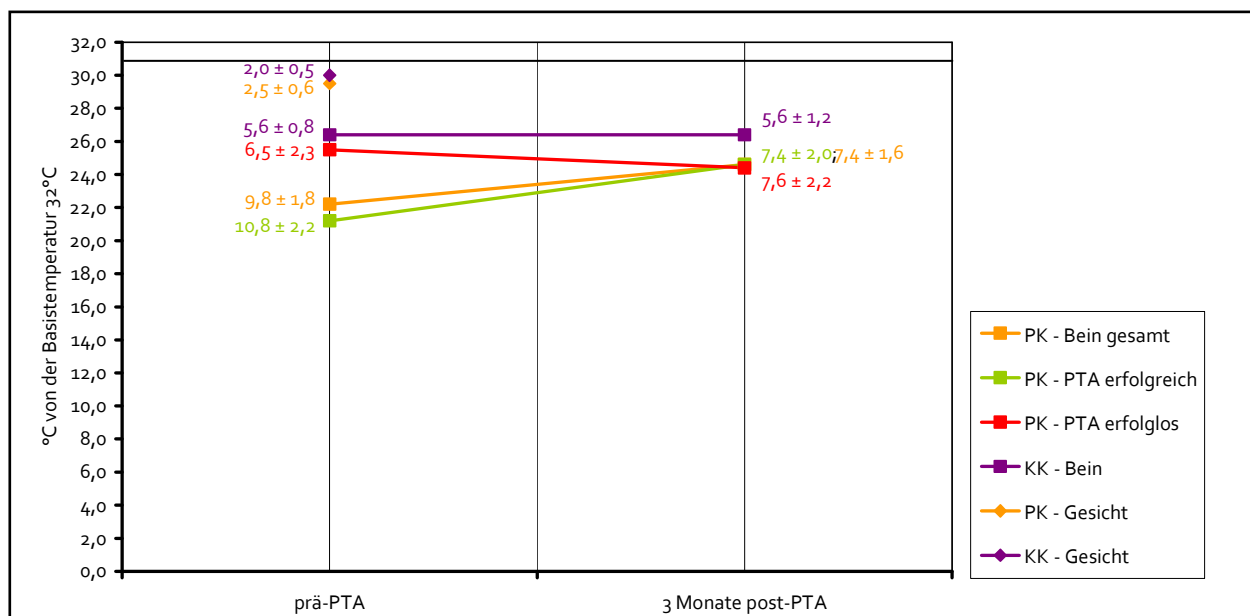


Diagramm 4.3: Kaltschwelle im Verlauf. Darstellung: Differenz zur Basistemperatur in Grad (°C) als MW ± SF.

WDT – Warmschwelle

In der Ausgangsuntersuchung des Beines beider Gruppen (PK, KK) bestand bezüglich der Warmschwelle kein nennenswerter Unterschied.

Im Vergleich zum Gesicht wurde am Bein bei beiden Gruppen eine Hyposensibilität gegenüber warmen Reizen gemessen. Die Warmschwelle im Gesicht beider Gruppen stellte sich annähernd gleich dar.

Im 3-Monatsvergleich verbesserte sich die Warmschwelle des Beines bei beiden Gruppen (PK: -16,7 %, KK: -13,4 %).

Am stärksten profitierte die Teilgruppe des Patientenkollektivs, bei der die Intervention erfolgreich durchgeführt wurde. Die WDT verbesserte sich hier um -17,31 %. Bei der Teilgruppe mit unverändert schlechter Hämodynamik zeigte sich keine Veränderung der Warmschwelle (-5,95 %).

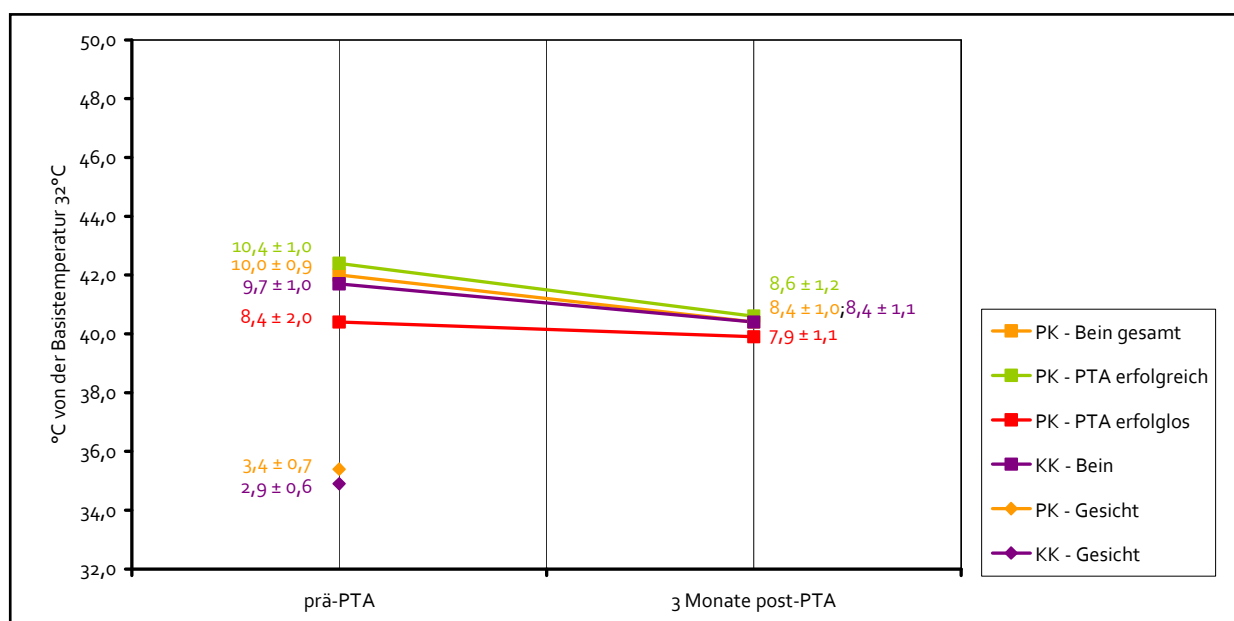


Diagramm 4.4: Warmschwelle im Verlauf. Darstellung: Differenz zur Basistemperatur in Grad (°C) als MW ± SF.

TSL – Thermische Unterschiedsschwelle

Im Vergleich zu den Probanden benötigten die Patienten in der Ausgangsuntersuchung am Bein eine größere Temperaturdifferenz für die Unterscheidung zweier thermischer Reize (warm/kalt).

Außerdem bestand bei allen Teilnehmern am untersuchten Bein im Vergleich zum Kontrollareal im Gesicht eine Hyposensibilität für die thermische Unterscheidung. Im Gesicht benötigte das Patientenkollektiv für die Unterscheidung zwischen den Stimulusqualitäten „kalt“ und „warm“ eine nur unwesentlich höhere Differenz als die Probanden.

Während es beim Kontrollkollektiv im 3-Monatsvergleich zu keiner nennenswerten Verbesserung der thermischen Unterschiedsschwelle kam (-1,7 %), wurde beim Patientenkollektiv eine Verbesserung von -20,7 % gemessen.

Auffällig ist, dass diese Veränderung in beiden Untergruppen des Patientenkollektivs – mit verbesserter und gleich bleibender Hämodynamik – beobachtet wurden.

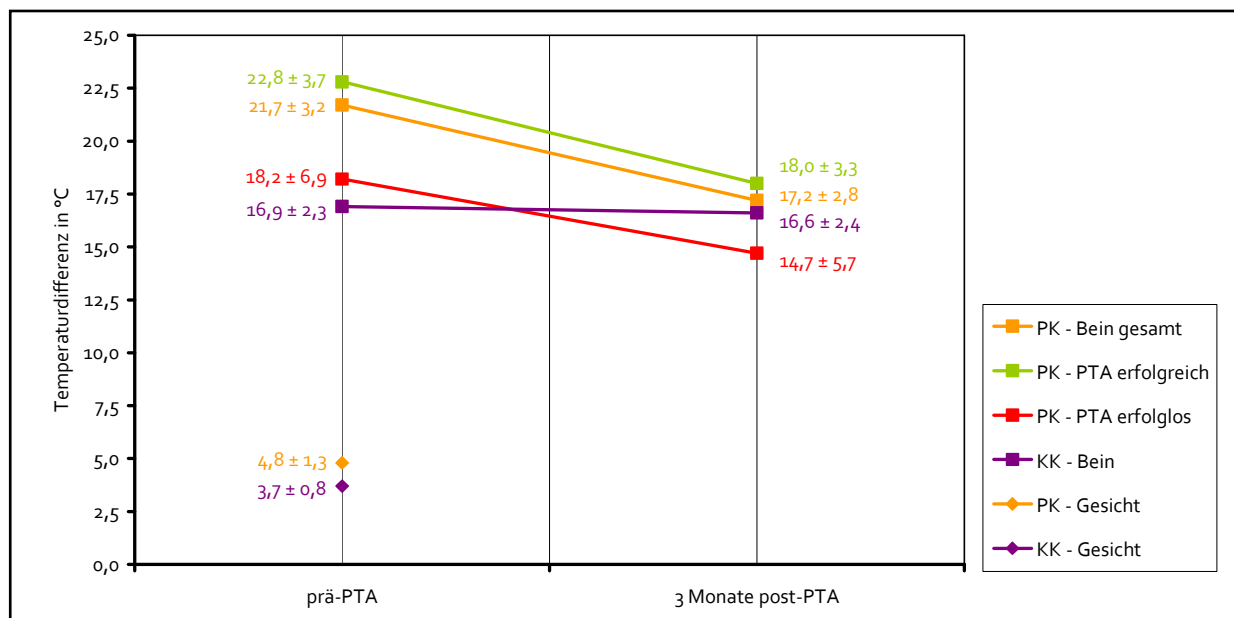


Diagramm 4.5: Thermische Unterschiedsschwelle im Verlauf. Darstellung: Differenz in Grad (°C) als MW ± SF.

PHS – Paradoxe Hitze-Empfindungen

Bei der Ausgangsuntersuchung des Beines wurde bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden eine leicht höhere Anzahl an paradoxen Hitze-Empfindungen beobachtet (PK: $1,5 \pm 0,3$, KK: $1,0 \pm 0,3$).

Im zeitlichen Verlauf blieben die von den Probanden am Bein angegebenen PHS konstant.

Bei den Patienten zeigte sich drei Monate post interventionell eine Funktionsverbesserung um -46,7 %. Diese wurde bei beiden Untergruppen des Patientenkollektivs beobachtet.

Im Gesicht waren – im Vergleich beider Gruppen (PK, KK) – keine Unterschiede hinsichtlich paradoxer Hitzeempfindungen nachweisbar. Insgesamt traten im Gesicht kaum paradoxe Hitze-Empfindungen auf.

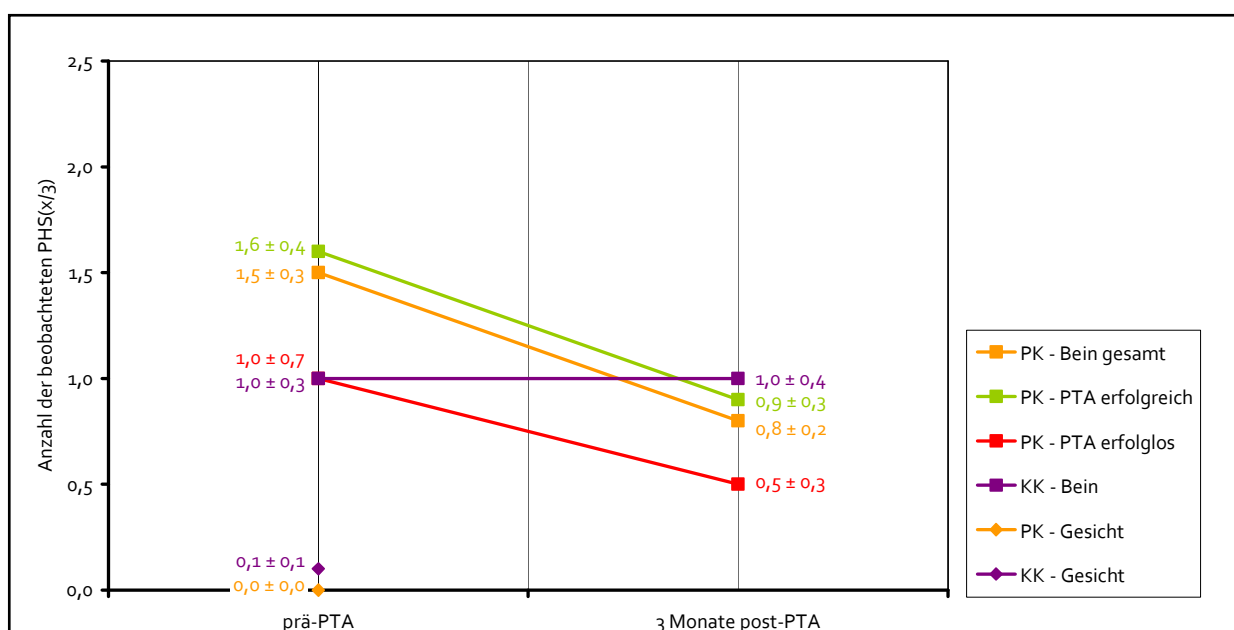


Diagramm 4.6: Paradoxe Hitze-Empfindung im Verlauf. Darstellung: Anzahl (x/3) MW ± SF.

CPT – Kälteinduzierte Schmerzschwellen

In der Ausgangsuntersuchung des Beines waren die Patienten weniger sensibel für einen kälteinduzierten Schmerzreiz als die Probanden.

Gegenüber dem Gesicht zeigte sich das Bein bei beiden Gruppen hyposensibel. Im Gesicht spürten die Patienten den Schmerzreiz 6°C früher als die Probanden.

Im 3-Monatsvergleich am Bein verschlechterte sich die CPT des Kontrollkollektivs um -16,7 %, das heißt die Probanden spürten den kälteinduzierten Schmerz erst bei einer niedrigeren Temperatur.

Beim Patientenkollektiv dagegen wurde drei Monate postinterventionell eine verbesserte Funktion beobachtet, das heißt die Patienten benötigten drei Monate nach der Angioplastie einen 29 %-schwächeren Stimulus .

Auffällig ist ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen des Patientenkollektivs. Bei den Patienten mit erfolgreich verbesserter Hämodynamik verbesserte sich die Schmerzschwelle um +72,0 %; die Patienten mit gleich bleibender Hämodynamik zeigten eine Progredienz der Verschlechterung um -37,58 %.

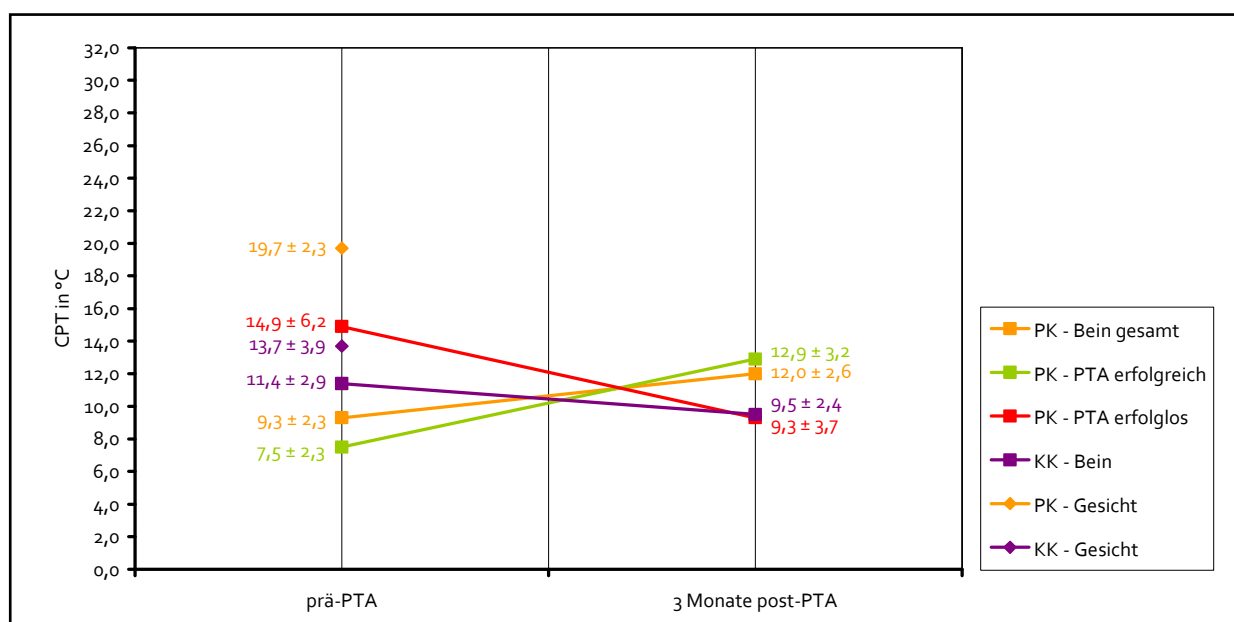


Diagramm 4.7: Kälteinduzierte Schmerzschwelle im Verlauf. Darstellung: Temperatur (°C) als MW ± SF.

HPT – Hitzeinduzierte Schmerzschwelle

In der Ausgangsuntersuchung des Beins unterschied sich die hitzeinduzierte Schmerzschwelle beider Gruppen (PK, KK) nicht.

Im Gesicht spürten die Patienten den Schmerzreiz 3°C früher als die Probanden. Im Vergleich zum Bein zeigte sich das Gesicht als hypersensibel.

Im 3-Monatsvergleich blieb die hitzeinduzierte Schmerzschwelle sowohl bei den Probanden als auch bei den Patienten annähernd stabil.

Weiterhin ist eine Tendenz zur Funktionsverbesserung ($-3,0\%$) bei den Patienten mit erfolgreicher Intervention auffällig und im Gegensatz dazu eine Tendenz zur Funktionsverschlechterung bei den Patienten mit erfolglosem Eingriff ($+6,11\%$).

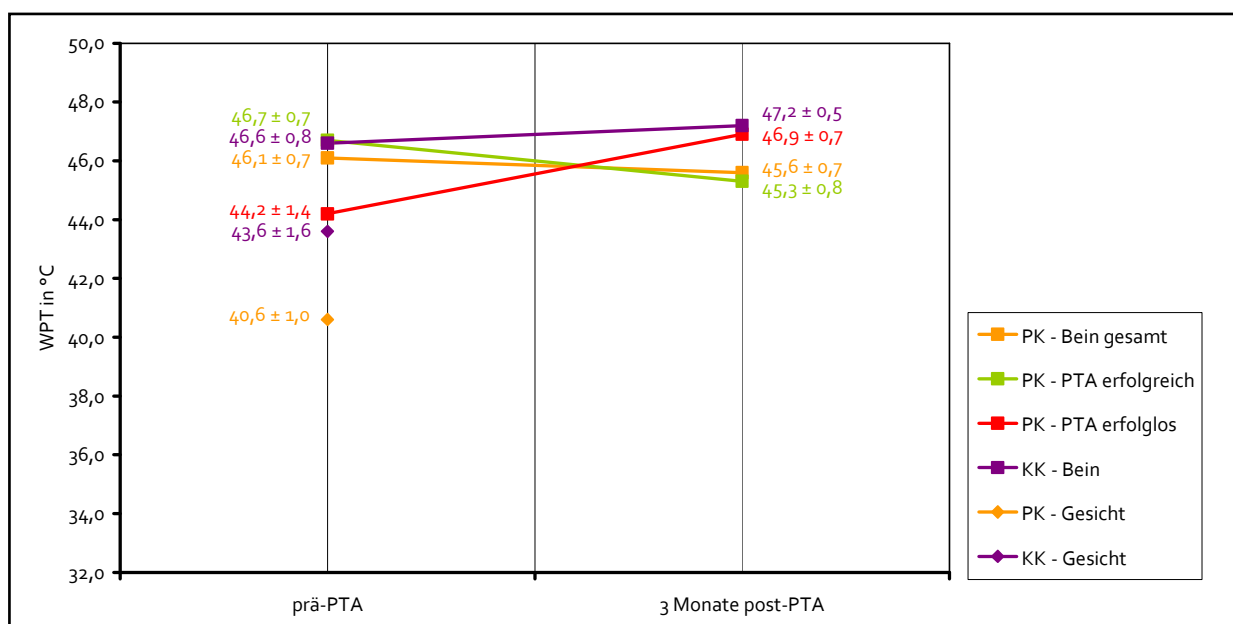


Diagramm 4.8: Hitzeinduzierte Schmerzschwelle im Verlauf. Darstellung: Temperatur ($^{\circ}\text{C}$) als MW \pm SF.

4.5.2 Mechanische Testung

MDT –Taktile Detektionsschwelle

Für die taktile Detektionsschwelle zeigen sich weder im Kollektivvergleich (PK, KK) noch im zeitlichen Verlauf Unterschiede.

In der Ausgangsuntersuchung des Beines benötigten die Patienten für die Auslösung der MDT im Vergleich zu den Probanden einen Reiz von 4,5-facher Intensität.

Bei beiden Gruppen zeigte sich das Gesicht als sensibler gegenüber taktilen Reizen als das Bein. Im Gesicht erbrachte der Vergleich beider Gruppen keine Unterschiede.

Während bei den Probanden im 3-Monatsvergleich keine Veränderung der MDT beobachtet wurde, zeigten die Patienten eine Tendenz zur Funktionsverschlechterung (+25,3 %). Diese ist jedoch auf einen „Ausreißer“ zurückzuführen.

Die taktilen Detektionsschwellen der Untergruppen des Patientenkollektivs unterschieden sich in der Ausgangsuntersuchung. Die Gruppe mit später erfolgreicher Intervention zeigte anfangs eine um das 2,9-fache höhere Schwelle als die Untergruppe mit später erfolgloser Intervention. Im Verlauf zeigte die Untergruppe mit erfolgreicher Intervention eine verschlechterte Funktion (+28,8 %), wohingegen die Schwelle der Untergruppe mit erfolgloser Intervention annähernd stabil blieb (-7,95 %).

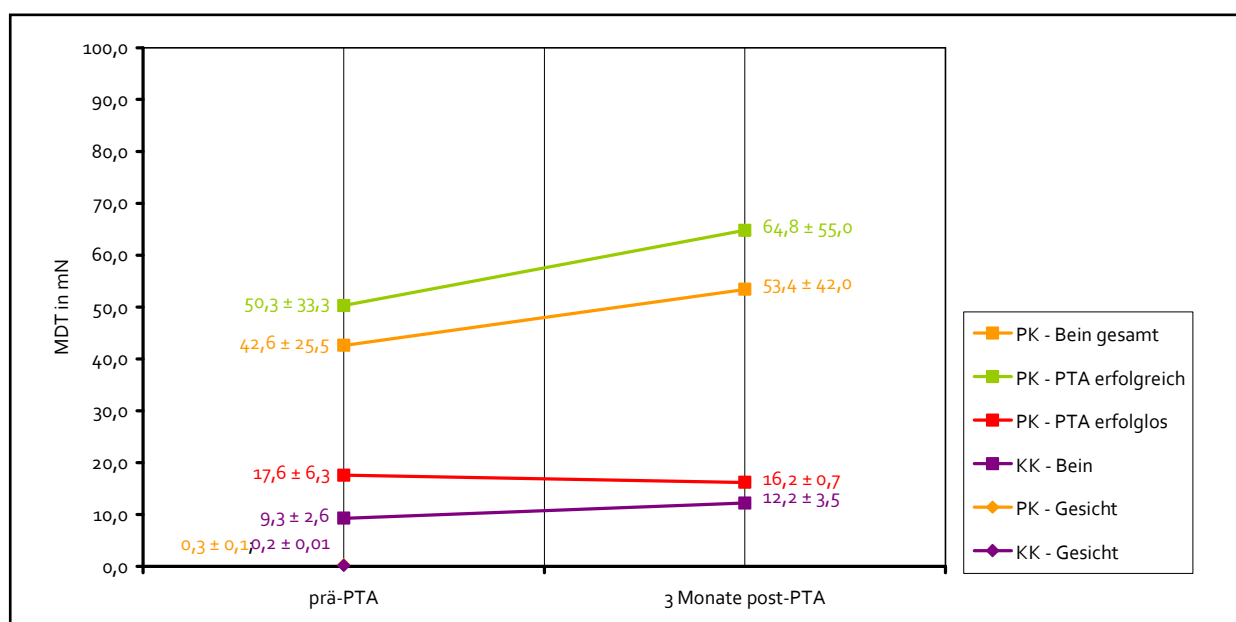


Diagramm 4.9: Taktile Detektionsschwelle im Verlauf. Darstellung: Millinewton (mN) als MW ± SF.

MPT – Mechanische Schmerzschwelle

In der Ausgangsuntersuchung am Bein lag die Schmerzschwelle des Kontrollkollektivs höher als die des Patientenkollektivs.

Das Gesicht zeigte sich bei beiden Gruppen schmerzempfindlicher als das Bein.

In der 3-Monatskontrolle verloren die Probanden leicht an Funktion (+15,8 %).

Beim gesamten Patientenkollektiv hingegen verbesserte sich die Funktion (-28,6 %).

Auffällig ist hierbei, dass nicht die Patienten mit verbesserter, sondern die mit gleich bleibender Hämodynamik den größten „Funktionsgewinn“ (-70,95 %) zeigten.

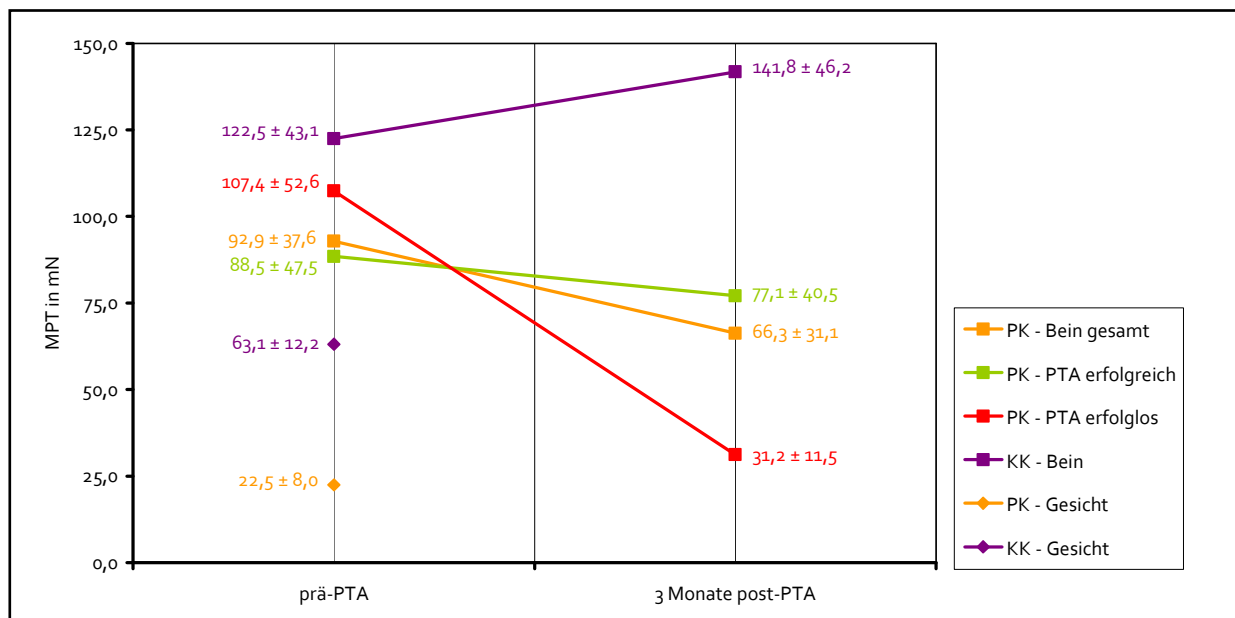


Diagramm 4.10: Mechanische Schmerzschwelle im Verlauf. Darstellung: mN als MW ± SF.

MPS – Mechanische Schmerzsensitivität

In der Ausgangsuntersuchung am Bein wurde bei den Patienten eine höhere mechanische Schmerzsensitivität gemessen als bei den Probanden.

Auch im Gesicht spürten die Patienten einen Schmerzreiz mit höherer Intensität. Im Vergleich zum Bein zeigte sich das Gesicht bei beiden Gruppen als schmerzsensibler.

Die 3-Monatsanalyse erbrachte bei beiden Hauptgruppen eine Verbesserung der mechanischen Schmerzsensitivität (PK: -10,0 %, KK: -33,3 %).

Im Vergleich beider PK-Untergruppen hatte präinterventionell die Teilgruppe mit später erfolglosem Eingriff eine niedrigere, den Probanden ähnliche MPS als die Teilgruppe mit später erfolgreicher Intervention; bei unverändert schlechter Hämodynamik kam es zu einer stärkeren Verbesserung der MPS als bei verbesserter Hämodynamik.

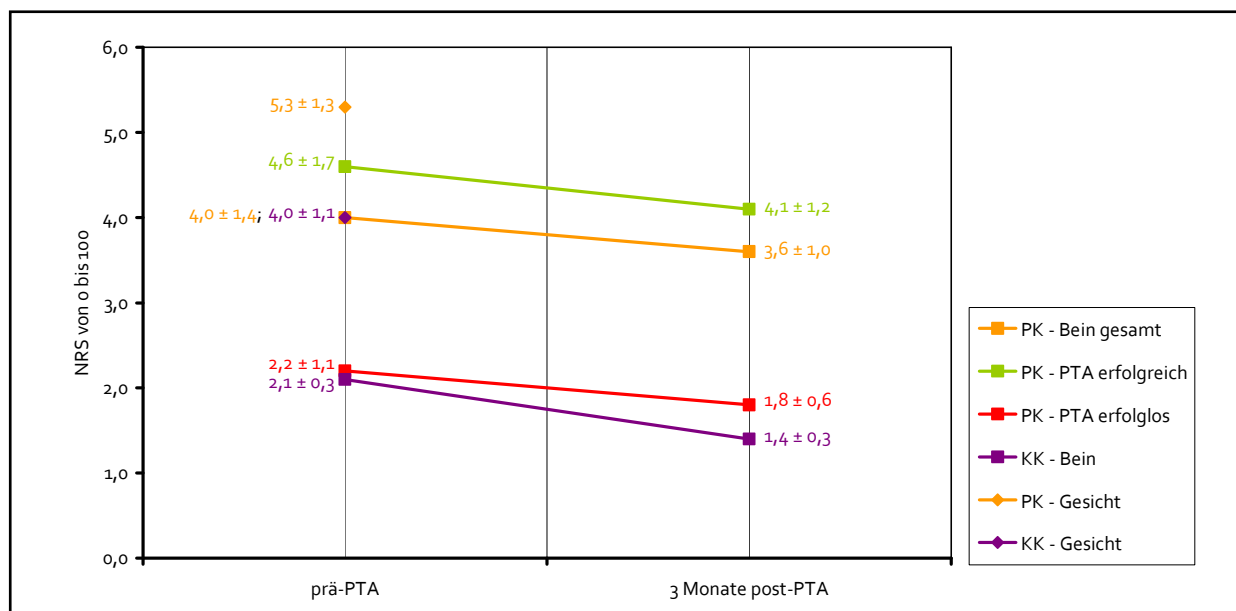


Diagramm 4.11: Mechanische Schmerzsensitivität im Verlauf. Darstellung: NRS als MW ± SF.

DMA – Mechanisch dynamische Allodynie

Während die Probanden weder im Gesicht noch am Bein zu keinem Messzeitpunkt eine mechanisch dynamische Allodynie angaben, war diese bei den Patienten am Bein nur in der Ausgangsuntersuchung nachweisbar.

In der postinterventionellen Untersuchung nach drei Monaten zeigten die Patienten in beiden Untergruppen eine reduzierte Intensität der DMA.

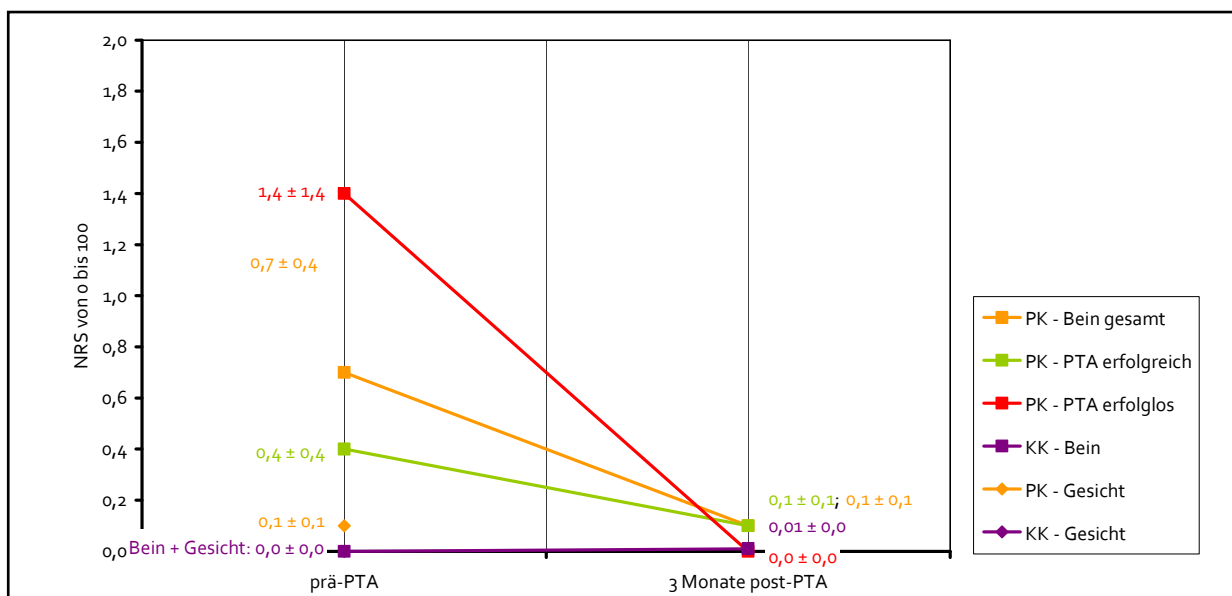


Diagramm 4.12: Mechanisch dynamische Allodynie im Verlauf. Darstellung: NSR als MW ± SF.

WUR – Wind-up Ratio

In der Ausgangsuntersuchung am untersuchten Bein berichtete das Patientenkollektiv (PK) über eine höhere Wind-up Ratio als die Probanden (KK).

Weder der Vergleich von Gesicht zu Bein noch der beider Kollektive für das Gesicht ergab nennenswerte Unterschiede. Im 3-Monatsvergleich zeigte für alle Patienten eine Normalisierung der Funktion. Bei den Probanden wurde eine leichte Zunahme der Wind-up Ratio gemessen.

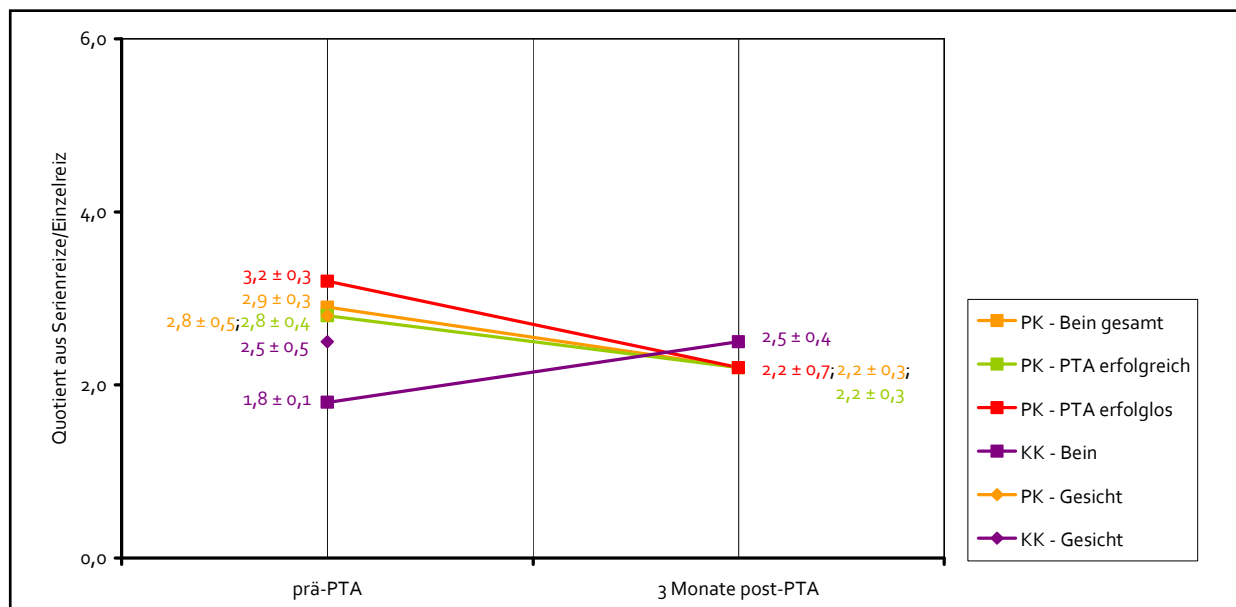


Diagramm 4.13: Wind-up Ratio im Verlauf. Darstellung: Quotient Serienreize/Einzelreiz als MW ± SF.

VDT – Vibrationsschwelle

Die Probanden zeigten sowohl in der Ausgangsuntersuchung als auch in der 3-Monatskontrolle am Bein ein vermindertes Vibrationsempfinden.

Bei den Patienten wurde in der Ausgangsuntersuchung am Bein eine reduzierte Wahrnehmungsfähigkeit für Vibration gemessen als bei den Probanden.

Die Intervention konnte zu keiner Verbesserung des Vibrationsempfindens beitragen. Dahingegen wurde bei der Teilgruppe des Patientenkollektivs mit gleich bleibender Hämodynamik eine Progredienz der verminderten Vibrationsschwelle beobachtet.

Das Gesicht war bei beiden Kollektiven für Vibration empfindlicher als das Bein und lag allerdings ebenfalls unterhalb der Norm.

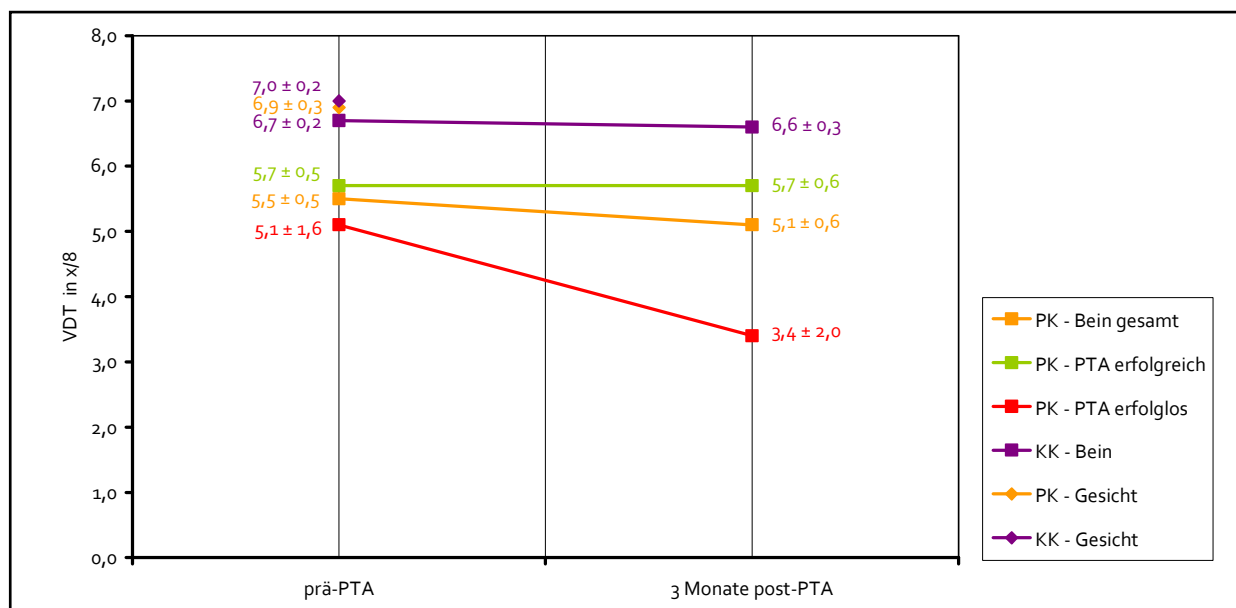


Diagramm 4.14: Vibrationsschwelle im Verlauf. Darstellung: $x/8$ als MW ± SF.

PPT – Druckschmerzschwelle

In der Ausgangsuntersuchung des Gesichts wurden keine richtungsweisenden Unterschiede beobachtet. Das Gesicht stellte sich als druckschmerzhafter als das Bein dar.

In der 3-Monatskontrolle zeigte sich im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung bei den Patienten eine gleich bleibend erhöhte Sensibilität gegenüber Druck, d. h. die Patienten spürten den Schmerz auf Druck weiterhin früher als das gesunde Kontrollkollektiv. Der stärkste „Funktionsgewinn“ war bei den Patienten mit erfolgloser endoluminaler Intervention zu verzeichnen. Die Patienten starteten mit einem annähernd – gemessen am Kontrollkollektiv – normalen Wert und wurden im Verlauf wesentlich druckempfindlicher, was den Verdacht auf eine Hyperalgesie nahe legt.

Durch den Eingriff selbst konnte kaum eine Veränderung bewirkt werden. Es zeigte sich aber auch keine gravierende Progredienz der Schmerzempfindlichkeit, bei den Patienten mit erfolgreicher PTA.

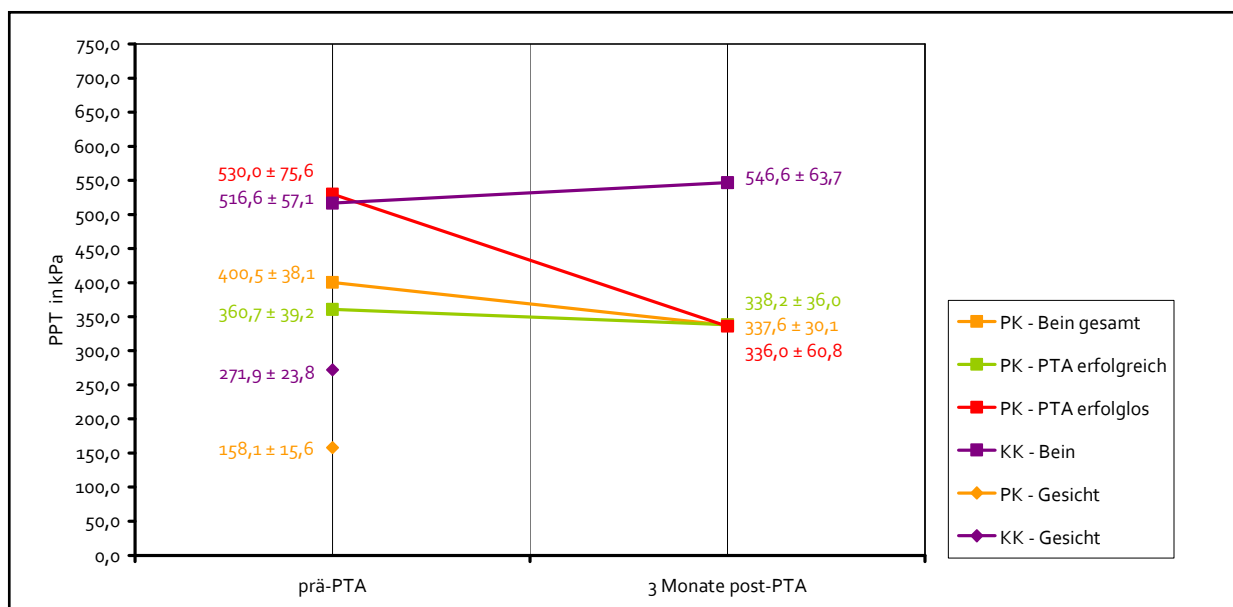


Diagramm 4.15: Druckschmerzschwelle im Verlauf. Darstellung: Pa als MW ± SF.

4.6 Zusammenfassende Analysen

4.6.1 Statistische Analyse

Obgleich die oben und im Folgenden beschriebenen Veränderungen und Tendenzen beobachtet wurden, konnten bis auf eine Ausnahme weder die einfachen interferenzstatistischen Vergleiche noch die komplexen Analysen signifikante Unterschiede vor und nach der endoluminalen Intervention zeigen; hierbei wurde nach Signifikanzen in der behandelten Gruppe alleine und im Vergleich zur Kontrollgruppe gesucht.

Im Rahmen der komplexeren Auswertungen fiel als einziger statistisch signifikanter Wert die Druckschmerzschwelle im Vergleich der Kollektive auf. Diese Signifikanz zeigte sich sowohl zur Ausgangsuntersuchung als auch nach drei Monaten ($p < 0,001$ für beide Messzeitpunkte).

Tabelle 4.8: Statistische Analyse^[61]

Thermische Schwellen	Zeit	Kollektiv	Zeit*Kollektiv
Kaltschwelle (CDT)	0,5124	0,1817	0,2155
Warmschwelle (WDT)	0,1870	0,9771	0,9951
Thermische Unterschiedsschwelle (TSL)	0,3732	0,5337	0,2191
Paradoxe Hitze-Empfindungen (PHS)	0,4235	0,8566	0,1963
Kälteinduzierte Schmerzschwelle (CPT)	0,8999	0,8299	0,3974
Hitzeinduzierte Schmerzschwelle (HPT)	0,9197	0,1767	0,6767
Mechanische Schwellen	Zeit	Kollektiv	Zeit*Kollektiv
Taktile Detektionsschwelle (MDT)	0,4923	0,4041	0,6887
Mechanische Schmerzschwelle (MPT)	0,4989	0,3604	0,1678
Mechanische Schmerzsensitivität (MPS)	0,4724	0,1127	0,8602
Mechanisch dynamische Allodynie (DMA)	0,2737	0,3579	0,2958
Wind-up Ratio (WUR)	0,8147	0,3485	0,0952
Vibrationsschwelle (VDT)	0,3771	0,0670	0,6153
Druckschmerzschwelle (PPT)	0,7864	0,0043	0,1693

Darstellung: p-Werte einer Typ III-Analyse bezüglich der Effekte eines „random intercept“-Modells. Die Ergebnisse sind an Alter und Geschlecht angepasst.

4.6.2 Sensorisches Profil

PAVK-Patienten im Stadium II (nach Fontaine) leiden an starken belastungsabhängigen Schmerzen, einer stark eingeschränkten Mobilität, einem erniedrigten ABI und an – im Vergleich zur Kontrollgruppe – sensorischen Defiziten. Insgesamt unterschied sich das sensorische Profil der Patienten allerdings, abgesehen von der Schmerzdruckschwelle (PPT), nur geringfügig von dem ihrer gesunden Altersgenossen.

Bei der Analyse der gemessenen QST-Daten zur Erstellung eines prä- und postinterventionellen, sensorischen Profils fällt bei den pAVK-Patienten präinterventionell ein Funktionsverlust am betroffenen Bein für bestimmte QST-Parameter auf. So konnte vor allem eine Kältehyposensibilität (CDT), eine erhöhte Anzahl an paradoxen Hitzeempfindungen (PHS), ein Vorhandensein von mechanisch dynamischer Allodynie (DMA), ein erhöhtes Wind up-Phänomen (WUR), sowie ein abgeschwächtes Vibrationsempfinden (VDT) dokumentiert werden.

Der 3-Monatsvergleich der prä- mit den postinterventionellen Patienten-Daten zeigt eine Verschiebung der Schwellen gegen „Positiv“ für fast alle untersuchten Parameter; dies deutet eine Zunahme der Sensitivität an. Bei den thermischen Schwellen profitierte am meisten die sensorische Funktion zur Kälteempfindung (CDT; Diagramm 4.3) und zur Empfindung thermischer Unterschiede (TSL; Diagramm 4.5). Die Kältehyposensibilität besserte sich. Bezüglich beider thermischer Schmerzschwellen (CPT und HPT; Diagramm 4.7, Diagramm 4.8) konnte drei Monate postinterventionell eine Zunahme der Sensitivität beobachtet werden. Weiterhin nahm die von den Patienten berichtete Anzahl an paradoxen Hitzeempfindungen (PHS; Diagramm 4.6), also einer Hitzeempfindung während eines Kaltreizes im Rahmen der TSL-Messung, drei Monate postinterventionell ab; dies deutet auf eine Funktionsnormalisierung hin.

Bei den mechanischen Schwellen konnte in der 3-Monatskontrolle eine Reduktion der mechanisch dynamischen Allodynie gemessen werden (DMA; Diagramm 4.12). Bei der Kontrollgruppe wurde fast keine DMA beobachtet. Weiterhin zeigt die Z-Transformation bei den Patienten drei Monate postinterventionell eine Funktionszunahme bezüglich der Wind-up Ratio (WUR; Diagramm 4.13). Bei der taktilen Detektionsschwelle der Patienten

(MDT; Diagramm 4.9) wurde drei Monate postinterventionell ein Funktionsverlust beobachtet; allerdings wird dieser Parameter durch einen „Ausreißer“ bestimmt. Weder die Vibrationsschwelle (VDT; Diagramm 4.14) noch die mechanische Schmerzschwelle (MPT; Diagramm 4.10) konnten durch die endoluminale Intervention beeinflusst werden. Wohingegen im 3-Monatsvergleich sowohl bei der Druckschmerzschwelle (PPT; Diagramm 4.15) als auch bei der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS; Diagramm 4.11) eine Funktionszunahme gemessen wurde.

Das Diagramm 4.16 verdeutlicht diese Ergebnisse unter anderem im Rahmen einer Z-Transformation (Diagramm 4.16, A: Z- Transformation: gegen „Negativ“ = Funktionsverlust, gegen „Positiv“ = Funktionszunahme). Es zeigt die sensorischen Profile prä- und 3 Monate postinterventionell.

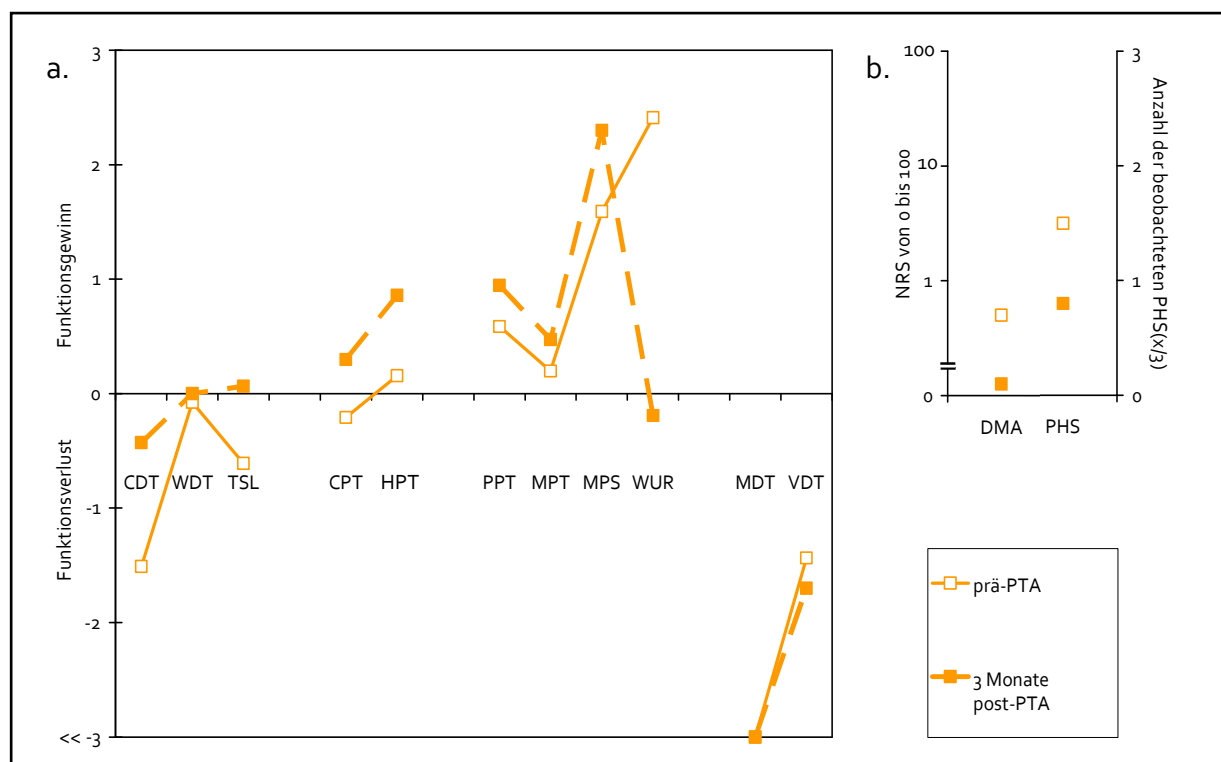


Diagramm 4.16: Sensorisches Profil (PK Bein) prä- und 3 Monate postinterventionell^[61].

a. Z-Transformation der OST-Parameter (außer DMA, PHS) b. Retransformierte DMA/PHS-Rohdaten

4.6.3 Subgruppenanalyse bezüglich eines hämodynamischen Benefits

Aus dem Patientenkollektiv ergaben sich zwei Untergruppen. 13 Patienten mit erfolgreicher PTA und damit *wiederhergestellter, verbesserter Hämodynamik* stehen 4 Patienten mit erfolgloser PTA und damit *gleich bleibend schlechter Hämodynamik* gegenüber.

Im Vergleich dieser Untergruppen deuteten sich mehrere interessante Ergebnisse an.

Bei den Patienten mit *verbesserter Hämodynamik* zeigte sich eine starke Reduktion des Ischämieschmerzes, eine deutlich verbesserte Mobilität gemessen anhand der verbesserten maximalen Gehstrecke und einem verbesserten ABI. Außerdem wurde eine Tendenz zur Funktionsverbesserung bestimmter sensorischer Parameter beobachtet. Am eindrucklichsten stellten sich hier die Verbesserungen der Kaltschwelle und der kälteinduzierten Schmerzschwelle (CDT und CPT) dar.

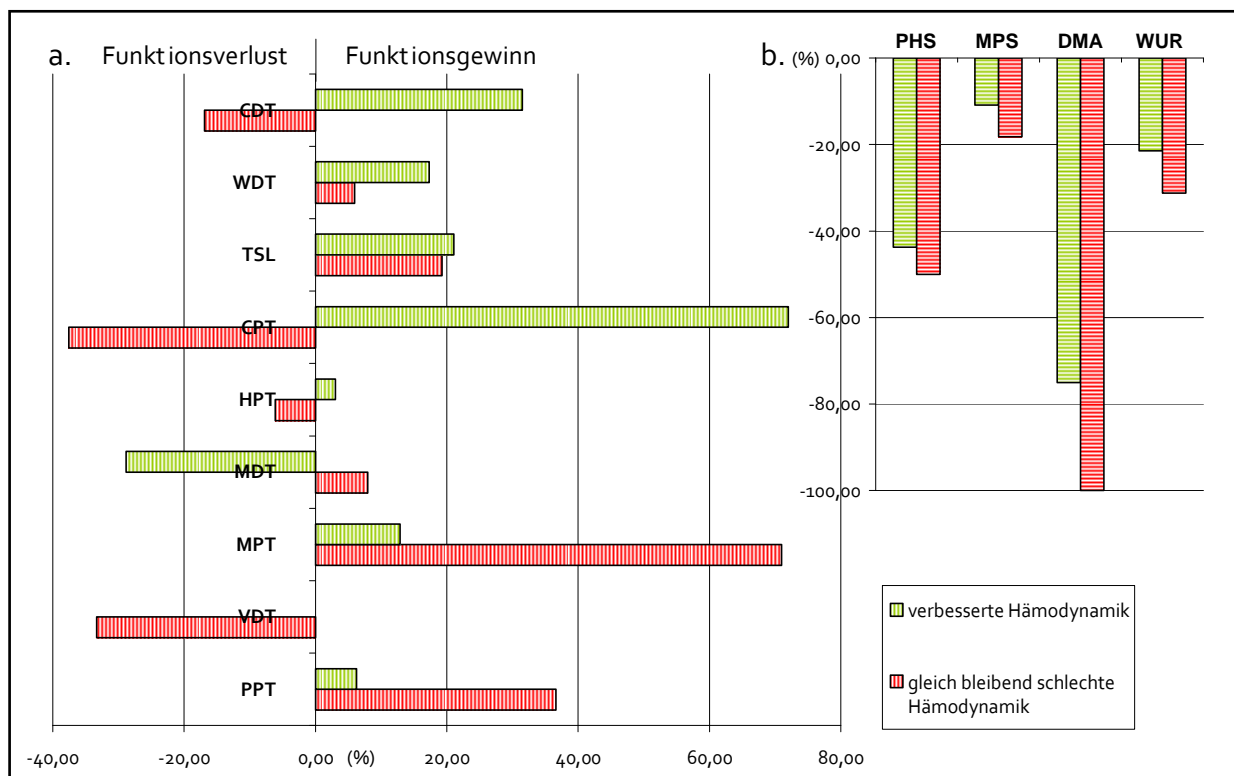


Diagramm 4.17: Patienten – Verbesserte und gleich bleibend schlechte Hämodynamik^[61].

a. Veränderung gegen „Positiv“ = Funktionsgewinn, gegen „Negativ“ = Funktionsverlust in Prozent

b. Funktionsverbesserung = Abnahme der Werte in Prozent

Bei den Patienten mit *gleich bleibend schlechter Hämodynamik* drückt sich eine Progredienz der Neuropathie in einem weiteren Funktionsverlust aus. Betroffen sind vor allem das Vibrationsempfinden (VDT), das sich zudem auch durch eine erfolgreiche PTA nicht verbessern ließ, die Kaltschwelle (CDT) und die kälteinduzierte Schmerzschwelle (CPT).

Bei der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) und bei der Druckschmerzschwelle (PPT) kam es zu einem im Vergleich zum Kontrollkollektiv „übernormalen Funktionsgewinn“.

Betroffene Patienten litten zudem unter weiter bestehender Claudicatio intermittens mit eingeschränkter Mobilität und Schmerzen. Sie wiesen dabei unverändert schlechte ABI-Werte auf.

Verdeutlicht werden diese Veränderungen der QST-Parameter bezüglich des Interventionsergebnisses durch eine graphische Darstellung (Diagramm 4.17).

Drei Monate postinterventionell wurde bei den Patienten mit *verbesselter Hämodynamik* folgende Ergebnisse gemessen:

1. Starke Reduktion des Ischämieschmerzes
2. Deutlich verbesserte Mobilität (maximale Gehstrecke) und verbesserter ABI
3. Regredienz der verminderten sensorischen Funktion: vor allem Kaltschwelle, kälteinduzierte Schmerzschwelle (CDT, CPT)
4. Persistenz der eingeschränkten Vibrationsempfindung (VDT)

Bei den Patienten mit *gleich bleibender Hämodynamik* wurden drei Monate postinterventionell folgende Ergebnisse gemessen:

1. Keine Reduktion des Ischämieschmerzes
2. Verschlechterte Mobilität (maximale Gehstrecke) und gleich bleibend schlechter ABI
3. Progredienz der verminderten sensorischen Funktion: vor allem VDT, MPT; Kaltschwelle, kälteinduzierte Schmerzschwelle (CDT, CPT)
4. Verdacht auf Hyperalgesie bei MPT und PPT: deutlicher „Funktionsgewinn“ bei hämodynamisch schlechteren Patienten

5 Diskussion

Diese Pilotstudie hatte das Ziel, den Einfluss einer verbesserten Hämodynamik durch revascularisierender Maßnahmen auf Schmerz und Sensibilität zu untersuchen. Hierfür wurden vor, nach 24 Stunden und nach drei Monaten nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und Claudicatio intermittens (CI), jedoch ohne andere Polyneuropathie auslösende Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, mit einem altersgematchten Kontrollkollektiv verglichen.

Die Analyse unserer Daten demonstriert drei Monate postinterventionell vor allem bei den Patienten mit erfolgreicher PTA eine bemerkenswerte Senkung des belastungsabhängigen Schmerzes und eine stark verbesserte Mobilität. Hinsichtlich der Sensibilität wurde eine Tendenz zur Funktionsverbesserung beobachtet. Eine Assoziation dieser Steigerung mit einer wiederhergestellten Hämodynamik ist wahrscheinlich, konnte jedoch nicht signifikant nachgewiesen werden^[61].

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Patienten- und Kontrollkollektiv

Das Alter der Patienten spielt in vielerlei Hinsicht eine entscheidende Rolle. Es handelt sich hierbei um den bedeutendsten nicht beeinflussbaren Risikofaktor für die Entstehung einer pAVK. Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich mit steigendem Alter die Prävalenz einer pAVK deutlich erhöht^[82]. Selvin und Kollegen fanden in der Altersgruppe zwischen 40-49 Jahren eine Prävalenz der Erkrankung von 0,9 Prozent, welche bei über 70-Jährigen bis auf 14,5 Prozent anstieg^[99].

Zudem kann mit zunehmendem Alter von einer eingeschränkten Wahrnehmungsfähigkeit mit zum Beispiel erhöhten Detektionsschwellen für das Kalt-, Warm- oder das Vibrationsempfinden^[46; 63], von verlängerten Reaktionszeiten^[11] und von einer eingeschränkten Schmerzwahrnehmung mit erhöhten Schmerzschwellen ausgegangen werden^[11; 33; 41; 50; 120].

Aus diesen Gründen wurde bei der Auswahl der Probanden für das Kontrollkollektiv darauf geachtet, dass sich beim Kontrollkollektiv eine dem Patientenkollektiv ähnliche Alters-

struktur ergibt. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt $62,1 \pm 3,1$ Jahre und das der Probanden $61,5 \pm 1,9$ Jahre.

Die Studienlage zur Geschlechtsverteilung der pAVK ist nicht eindeutig. Einige Studien zeigten keine eindeutigen Unterschiede in der Geschlechterverteilung ^[36; 99]. Die Analyse einer deutschen Population im Rahmen der Heinz Nixdorf RECALL Studie (2006) ergab bei Männern eine höhere Prävalenz als bei Frauen. In der Altersgruppe von 60 bis 64 Jahre zeigte diese Studie für Männer eine Prävalenz von 8,1 Prozent, für Frauen eine von 3,6 Prozent^[55].

Dieses Verteilungsmuster spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv wieder; hier ist das weibliche Geschlecht relativ unterrepräsentiert. Bei der Auswahl des Kontrollkollektivs wurde auf eine ähnliche Geschlechtsverteilung geachtet.

Diese Studie untersucht den Einfluss einer verbesserten Hämodynamik sowohl auf die Schmerzsymptomatik als auch auf Ischämie bedingte Nervenläsionen ab. Somit mussten spontane Veränderungen der sensorischen Funktion ausgeschlossen werden. Durch die zweimalige Messung des Kontrollkollektivs, die keine nennenswerten Veränderungen erbrachte, wurde diese Voraussetzung erfüllt.

Polyneuropathie ist eine häufige Erkrankung des peripheren Nervensystems mit klinisch vielfältigem Erscheinungsbild und vielen verschiedenen Ätiologien. Zu den häufigsten Ursachen der Polyneuropathie zählen der Diabetes mellitus und der chronische Alkoholabusus. Andere exogen-toxische Auslöser sind zum Beispiel Medikamente^[43; 69; 72].

Da in diese Studie ausschließlich Patienten und Probanden eingeschlossen wurden, bei denen weder ein Diabetes mellitus, noch ein Substanzabusus (Alkohol, Drogen, Medikamente) oder andere neurologische Erkrankungen bekannt waren, kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch Polyneuropathien anderer Genese weitestgehend ausgeschlossen werden.

Des Weiteren wurden Patienten mit chronischem Schmerzmittelkonsum ausgeschlossen, um den Einfluss der Intervention auf die Schmerzsymptomatik unbeeinflusst herausarbeiten zu können.

5.1.2 Untersuchungsareale

Die Quantitative Sensorische Testung wurde bei beiden Kollektiven sowohl am Fuß des betroffenen Beines als auch im Gesicht durchgeführt.

Das Hautareal am Fuß stellte das primäre, von der pAVK betroffene Untersuchungsgebiet dar. Die Untersuchung des Fußes der gesunden Probanden erfolgte zum direkten Vergleich der Kollektive.

Die auslösenden Risikofaktoren einer pAVK wirken generalisiert. Hinzu kommt, dass die pAVK im Frühstadium (Stadium I nach Fontaine) asymptomatisch verläuft^[36; 78; 103]. Somit bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung auch das zweite, vermeintlich gesunde Bein schon betroffen war.

Aus diesem Grund wurde zum Vergleich ein Hautareal im Gesicht gewählt. Es dient bei beiden Kollektiven als zentral versorgte, nicht von der pAVK betroffene Referenz. Hierbei muss im Gesicht insgesamt von einer höheren Sensibilität ausgegangen werden^[92].

5.1.3 PAVK-Diagnostik

Die Durchführung erfolgte in Zusammenarbeit mit der angiologischen Abteilung gemäß den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) der deutschen Gesellschaft für Angiologie^[64]. Durch eine hier beschriebene stadien- und patientenorientiert, zielgerichtet und hinreichend genaue Vorgehensweise wurde eine exakte Diagnosestellung und die korrekte Einstufung nach den Fontaine-Kriterien sichergestellt (siehe Tabelle 1.1 - Stadieneinteilung nach Fontaine und Rutherford)^[64].

Knöchel-Arm-Index (ABI)

Der Knöchel-Arm-Index (ABI) ist die Goldstandardmethode in der Diagnostik der pAVK, mit der in nicht-invasiver, kostgünstiger Technik physiologische Informationen über die Hämodynamik des untersuchten Beines gewonnen werden. Die Messtechnik ist einfach und leicht zu lernen^[38]. Holland-Letz und Kollegen zeigten in einer umfangreichen Studie, dass die ABI-Messung unabhängig vom Ausbildungsgrad des Untersuchers ein zuverlässiger Parameter mit einer hohen Reproduzierbarkeit ist^[48]. Laut oben genannten Leitlinien

handelt es sich beim ABI um einen geeigneten Test zum Nachweis einer pAVK mit dem Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1^[64].

Darüber hinaus haben viele Studien, unter anderen die Framingham Studie und die Edinburgh Artery Studie heraus gearbeitet, dass der ABI als ein wertvoller Marker für die Risikostratifizierung eines kardio- oder zerebrovaskulären Ereignisses, bzw. für die Berechnung einer kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dient^[19; 65; 73; 81; 98].

Zu beachten bleibt das Vorkommen von falsch hohen ABI-Werten im Rahmen einer Mediasklerose durch verschiedene Erkrankungen. Hier kann das betroffene Blutgefäß aufgrund einer schweren Verkalkung durch die Blutdruckmanschette nicht adäquat komprimiert werden^[78; 81]. So bieten circa 10-30 Prozent der Diabetes-Patienten aufgrund einer sogenannten Mönckeberg-Mediasklerose falsch hohe Werte mit einem ABI > 1,5^[64]. Ein Diabetes mellitus galt bei der vorliegenden Studie als Ausschlusskriterium.

Laufbandergometrie

Zur Ermittlung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke sowie zum Ausschluss von nicht-pAVK-bedingten Claudicatio-Syndromen (z. B. Claudicatio spinalis) diene die standardisierte Laufbandergometrie. Mit Hilfe dieser Belastungsuntersuchung wurden in dieser Studie die Gehstrecke bestimmt und in Korrelation zum Auftreten von Claudicatio-Beschwerden gesetzt. So lieferte sie zudem einen Vergleichsparameter für die Behandlungskontrolle^[64; 81].

Die Laufbanduntersuchung konnte in wenigen Fällen aus technischen, organisatorischen oder Patienten-bezogenen Gründen nicht durchgeführt werden.

Segmentale Oszillographie

Die Ruheoszillographie (oder auch Puls-Volumen-Aufzeichnung) liefert als weiteres nicht invasives Verfahren Informationen über die Hämodynamik und gibt Auskunft über die Etagenlokalisation eventuell vorhandener Obstruktionen. Ein weiterer Vorteil liegt in der weitgehenden Unabhängigkeit von der Mediakalkinose, weswegen sie vor allem bei Diabetikern und niereninsuffizienten Patienten wertvolle Zusatzinformationen zum ABI

liefert^[64; 81]. Zu beachten bleibt auch, dass es bei Herzinsuffizienz mit erniedrigtem kardialen Auswurf zu falsch niedrigen Werten kommen kann^[81].

5.1.4 Quantitative Sensorische Testung

Der deutsche Forschungsverbund neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelte die Quantitative Sensorische Testung (QST) zur Untersuchung von Sensibilität und Schmerz. Diese etablierte Methode wurde bereits zahlreich angewandt^[28; 59; 62]. Sie eignet sich gut, um Funktionsveränderungen zu quantifizieren und Information über die zugrunde liegende Pathophysiologie der Nervenschädigung zu liefern^[102]. So können zum Beispiel auch sonst schwer messbare small fiber-Neuropathien erfasst werden^[102; 106], die elektrophysiologischen Untersuchungen nicht zugänglich sind^[15]. Eine andere Methode zur Untersuchung der small fiber-Neuropathien besteht anhand von Laser-evozierten Potentialen. Diese Technik erwies sich als weniger geeignet, um Funktionsverbesserungen und Positivphänomenen wie Hyperalgesie oder Allodynie^[109]. Hier liegt ein weiterer Vorteil der QST.

Als psychophysiologischer Test liegt der bedeutendste Kritikpunkt bei nötigen Mitarbeit und Kooperation des Getesteten^[23; 32; 92; 101; 120]. Ob ein Proband müde oder ausgeruht ist, ob abgelenkt oder aufmerksam, könnte für die Detektion der Empfindungsschwellen entscheidend sein oder zu Schwankungen führen^[101; 102]. Trotz technisch objektiver Methode bleiben die Angaben des Getesteten subjektiv. Eine Metaanalyse zur Qualität der QST von Shy und Kollegen macht außerdem auf eine Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher QST-Systeme und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aufmerksam^[101].

Eine Unabhängigkeit vom Untersucher wurde durch konsequente Schulung, strenges Einhalten der DFNS-Handlungsanweisungen und des vorgeschriebenen Testablaufs unter immer gleichen Bedingungen mit demselben Gerät erreicht^[90; 91]. Störgrößen wurden minimiert und somit die Voraussetzungen für objektivierbare und reproduzierbare Messungen geschaffen. Die Erstellung von Referenzdaten durch Testung eines vergleichbaren Kontrollkollektivs dient der Reduktion weiterer Einflussgrößen wie z. B. alters- oder geschlechtsbedingte Veränderungen oder Umgebungsmodalitäten^[63; 68; 101; 119]. Hilfreich ist hier auch die zweimalige Testung des Kontrollkollektivs mit einem zeitlichen Abstand von

drei Monaten. Sie beweist durch die Konstanz der Ergebnisse eine hohe Reproduzierbarkeit der QST über den genannten Messzeitraum und schließt spontane Veränderungen der sensorischen Parameter beim Gesunden aus.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Schmerzreduktion

Die vorliegende Studie zeigt bei Patienten mit moderater pAVK (Stadium IIa/b nach Fontaine) ohne Diabetes mellitus drei Monate nach endoluminaler Intervention eine Reduktion des belastungsinduzierten Schmerzes um bemerkenswerte 60,2 Prozent. Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit wiederhergestellter Hämodynamik nach erfolgreicher Intervention, so reduzierte sich der Schmerz sogar um 78,9 Prozent (siehe Tabelle 4.4)^[61].

Kügler und Rudofsky untersuchten Patienten jeglichen pAVK-Stadiums bereits eine Woche nach einer Intervention auf ein hämodynamisches Benefit. Sie kamen mit einer Schmerzreduktion um 62,8 Prozent zu einem ähnlichen Ergebnis. Allerdings litten ihre Patienten zu zwei Drittel an Diabetes mellitus^[56].

Unsere Daten dagegen wurden drei Monaten nach der Intervention erhoben. Die Patienten befanden sich ausschließlich im pAVK-Stadium IIa/b (nach Fontaine) und waren nicht an einer Polyneuropathie oder anderen Polyneuropathie auslösenden Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus erkrankt. Die Wahl dieser und weiterer Ein- bzw. Ausschlusskriterien macht unsere Patientengruppe zu einem hochselektiven Kollektiv^[61].

Während die Kollegen Kügler und Rudofsky den hämodynamischen Erfolg durch PTA außer Acht lassen, liegt hier ein weiteres Augenmerk der vorliegenden Arbeit. Die Patienten mit erfolgreicher PTA zeigten eine ausgeprägte Schmerzreduktion. Die Patienten mit erfolgloser Intervention dagegen berichteten über keine nennenswerte Verbesserung der Schmerzsituation, der Schmerz blieb unverändert stark^[61]. Hierdurch wird verdeutlicht, dass der schmerzlindernde Effekt in der erfolgreichen Intervention begründet liegt.

Ein Plazebo-Effekt durch die endoluminale Intervention ist möglich, kann aber, zieht man die Teilgruppe der Patienten mit erfolgloser PTA als ungeplante Plazebogruppe heran, weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Beobachtungen der vorliegenden Studie unterstützen die angenommene Schmerzgenese. So wurde angenommen, dass ischämisches Muskelgewebe einen belastungsinduzierten Claudicatio-Schmerz auslöst. Während einer Belastung wird Gewebe distal der Stenose ischämisch, hypoxisch und azidotisch^[88]. Metabolite (siehe Kapitel 1.2) werden verdächtigt, durch ihre Akkumulation im Rahmen einer Minderdurchblutung und damit einhergehender Ver- und Entsorgungsstörung als Aktivatoren der Nozizeptoren, also algetisch zu wirken^[114]. Bei wiederhergestellter Durchblutung kann von einem Abfließen dieser aufgestauten Metabolite und damit von einer dem Schmerz vorbeugenden Wirkung der endoluminalen Intervention ausgegangen werden^[61].

Die PTA bietet gegenüber gefäßchirurgischen Operationen für den Patienten große Vorteile. So berichten Greim und Kollegen über einen neuropathischen Schmerz nach einer femoral-poplitealen Bypassoperation. Sie untersuchten Patienten der Gefäßchirurgie und fanden postoperativ prolongierte neuropathische Schmerzen bei einem Viertel der untersuchten Patienten, welche mit der chirurgischen Inzision in Verbindung gebracht wurden^[37]. Dagegen ist die PTA als minimal invasives Verfahren einfacher und kostengünstiger durchführbar und liefert aufgrund ihres nur gering invasiven Charakters deutlich reduzierte Komplikationsraten (0,5 – 4 %)^[78].

Untersuchungen, die bezüglich der Schmerzreduktion die Effektivität einer erfolgreichen PTA mit der eines suffizienten Bypasses vergleichen, liegen gegenwärtig nicht vor.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass eine erfolgreiche PTA belastungsinduzierte Schmerzen effektiv reduzieren kann und ein hämodynamischer Vorteil für Patienten mit moderater pAVK und Claudicatio intermittens zu erzielen ist.

5.2.2 Leidensdruck und Lebensqualität bei Claudicatio intermittens

Zahlreiche Studien bestätigten gravierende Einschränkungen der Lebensqualität von Patienten mit Claudicatio intermittens (CI). Maßnahmen zur Verbesserung dieser Situation sind aus diesem Grund schon lange von besonderem Interesse^[76; 78; 83; 105]. Die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen sprechen für einen positiven Effekt einer erfolgreichen, interventionellen Therapie bezüglich der Lebensqualität von pAVK-Patienten mit CI^[13; 54; 56; 77; 95].

Keeling und Kollegen zeigten, dass insbesondere Patienten mit Claudicatio intermittens von einer perkutanen transluminalen Angioplastie profitieren. Sie befassten sich mit dem Einfluss der PTA auf die Lebensqualität und verglichen dabei CI-Patienten (Stadium IIa/b nach Fontaine) mit Patienten mit chronisch kritischer Ischämie (Stadium III/IV nach Fontaine). Körperliche Schmerzen wurden mit abgefragt. Sie untersuchten ihre Patienten vor, einen und sechs Monate nach der Intervention. Alle Patienten zeigten zum Ausgangszeitpunkt im Vergleich mit einer Referenzgruppe eine reduzierte Lebensqualität. In den Folgeuntersuchungen nach der PTA wurde bei den CI-Patienten die größte und zudem signifikante Verbesserung, auch seitens der Schmerzreduktion gemessen^[54].

Im klinischen Alltag werden gerade pAVK-Patienten mit einer CI oft nur unzureichend bezüglich ihres Leidensdrucks, bzw. ihrer Lebensqualität evaluiert. Hauptaugenmerk liegt meist auf dem funktionellen Status^[45; 76; 95], obwohl laut Leitlinien gerade ein sehr hoher Leidensdruck bei der Indikationsstellung zur interventionellen Revaskularisation ausschlaggebend ist^[64]. Leitlinien-gerecht besteht das derzeitige Therapiekonzept bei moderater pAVK mit CI (Stadium II nach Fontaine) in erster Linie aus konservativen Therapieansätzen^[64]. Eine Verbesserung der maximalen Gehstrecke soll durch Risikoreduktion, konsequentes Gehtraining in Kombination mit einer medikamentösen Therapie erreicht werden^[64].

Als Konsequenz sollte somit stets auf ein konsequentes Abfragen der Lebensqualität geachtet werden, um einen frühen Zeitpunkt für eine interventionelle Therapie nicht zu verpassen.

Eine frühzeitige Intervention könnte auch hinsichtlich der Schmerzentwicklung sinnvoll sein. So berichten Rüger und Kollegen über einen deutlichen Wandel des Schmerzcharakters bei pAVK-Patienten mit Claudicatio intermittens im Vergleich zu Patienten mit chronisch kritischer Ischämie. Mit einem Fortschreiten der pAVK ist demnach von einem Übergang des Claudicatio-Schmerzes mit anfänglicher sensorischer Neuropathie in einen nozizeptiv-neuropathischen Schmerz mit zentraler Sensibilisierung auszugehen^[59; 93].

Ein Ergebnis einer frühen, invasiven pAVK-Therapie könnte demnach die Verzögerung oder gar Vermeidung eines neuropathischen Schmerzsyndroms, bzw. einer Schmerzchronifizierung sein.

Durch eine generalisierte Ausprägung der Atherosklerose kommt es zu einer erheblichen Koinzidenz der pAVK mit weiteren Erkrankungen des kardio- und zerebrovaskulären Systems. So sind bei circa 50-60 Prozent der CI-Patienten zusätzlich koronare Durchblutungsstörungen nachweisbar^[8; 14; 71]. Bewegungsmangel kann zu Adipositas mit daraus resultierender Hypercholesterinämie/bzw. zu Fettstoffwechselstörungen führen, einem Risikofaktor 1. Ordnung für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK)^[8; 89]. Auf Einschränkungen der Lebensqualität und chronischen Schmerz können KHK-prädisponierende Risikofaktoren wie Stress, Depression und eine „Effort-Reward Imbalance“ folgen.

Unsere Daten zeigen eine bemerkenswerte Steigerung der maximalen Gehstrecke als Folge der erfolgreichen Revaskularisation. Diese wiederhergestellte Mobilität verhilft den Patienten zu mehr Bewegung im Alltag und der Möglichkeit sich sportlich zu betätigen und hat somit einen positiven Einfluss auf das Risiko, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen zu entwickeln^[100].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, dass in frühen pAVK-Stadien (Stadium IIa/b nach Fontaine) noch keine neuropathische Schmerzkomponente vorliegt. Weiterhin konnten wir nach erfolgreicher endoluminaler Intervention eine tendenzielle Verbesserung der sensorischen Funktion zeigen.

Es ist somit davon auszugehen, dass eine erfolgreiche PTA durch rasches Ausschalten des Ischämieschmerzes zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Des Weiteren erhärtet

sich der Verdacht, dass sich die Entwicklung neuropathischer Schmerzsyndrome im Rahmen der tendenziellen Funktionsverbesserung verzögern oder gar aufhalten lässt.

In der Zusammenschau wirkt sich eine Schmerz- und Streßreduktion durch erfolgreiche interventionelle Therapie positiv auf das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko aus.

5.2.3 Sensibilität nach endoluminaler Intervention

Bei der Analyse der gemessenen QST-Daten zur Erstellung eines prä- und postinterventionellen, sensorischen Profils ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Der wahrscheinlichste Grund hierfür liegt im sensorischen Profil der Patienten. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv zeigten sie ein annähernd normales Profil mit nur marginalen Funktionseinschränkungen^[61].

Möglicherweise hätte der Vergleich des Kontrollkollektivs mit pAVK-Patienten in einem höhergradigen pAVK-Stadium, wie zum Beispiel Stadium III/IV nach Fontaine zu einem eindrücklicheren Ergebnis geführt. Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen pAVK leiden unter gravierenderen sensorischen Einschränkungen häufig in Kombination mit neuropathischen Schmerzen^[59; 93]. Folglich entsteht ein sensorisches Profil, das sich deutlicher von dem eines Gesunden unterscheidet^[61].

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten mit moderater pAVK (Stadium IIa/b nach Fontaine) eingeschlossen.

Bemerkenswerterweise zeigte sich bei diesen Patienten präinterventionell zwar keine signifikante, dennoch aber eine deutliche Tendenz zur Funktionsverschlechterung, gemessen für bestimmte QST-Parameter am betroffenen Bein. Die hier ermittelten sensorischen Defizite können, unter anderem durch den Ausschluss weiterer Risikofaktoren, einer pAVK-assoziierten peripheren Neuropathie zugeordnet werden.

Außergewöhnlich verhält sich hierbei die Schmerzdruckschwelle (PPT). Die pAVK-Patienten präsentierten sich sowohl zur Eingangsuntersuchung als auch drei Monate postinterventionell signifikant schmerzempfindlicher gegenüber Druck als das Kontrollkollektiv. Für diese erhöhte Sensitivität könnten sensitivierte Nozizeptoren oder Axone der

Peripherie, wo Druck eher als nozizeptiver Reiz wahrgenommen wird, verantwortlich sein^[61]. Hier besteht der Verdacht einer Hyperalgesie.

Nach heutigem Wissensstand stehen bisher nur ungenügende Daten über die Reversibilität von ischämischen Nervenschäden, welche Gegenstand dieser Studie ist, zur Verfügung.

Eine Arbeitshypothese hierzu lautet, dass bereits marginale, durch Ischämie verursachte Einschränkungen der sensorischen Funktion fixiert sind und damit eine irreversible Schädigung vorliegt. Unterstützt wird diese These durch die Ergebnisse der gemessenen Vibrationsschwelle. Die Hyposensibilität gegenüber Vibration blieb auch nach erfolgreicher endoluminaler Intervention unverändert schlecht. Zusätzlich wurde bei den Patienten mit erfolgloser PTA eine Progredienz dieser Funktionsschwäche beobachtet^[61].

Kurze ischämische Perioden gefolgt von Reperfusion triggern körpereigene Schutzmechanismen, die das Gewebe im Verlauf vor Ischämien schützen und so zu einem kleineren Ischämieschaden führen. Zuerst wurde dieser protektive Effekt der ischämischen Präkonditionierung von Murry und Kollegen an Myokardiozyten beobachtet. Hier konnte durch repetitive ischämische Episoden das Infarktareal, bzw. das Ausmaß myokardialer Nekrosen nach längeren Ischämiephasen geschmälert werden^[74]. Auch pharmakologisch lässt sich eine vergleichbar wirksame Präkonditionierung erreichen^[97]. So belegen mehrere Studien einen kardioprotektiven Effekt nach temporärer Ischämie durch halogenierte, volatile Anästhetika^[10; 17; 121; 122]. Anneken et al. verglichen in einer randomisierten, tierexperimentellen Studie die Anwendung von Sevofluran mit der von Propofol bezüglich einer Verringerung eines Ischämie-Reperfusionsschadens im Modell der schweren abdominalen Ischämie und Reperfusion, induziert durch temporäre thorakale Aortenokklusion. Sie bestätigten einen Vorteil des halogenierten Anästhetikums Sevofluran gegenüber Propofol^[1].

Übertragen auf unsere Fragestellung lautet eine zweite Arbeitshypothese, dass Claudicatio intermittens mit ihren vorübergehenden ischämischen Episoden, welche das klinische Bild der moderaten pAVK (Stadium IIa/b nach Fontaine) prägen, über den protektiven Mecha-

nismus der ischämischen Präkonditionierung periphere Nerven vor Ischämieschäden schützt^[61].

Fujimura und Kollegen untersuchten die Biopsate superfizialer Nervenfaseräste des N. peroneus von Patienten mit vaskulitischer Neuropathie. Ihre Ergebnisse bestätigten, dass unmyelinisierte Nervenfasern weniger empfindlich sind gegenüber Ischämie als myelinisierte. Außerdem seien die myelinisierten Nervenfasern früher betroffen^[31].

Dies spiegelt sich auch in unseren Daten wieder. Mit Hilfe der Vibrationsschwelle erhielten wir Informationen über die Funktion und das Verhalten der myelinisierten A β -Nervenfasern, der dicksten untersuchten Nervenfasern. Da hier kein hämodynamisches Benefit beobachtet werden konnte, ist davon auszugehen, dass sich diese Nervenfaserguppe durch eine verbesserte Hämodynamik nicht beeinflussen lässt^[61].

Schlussfolgernd könnte es sich somit bei den myelinisierten A β -Nervenfasern um einen schwerwiegenderen und damit fixierten Nervenschaden handeln, der aufgrund einer höheren Empfindlichkeit gegenüber Ischämie entsteht und damit früher auftritt als bei anderen unempfindlicheren Nervenfaserguppen^[61].

Bei den A δ -Nervenfasern ließen sich dagegen deutlich positive Effekte nachweisen. So verbesserte sich drei Monate postinterventionell bei den Patienten mit erfolgreicher Intervention die präinterventionell bestehende Kältehyposensibilität. Wohingegen bei den Patienten mit erfolgloser Intervention eine Progredienz der Kältehyposensibilität vorlag. Demzufolge imponiert die Kaltschwelle als herausstechender QST-Parameter mit einer Beeinflussbarkeit sowohl zum Positiven wie auch zum Negativen und könnte somit als sensibelster Indikator für die Detektion einer Ischämie-bedingten Nervenläsion gehandelt werden^[61]. Dieses besondere Verhalten der A δ -Nervenfasern könnte durch ischämische Präkonditionierung mitbeeinflusst sein. Außerdem wäre es ein Indiz für die Reversibilität von Ischämie-bedingten Läsionen der A δ -Nervenfasern.

Während der TSL-Messung empfanden die Patienten einen gesetzten Kältereiz als „warm“. Eine solche paradoxe Hitze-Empfindung (PHS) könnte eine kompromittierte Kältewahrnehmung entweder im Bereich der A δ -Nervenfasern oder im Bereich zentraler Mecha-

nismen bedeuten^[91]. Bei den mechanischen Schwellen stellten wir unter anderem eine überproportionale Zunahme der Schmerzintensität durch die Wiederholung eines identischen Reizes fest. Eine derartig gesteigerte Wind-up Ratio (WUR) ergibt sich aus einer zeitlichen Summierung eines applizierten nozizeptiven Reizes^[91] und steht, wie auch die erhöhte PHS, für den Verlust inhibitorischer Kontrollmechanismen bei der zentralen Verarbeitung von eingehenden C-Faser-Signalen als Ergebnis eines gestörten C-Faser-Input^[40; 84].

Eine Abnahme der WUR nach erfolgreicher endoluminaler Intervention könnte somit aus einer reduzierten nozizeptiven Aktivität durch eine wiederhergestellte Hämodynamik resultieren und eine Erholung der Nervenfasern unter suffizienter Durchblutung bedeuten^[61].

Bei der mechanisch dynamischen Allodynie (DMA) handelt es sich um eine pathologische Reaktion, die als Indikator für zentrale Sensibilisierungsmechanismen dient^[108]. Durch Sensitivierung im Gefolge einer Nervenschädigung werden schließlich auch leichte, zuvor nicht-schmerzhaft Reize über die A δ -vermittelte Sensibilität und über die A β -vermittelte Schmerzsensitivität als schmerzhaft empfunden^[92; 124]. Allodynie könnte dabei, wie auch die erhöhte WUR, ein Resultat aus einem stetigen C-Faser-Input sein, welcher wiederum zu zentraler Sensibilisierung, zur Reorganisation spinaler synaptischer Übertragung sowie zu einem Verlust inhibitorischer Kontrollmechanismen führt^[61; 116; 118].

Beim Patientenkollektiv wurde präinterventionell eine solche DMA beobachtet, welche im Rahmen der postinterventionell verbesserten Hämodynamik abnahm. Dieses Ergebnis liefert somit einen Hinweis auf eine mögliche Reversibilität von ischämischen Nervenschäden.

Ein weiterer schmerzlindernder Effekt der wiederhergestellten Durchblutung nach erfolgreicher PTA scheint in der reduzierten Freisetzung algetischer Mediatoren, bzw. in deren raschen Abtransport zu liegen. Diese werden verdächtigt, durch ihre Akkumulation im Rahmen einer Minderdurchblutung und damit einhergehender Ver- und Entsorgungsstörung als Aktivator peripherer Nozizeptoren^[53] und axonaler Rezeptoren^[49; 58; 60] zu fungieren. Demzufolge kann nach einer erfolgreichen Intervention von einer verminderten

Anzahl an Aktivatoren und damit von einer Normalisierung des C-Faser-Inputs ausgegangen werden. Ein schmerzlindernder Effekt der Intervention wird somit bestätigt, genauso wie ein hämodynamisches Benefit bezüglich der Schmerzproblematik.

Unsere Beobachtungen hinsichtlich der veränderten sensorischen Funktion bei pAVK-Patienten im Stadium IIa/b (nach Fontaine) unterstützen die angenommene These, dass bereits kurzzeitiger, belastungsinduzierter Ischämieschmerz im Rahmen einer CI Mechanismen einer zentralen Plastizität auslöst. Derartige Veränderungen kennt man auch von Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen. Um diese Effekte statistisch sicher belegen zu können, sind Folgestudien mit größeren Teilnehmerzahlen vonnöten^[61].

Einige sensorische Schwellen zeigte eine Tendenz zur Funktionsverbesserung, so zum Beispiel die Kalt-, die Druckschmerz- und die mechanische Schmerzschwelle. Dieser „Wiedergewinn“ an Nervenfunktion muss differenziert betrachtet werden, denn er kann Zweierlei interpretiert werden. Deutet man die im Rahmen der erfolgreichen PTA tendenziellen Verbesserungen der kompromittierten Detektionsschwellen als Funktionsverbesserung, so könnte dieser Zugewinn als Wiedererlangen von Nervenfunktion durch wiederhergestellte Hämodynamik gewertet werden. Die Kaltschwelle verhält sich entsprechend und scheint somit einen Beweis für die Reversibilität ischämischer Nervenschäden zu liefern.

Indes muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein Funktionsgewinn der Schmerzschwellen auch als Hyperalgesie interpretiert werden kann. Unterstützt wird diese Arbeitshypothese sowohl durch das Verhalten der Druckschmerzschwelle (PPT) als auch der mechanische Schmerzschwelle (MPT) nach erfolgreicher Intervention. Die Messungen beider QST-Parameter ergaben schon bei der Ausgangsuntersuchung reduzierte Schwellen bei den pAVK-Patienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Postinterventionell fielen gerade die Patienten mit erfolgloser PTA und damit gleich bleibend schlechter Hämodynamik mit einer weiteren Zunahme der Schmerzempfindlichkeit gegenüber Druck und mechanische Stimuli auf. Dies lässt auf eine Progredienz der Nervenschädigung mit Zunahme der Hyperalgesie schließen^[61].

Eine erfolgreiche, endoluminale Intervention könnte somit nicht nur als ein wichtiges Werkzeug zur Wiederherstellung eines suffizienten Blutflusses dienen, sondern auch zu einer Reduktion von belastungsinduzierten Schmerzen und zur Verzögerung oder gar Vermeidung neuropathischer Schmerzsyndrome mit Chronifizierung beitragen. Auch könnten so pathologische Schmerzweiterleitung und -verarbeitung, sensorische Neuropathien und zentrale Sensibilisierung gehemmt oder gar vermieden werden^[59; 61].

Nozizeptive Reize, darauf folgende zentrale Sensibilisierung sowie direkte periphere Sensibilisierung auf dem Boden einer Ischämie sind zusammen für die Entstehung dieses multifaktoriellen Schmerzes verantwortlich.

Insgesamt liefern die Ergebnisse dieser Pilotstudie interessante und viel versprechende Hinweise dafür, dass Patienten mit moderater pAVK und CI von einer PTA profitieren.

Demzufolge ist die Durchführung weiterer Studien mit höheren Teilnehmerzahlen sinnvoll. So könnten die bisherigen Veränderungen der sensorischen Funktion bei chronisch ischämischen Schmerzen weiter herausgearbeitet werden. Um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen sind 35 Patienten bei der PHS, 170 Patienten bei der DMA und 30 Patienten bei der WUR notwendig^[61].

Für eine genaue Klärung hinsichtlich der Verbesserungstendenzen von sowohl Schmerz und Sensorik könnte es sich als sinnvoll erweisen, Patienten mit signifikant eingeschränkter sensorischer Funktion zu untersuchen. Hierfür kämen z. B. Patienten in späteren pAVK-Stadien mit chronisch kritischer Ischämie in Frage. Allerdings muss bei diesen Patienten, die gewöhnlich bereits an einem chronischen neuropathischen Schmerzsyndrom leiden^[59; 93], damit gerechnet werden, dass ein derartiger Nervenschaden bereits fixiert und damit irreversibel sein könnte^[61].

Zur Beurteilung der sensorischen Funktion sollte der Focus auf den Schmerzschwellen und insbesondere auf der Kaltschwelle liegen, welche sich im Rahmen dieser Untersuchung als sensibelster Indikator für die Detektion einer Ischämie-bedingten Nervenläsion darstellte. Auch sollte künftig auf die Verwendung von sensorischen Funktionstests Wert gelegt werden, die eine mögliche Beteiligung zentraler Schmerzverarbeitung mit erfassen^[61].

Um eine Korrelation zwischen sensorischer Funktion und Nervenstruktur besser beurteilen zu können, könnte es sinnvoll sein, Untersuchungen zur epidermalen Nervendichte anzustreben. Des Weiteren könnten Untersuchungen zur Nervenleitgeschwindigkeit helfen, die Funktion von motorischen und sensorischen Nerven besser vergleichbar zu machen und im gleichen Zuge ein vollständiges sensomotorisches Profil zu erstellen. Allerdings sind derartige Untersuchungen der Nervenleitgeschwindigkeit bei Veränderungen der nozizeptiven Nervenfasern nicht von Nutzen^[61].

5.3 Schlussfolgerung

Durch eine erfolgreiche Revaskularisation können Ischämie-induzierte Claudicatio-Beschwerden im Rahmen einer moderaten pAVK (Stadium II nach Fontaine) effektiv behandelt werden. Patienten erleben eine Schmerzlinderung und eine wiederhergestellter Mobilität.

Die Wiederherstellung einer suffizienten Durchblutungssituation führte über einen Zeitraum von drei Monaten zu keiner signifikanten Verbesserung der sensorischen Funktion. Bemerkenswerterweise zeigten sich jedoch Verbesserungstendenzen, die für einen positiven Einfluss einer erfolgreichen Revaskularisation auf die sensorische Funktion sprechen. Die Kaltschwelle beeindruckt hierbei als empfindlichster Parameter für die Detektion einer Ischämie-bedingten Nervenläsion. Vermutet wird zudem, dass ein hämodynamisches Benefit zu einem reduzierten nozizeptiven Input führt und somit ebenfalls einen positiven Effekt auf die zentrale Schmerzverarbeitung hat. Jedoch sind Folgestudien mit wesentlich größeren Fallzahlen vonnöten, um diese tendenziellen Veränderungen signifikant nachweisen zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen zusätzlich die hohe Reproduzierbarkeit der QST über einen Zeitraum von drei Monaten.

Folgestudien sind unter anderem notwendig, um die Rolle des ischämischen Schmerzes und der eingeschränkten sensorischen Funktion beim Fortschreiten der pAVK beurteilen zu können.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) treten neben Schmerzen bei Belastung (Claudicatio intermittens) und in Ruhe auch sensorische Veränderungen im Sinne reduzierter Wahrnehmung von thermischen und mechanischen Reizen auf^[25; 57; 59; 61]. Gravierende Einschränkungen der Lebensqualität sind die Folge.

Ziel dieser Pilotstudie war es, den Einfluss einer verbesserten Hämodynamik im Rahmen revaskularisierender Maßnahmen sowohl auf die Schmerzsymptomatik als auch auf Ischämie bedingte Nervenläsionen, also die Reversibilität der pAVK-assoziierten Neuropathie zu prüfen. Diesbezüglich liegen bisher nur sehr wenige Daten vor.

Untersucht wurden hierfür Patienten mit moderater pAVK und CI (Stadium IIa/b nach Fontaine), jedoch ohne andere Polyneuropathie auslösende Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, vor, direkt nach und drei Monate nach perkutaner transluminaler Angioplastie. Die Evaluation des Interventionsergebnisses erfolgte mittels angiologischer Untersuchung, der numerischen Schmerzskala (NRS) und der Quantitativ Sensorische Testung (QST). Die QST wurde gewählt, da sie sich als standardisierte klinische Untersuchung für die Erstellung eines sensorischen Funktionsprofils eignet. Erfasst werden mittels eines festgelegten Protokolls sowohl thermische und mechanische Detektionsschwellen, wie auch Schmerzschwellen. Des Weiteren können Phänomene der zentralen Sensibilisierung, wie sie im Rahmen einer schweren pAVK auftreten, mittels QST nachgewiesen werden^[59; 93].

Die Patienten wurden gemäß dem Interventionsergebnis in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt: 13 Patienten mit erfolgreicher Intervention und vier Patienten mit erfolgloser Intervention. Zum Vergleich wurden zwölf gesunde, altersgematchte Probanden als Kontrollgruppe im Dreimonatsintervall untersucht.

Die Analyse unserer Daten bezüglich eines hämodynamischen Benefits demonstrierte drei Monate postinterventionell vor allem bei den Patienten mit erfolgreicher PTA eine bemerkenswerte und rasche Senkung des belastungsabhängigen, Ischämie-induzierten Claudicatio-Schmerzes und eine stark verbesserte Mobilität bei den pAVK-Patienten.

Patienten erleben eine verbesserte Lebensqualität durch Schmerzlinderung und wiederhergestellter Mobilität. Insgesamt könnte hieraus ein gesenktes kardiovaskuläres Risiko resultieren.

Hinsichtlich der Sensibilität wurde eine Tendenz zur Funktionsverbesserung beobachtet. Eine Assoziation dieser Steigerung mit einer wiederhergestellten Hämodynamik ist wahrscheinlich, konnte jedoch nicht signifikant nachgewiesen werden. Die Kaltschwelle beeindruckt hierbei als empfindlichster Parameter für die Detektion einer Ischämiebedingten Nervenläsion.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen außerdem die hohe Reproduzierbarkeit der QST über einen Zeitraum von drei Monaten.

Insgesamt liefern die Ergebnisse dieser Pilotstudie interessante und viel versprechende Hinweise für ein hämodynamisches Benefit bei Patienten mit moderater pAVK und CI.

Demzufolge ist die Durchführung weiterer Studien mit höheren Teilnehmerzahlen sinnvoll, um die Veränderungen der sensorischen Funktion bei chronisch ischämischen Schmerzen weiter herausarbeiten zu können.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Annecke, T., Kubitz, J. C., Kahr, S., et al. (2007). *Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs*. Br J Anaesth **98**(5): 581-90.
- 2 Arendt-Nielsen, L. and Yarnitsky, D. (2009). *Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera*. J Pain **10**(6): 556-72.
- 3 Baron, R. and Tolle, T. R. (2009). *[Pain and QST:.. "measure what is measurable" ...]*. Schmerz **23**(1): 5-6.
- 4 Bartholomew, J. R. and Olin, J. W. (2006). *Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development*. Cleve Clin J Med **73 Suppl 4**: S8-14.
- 5 Baumgartner, U., Magerl, W., Klein, T., et al. (2002). *Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoaesthesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain*. Pain **96**(1-2): 141-51.
- 6 Bendermacher, B. L., Willigendael, E. M., Teijink, J. A., et al. (2005). *Medical management of peripheral arterial disease*. J Thromb Haemost **3**(8): 1628-37.
- 7 Bertelsmann, F. W., Heimans, J. J., Van Rooy, J. C., et al. (1987). *Peripheral nerve function in patients with painful diabetic neuropathy treated with continuous subcutaneous insulin infusion*. J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**(10): 1337-41.
- 8 Bhatt, D. L., Steg, P. G., Ohman, E. M., et al. (2006). *International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis*. JAMA **295**(2): 180-9.
- 9 Canova, C. R., Schneider, E., Fischer, L., et al. (2001). *Long-term results of percutaneous thrombo-embolectomy in patients with infrainguinal embolic occlusions*. Int Angiol **20**(1): 66-73.
- 10 Cason, B. A., Gamperl, A. K., Slocum, R. E., et al. (1997). *Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits*. Anesthesiology **87**(5): 1182-90.
- 11 Chakour, M. C., Gibson, S. J., Bradbeer, M., et al. (1996). *The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception*. Pain **64**(1): 143-52.
- 12 Cohen, S. M. and Mathews, T. (1991). *Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy*. Angiology **42**(9): 741-6.
- 13 Cook, T. A., O'Regan, M. and Galland, R. B. (1996). *Quality of life following percutaneous transluminal angioplasty for claudication*. Eur J Vasc Endovasc Surg **11**(2): 191-4.
- 14 Creutzig, A. (2004). *Krankheiten der Gefäße*. In: Classen, M., Diehl, V. and Kochsiek, K. Innere Medizin. München - Jena, Urban & Fischer: 383-431.
- 15 Cruccu, G., Anand, P., Attal, N., et al. (2004). *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment*. Eur J Neurol **11**(3): 153-62.
- 16 de Graaff, J. C., Ubbink, D. T., Kools, E. I., et al. (2002). *The impact of peripheral and coronary artery disease on health-related quality of life*. Ann Vasc Surg **16**(4): 495-500.
- 17 De Hert, S. G. (2005). *The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol **19**(3): 445-59.
- 18 Diehm, C. (2009). *Gehtraining ist nur begrenzt möglich! Ärzte Zeitung online*. Neu-Isenburg, Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH: Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH.
- 19 Diehm, C., Lange, S., Darius, H., et al. (2006). *Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care*. Eur Heart J **27**(14): 1743-9.

- 20 Diehm, C., Schuster, A., Allenberg, J. R., et al. (2004). *High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study*. *Atherosclerosis* **172**(1): 95-105.
- 21 Dormandy, J., Mahir, M., Ascady, G., et al. (1989). *Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article*. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **30**(1): 50-7.
- 22 Dotter, C. T. and Judkins, M. P. (1964). *Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application*. *Circulation* **30**: 654-70.
- 23 Dyck, P. J., Kennedy, W. R., Kesserwani, H., et al. (1998). *Limitations of quantitative sensory testing when patients are biased toward a bad outcome*. *Neurology* **50**(5): 1213.
- 24 Eames, R. A. and Lange, L. S. (1967). *Clinical and pathological study of ischaemic neuropathy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **30**(3): 215-26.
- 25 England, J. D., Ferguson, M. A., Hiatt, W. R., et al. (1995). *Progression of neuropathy in peripheral arterial disease*. *Muscle Nerve* **18**(4): 380-7.
- 26 Fontaine, R., Kim, M. and Kieny, R. (1954). *Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörung. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders.]*. *Helv Chir Acta* **21**(5-6): 499-533.
- 27 Fowkes, F. G., Housley, E., Cawood, E. H., et al. (1991). *Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population*. *Int J Epidemiol* **20**(2): 384-92.
- 28 Freynhagen, R., Rolke, R., Baron, R., et al. (2008). *Pseudoradicular and radicular low-back pain--a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing*. *Pain* **135**(1-2): 65-74.
- 29 Fruhstorfer, H. (2003). *Somatoviszerale Sensibilität*. In: Klinke, R. and Silbernagl, S. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart - New York, Georg Thieme Verlag. 4., korrigierte Auflage: 553-576.
- 30 Fruhstorfer, H., Lindblom, U. and Schmidt, W. C. (1976). *Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **39**(11): 1071-5.
- 31 Fujimura, H., Lacroix, C. and Said, G. (1991). *Vulnerability of nerve fibres to ischaemia. A quantitative light and electron microscope study*. *Brain* **114** (Pt 4): 1929-42.
- 32 Gelber, D. A., Pfeifer, M. A., Broadstone, V. L., et al. (1995). *Components of variance for vibratory and thermal threshold testing in normal and diabetic subjects*. *J Diabetes Complications* **9**(3): 170-6.
- 33 Gibson, S. J. and Farrell, M. (2004). *A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain*. *Clin J Pain* **20**(4): 227-39.
- 34 Greenhalgh, R. M., Belch, J. J., Brown, L. C., et al. (2008). *The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **36**(6): 680-8.
- 35 Greenspan, J. D. and McGillis, S. L. (1991). *Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain*. *Somatosens Mot Res* **8**(2): 137-47.
- 36 Gregg, E. W., Sorlie, P., Paulose-Ram, R., et al. (2004). *Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey*. *Diabetes Care* **27**(7): 1591-7.
- 37 Greiner, A., Rantner, B., Greiner, K., et al. (2004). *Neuropathic pain after femoropopliteal bypass surgery*. *J Vasc Surg* **39**(6): 1284-7.

- 38 Guo, X., Li, J., Pang, W., et al. (2008). *Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries*. *Circ J* **72**(4): 605-10.
- 39 Handwerker, H. O. and Schaible, H. G. (2006). *Nozizeption und Schmerz*. In: Schmidt, F. and Schaible, H.G. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Heidelberg, Springer. 5., neu bearb. Aufl.
- 40 Hansen, C., Hopf, H. C. and Treede, R. D. (1996). *Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation*. *Brain* **119** (Pt 5): 1729-36.
- 41 Heft, M. W., Cooper, B. Y., O'Brien, K. K., et al. (1996). *Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face*. *Aging (Milano)* **8**(1): 35-41.
- 42 Herold, G. (2009). *Angiologie*. In: Herold, G. *Innere Medizin*. Köln, Herold, G.: 683.
- 43 Heuß, D., Auer-Grumbach, M., Haupt, W. F., et al. (2008). *Leitlinie Diagnostik bei Polyneuropathien* In: Diener, H.C. and Putzki, N. *Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 4., überarb. Aufl. : 984 S.
- 44 Hiatt, W. R. (2001). *Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication*. *N Engl J Med* **344**(21): 1608-21.
- 45 Hicken, G. J., Lossing, A. G. and Ameli, M. (2000). *Assessment of generic health-related quality of life in patients with intermittent claudication*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **20**(4): 336-41.
- 46 Hilz, M. J., Axelrod, F. B., Hermann, K., et al. (1998). *Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years*. *J Neurol Sci* **159**(2): 219-25.
- 47 Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., et al. (2001). *Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care*. *JAMA* **286**(11): 1317-24.
- 48 Holland-Letz, T., Endres, H. G., Biedermann, S., et al. (2007). *Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses*. *Vasc Med* **12**(2): 105-12.
- 49 Irnich, D., Tracey, D. J., Polten, J., et al. (2002). *ATP stimulates peripheral axons in human, rat and mouse--differential involvement of A(2B) adenosine and P2X purinergic receptors*. *Neuroscience* **110**(1): 123-9.
- 50 Jensen, R., Rasmussen, B. K., Pedersen, B., et al. (1992). *Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population*. *Pain* **48**(2): 197-203.
- 51 Jensen, S. A., Vatten, L. J. and Myhre, H. O. (2006). *The prevalence of chronic critical lower limb ischaemia in a population of 20,000 subjects 40-69 years of age*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **32**(1): 60-5.
- 52 Joffroy, A. and Achard, C. (1889). *Névrite périphérique d'origine vasculaire*. *Arch Med Exp* **1**: 229.
- 53 Julius, D. and Basbaum, A. I. (2001). *Molecular mechanisms of nociception*. *Nature* **413**(6852): 203-10.
- 54 Keeling, A. N., Naughton, P. A., O'Connell, A., et al. (2008). *Does percutaneous transluminal angioplasty improve quality of life?* *J Vasc Interv Radiol* **19**(2 Pt 1): 169-76.
- 55 Kroger, K., Stang, A., Kondratieva, J., et al. (2006). *Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study*. *Eur J Epidemiol* **21**(4): 279-85.
- 56 Kügler, C. F. and Rudofsky, G. (2005). *Do age and comorbidity affect quality of life or PTA-induced quality-of-life improvements in patients with symptomatic pad?* *J Endovasc Ther* **12**(3): 387-93.
- 57 Laghi Pasini, F., Pastorelli, M., Beermann, U., et al. (1996). *Peripheral neuropathy associated with ischemic vascular disease of the lower limbs*. *Angiology* **47**(6): 569-77.

- 58 Lang, P. M., Burgstahler, R., Sippel, W., et al. (2003). *Characterization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the membrane of unmyelinated human C-fiber axons by in vitro studies*. J Neurophysiol **90**(5): 3295-303.
- 59 Lang, P. M., Schober, G. M., Rolke, R., et al. (2006). *Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease*. Pain **124**(1-2): 190-200.
- 60 Lang, P. M., Tracey, D. J., Irnich, D., et al. (2002). *Activation of adenosine and P2Y receptors by ATP in human peripheral nerve*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **366**(5): 449-57.
- 61 Lang, P. M., Vock, G., Schober, G. M., et al. (2009). *Impact of endovascular intervention on pain and sensory thresholds in nondiabetic patients with intermittent claudication: a pilot study*. J Pain **10**(3): 264-73.
- 62 Lang, S., Klein, T., Magerl, W., et al. (2007). *Modality-specific sensory changes in humans after the induction of long-term potentiation (LTP) in cutaneous nociceptive pathways*. Pain **128**(3): 254-63.
- 63 Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., et al. (2005). *Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain*. Pain **115**(3): 410-8.
- 64 Lawall, H., Diehm, C., Balzer, K., et al. (2009). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), Deutsche Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin
- 65 Lee, A. J., Price, J. F., Russell, M. J., et al. (2004). *Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study*. Circulation **110**(19): 3075-80.
- 66 Magerl, W., Wilk, S. H. and Treede, R. D. (1998). *Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans*. Pain **74**(2-3): 257-68.
- 67 Maier, C. and Gleim, M. (2001). *Ischämieschmerz*. In: Zenz, M. and Jurna, I. Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 769-784.
- 68 Meh, D. and Denislic, M. (1994). *Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity*. J Neurol Sci **127**(2): 164-9.
- 69 Mellion, M., Gilchrist, J. M. and De La Monte, S. (2011). *Alcohol-related peripheral neuropathy: Nutritional, toxic, or both?* Muscle & Nerve **43**(3): 309-316.
- 70 Mense, S. (1993). *Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain*. Pain **54**(3): 241-89.
- 71 Meru, A. V., Mittra, S., Thyagarajan, B., et al. (2006). *Intermittent claudication: an overview*. Atherosclerosis **187**(2): 221-37.
- 72 Mold, J. W., Vesely, S. K., Keyl, B. A., et al. (2004). *The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients*. J Am Board Fam Pract **17**(5): 309-18.
- 73 Murabito, J. M., Evans, J. C., Larson, M. G., et al. (2003). *The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study*. Arch Intern Med **163**(16): 1939-42.
- 74 Murry, C. E., Jennings, R. B. and Reimer, K. A. (1986). *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation **74**(5): 1124-36.
- 75 Nasr, M. K., McCarthy, R. J., Hardman, J., et al. (2002). *The increasing role of percutaneous transluminal angioplasty in the primary management of critical limb ischaemia*. Eur J Vasc Endovasc Surg **23**(5): 398-403.
- 76 Nehler, M. R., McDermott, M. M., Treat-Jacobson, D., et al. (2003). *Functional outcomes and quality of life in peripheral arterial disease: current status*. Vasc Med **8**(2): 115-26.

- 77 Nordanstig, J., Gelin, J., Hensater, M., et al. (2011). *Walking Performance and Health-related Quality of Life after Surgical or Endovascular Invasive versus Non-invasive Treatment for Intermittent Claudication - A Prospective Randomised Trial*. Eur J Vasc Endovasc Surg.
- 78 Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., et al. (2007). *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. J Vasc Surg **45** Suppl S: S5-67.
- 79 Nukada, H., van Rij, A. M., Packer, S. G., et al. (1996). *Pathology of acute and chronic ischaemic neuropathy in atherosclerotic peripheral vascular disease*. Brain **119** (Pt 5): 1449-60.
- 80 Nylaende, M., Abdelnoor, M., Strandén, E., et al. (2007). *The Oslo balloon angioplasty versus conservative treatment study (OBACT)--the 2-years results of a single centre, prospective, randomised study in patients with intermittent claudication*. Eur J Vasc Endovasc Surg **33**(1): 3-12.
- 81 Olin, J. W. and Sealove, B. A. (2010). *Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management*. Mayo Clin Proc **85**(7): 678-92.
- 82 Ouriel, K. (2001). *Peripheral arterial disease*. Lancet **358**(9289): 1257-64.
- 83 Pell, J. P. (1995). *Impact of intermittent claudication on quality of life. The Scottish Vascular Audit Group*. Eur J Vasc Endovasc Surg **9**(4): 469-72.
- 84 Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R., et al. (1977). *Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses*. Pain **3**(1): 57-68.
- 85 Regensteiner, J. G., Hiatt, W. R., Coll, J. R., et al. (2008). *The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program*. Vasc Med **13**(1): 15-24.
- 86 Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E., et al. (2000). *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med **342**(12): 836-43.
- 87 Rieger, H. and Kleuren, B. (1998). *Pulsregistrierende Verfahren*. In: Rieger, H and Scholl, W. Klinische Angiologie. Berlin - Heidelberg, Springer: 84-104.
- 88 Rieger, H. and Scheffler, A. (1999). *[Pain in chronic peripheral arterial occlusive disease. Pathogenesis and therapy]*. Internist (Berl) **40**(2): 133-9.
- 89 Rippe, J. M. and Hess, S. (1998). *The role of physical activity in the prevention and management of obesity*. J Am Diet Assoc **98**(10 Suppl 2): S31-8.
- 90 Rolke, R., Andrews Campbell, K., Magerl, W., et al. (2002). *Handlungsanweisungen für den Untersucher. Eine standardisierte Testbatterie für die sensorische Testung*.
- 91 Rolke, R., Baron, R., Maier, C., et al. (2006). *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain **123**(3): 231-43.
- 92 Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., et al. (2006). *Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials*. Eur J Pain **10**(1): 77-88.
- 93 Rüger, L. J., Irnich, D., Abahji, T. N., et al. (2008). *Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease*. Pain **139**(1): 201-8.
- 94 Rutherford, R. B., Baker, J. D., Ernst, C., et al. (1997). *Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version*. J Vasc Surg **26**(3): 517-38.
- 95 Sabeti, S., Czerwenka-Wenkstetten, A., Dick, P., et al. (2007). *Quality of life after balloon angioplasty versus stent implantation in the superficial femoral artery: findings from a randomized controlled trial*. J Endovasc Ther **14**(4): 431-7.

- 96 Schäfer, M. (2001). *Periphere Mechanismen*. In: Brune, K., Beyer, A. and Schäfer, M. Schmerz: Pathophysiologie - Pharmakologie - Therapie. Berlin - Heidelberg, Springer. 1. Auflage: 7-14.
- 97 Schipke, J. D., Kerendi, F., Gams, E., et al. (2006). *[Postconditioning: a brief review]*. Herz 31(6): 600-6.
- 98 Schroder, F., Diehm, N., Kareem, S., et al. (2006). *A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease*. J Vasc Surg 44(3): 531-6.
- 99 Selvin, E. and Erlinger, T. P. (2004). *Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000*. Circulation 110(6): 738-43.
- 100 Shaw, K., Gennat, H., O'Rourke, P., et al. (2006). *Exercise for overweight or obesity*. Cochrane Database Syst Rev(4): CD003817.
- 101 Shy, M. E., Frohman, E. M., So, Y. T., et al. (2003). *Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology 60(6): 898-904.
- 102 Siao, P. and Cros, D. P. (2003). *Quantitative sensory testing*. Phys Med Rehabil Clin N Am 14(2): 261-86.
- 103 Sigvant, B., Wiberg-Hedman, K., Bergqvist, D., et al. (2007). *A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences*. J Vasc Surg 45(6): 1185-91.
- 104 Slugg, R. M., Meyer, R. A. and Campbell, J. N. (2000). *Response of cutaneous A- and C-fiber nociceptors in the monkey to controlled-force stimuli*. J Neurophysiol 83(4): 2179-91.
- 105 Spronk, S., Bosch, J. L., Veen, H. F., et al. (2005). *Intermittent claudication: functional capacity and quality of life after exercise training or percutaneous transluminal angioplasty--systematic review*. Radiology 235(3): 833-42.
- 106 Tobin, K., Giuliani, M. J. and Lacomis, D. (1999). *Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy*. Clin Neurophysiol 110(11): 1909-12.
- 107 Treede, R. D. (2006). *Quantitative sensorische Testung (QST)*. In: Baron, R. and Strumpf, M. Praktische Schmerztherapie. Stuttgart, Springer: 75-82.
- 108 Treede, R. D., Handwerker, H. O., Baumgartner, U., et al. (2004). *Hyperalgesia and allodynia: taxonomy, assessment, and mechanisms*. In: Brune, K. and Handwerker, H. O. Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications. Seattle, IASP Press: 1-15.
- 109 Treede, R. D., Lorenz, J. and Baumgartner, U. (2003). *Clinical usefulness of laser-evoked potentials*. Neurophysiol Clin 33(6): 303-14.
- 110 Treitl, M., Ruppert, V., Mayer, A. K., et al. (2006). *[Chronic critical ischemia of the lower leg: pretherapeutic imaging and methods for revascularization]*. Radiologe 46(11): 962-72.
- 111 TSA, I. *Thermal Sensory Analyser II (TSA II)*. <http://www.medoc-web.com/images/gallery/glry-pic18.jpg>. Ramat Yishai, Israel, Medoc Ltd.
- 112 Weinberg, D. H., Simovic, D., Isner, J., et al. (2001). *Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia*. Neurology 57(6): 1008-12.
- 113 Weitz, J. I., Byrne, J., Clagett, G. P., et al. (1996). *Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review*. Circulation 94(11): 3026-49.
- 114 Wieden, T. (2005). *Ischämieschmerz*. In: Wieden, T. and Arriens, P. Leitfaden Schmerztherapie. München, Jena, Elsevier, Urban und Fischer 1. Aufl.: 629-651.
- 115 Wohlgemuth, W. A., Niechzial, M., Nagel, E., et al. (2003). *[Assessment of the quality of life of patients with peripheral vascular diseases]*. Rofo 175(2): 169-75.

-
- 116** Woolf, C. J. and Costigan, M. (1999). *Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain*. Proc Natl Acad Sci U S A **96**(14): 7723-30.
- 117** Woolf, C. J. and Mannion, R. J. (1999). *Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management*. Lancet **353**(9168): 1959-64.
- 118** Woolf, C. J. and Wall, P. D. (1986). *Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat*. J Neurosci **6**(5): 1433-42.
- 119** Yarnitsky, D. and Sprecher, E. (1994). *Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms*. J Neurol Sci **125**(1): 39-45.
- 120** Zaslansky, R. and Yarnitsky, D. (1998). *Clinical applications of quantitative sensory testing (QST)*. J Neurol Sci **153**(2): 215-38.
- 121** Zaugg, M., Lucchinetti, E., Garcia, C., et al. (2003). *Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications*. Br J Anaesth **91**(4): 566-76.
- 122** Zaugg, M., Lucchinetti, E., Uecker, M., et al. (2003). *Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms*. Br J Anaesth **91**(4): 551-65.
- 123** Ziegler, E. A., Magerl, W., Meyer, R. A., et al. (1999). *Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input*. Brain **122** (Pt 12): 2245-57.
- 124** Zieglgänsberger, W. (2005). *Grundlagen der Schmerztherapie*. In: Junker, U. and Nolte, T. Grundlagen der Speziellen Schmerztherapie. München, Urban & Vogel: 17-49.


8 Abbildungsverzeichnis

8.1 QST-Befundbogen

QST-Befundbogen		Screening-Nr.:		
Proband/Patient ID:		Areal (Gesicht/Hand/Fuß): Fuß rechts		
Initialen:		sonstiges Areal:		
Datum:		Kontroll-Seite (r/l):		
Geburtsdatum:		Test-Seite (r/l):		
Alter (Jahre): 0		Diagnose:		
Test	Variablen	Modalität	Kontrollseite	Testseite
a.		Thermische Testung:		
	1.	Kaltschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	2.	Warmschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	3.	Unterschiedsschwelle (TSL)	°C	°C
	4.	Paradoxe Hitzeempfindung	0 /3	0 /3
	5.	Kälteschmerzschwelle	°C	°C
	6.	Hitzeschmerzschwelle	°C	°C
b.	7.	Taktile Detektionsschwelle	mN	mN
c.	8.	Mechanische Schmerzschwelle	mN	mN
d.		S/R-Funktion:		
	9.	Schmerzsensitivität für Nadelstiche (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
	10.	Allodynie (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
e.	11.	Wind-up (Ratio) (Empfindungsstärke der Reizserie 1Hz/Einzelreiz)		
f.	12.	Vibrationsschwelle	/8	/8
g.	13.	Druckschmerzschwelle über Muskel	kPa	kPa

Beurteilung: _____

8.2 Datenblatt QST-Studie

Datenblatt QST-Studie			
		Alter:	<input type="text"/>
		Gruppe:	<input type="text"/>
		Datum:	<input type="text"/>
Tel. tags.:	<input type="text"/>	Geschlecht:	<input type="text" value="m"/> <input type="text" value="w"/>
Körpergröße:	<input type="text"/> cm	Gewicht:	<input type="text"/> kg
		BMI:	<input type="text"/> kg/m ²
DIAGNOSE: <small>Beschwerdebild</small> <input type="text"/>			
Stadium n. Fontaine:		<input type="text"/>	Stadium nach Rutherford: <input type="text"/>
Diabetes m.:	<input type="text" value="O Ja O Nein"/>	Hypercholesterinämie:	<input type="text" value="O Ja O Nein"/>
FMHx:	<input type="text" value="O Ja O Nein"/>	art. Hypertonus:	<input type="text" value="O Ja O Nein"/> <small>sonstiges</small>
KHK:	<input type="text" value="O Ja O Nein"/>	CVD:	<input type="text" value="O Ja O Nein"/>
Interventionen/OPs: <input type="text"/>			
Medikamente: <input type="text"/>			
KLIN. UNTERSUCHUNG <small>Läsionen/Ischämiezeichen</small> <input type="text"/>			
Pulse:	A. femoralis <input type="text" value="li."/> <input type="text" value="re."/> A. poplitea <input type="text" value="li."/> <input type="text" value="re."/>	A. dors. ped. <input type="text" value="li."/> <input type="text" value="re."/> A. tib. post. <input type="text" value="li."/> <input type="text" value="re."/>	
DOPPLERDRUCK	A. dor. ped.	re: <input type="text"/> mmHg	li: <input type="text"/> mmHg
	A. tib. post.	re: <input type="text"/> mmHg	li: <input type="text"/> mmHg
	ABI	re: <input type="text"/>	li: <input type="text"/>
LAUFBAND	max.GS (ACD): <input type="text"/> m	SZ (ICD): <input type="text"/> m	
Abbruch wegen: <input type="text"/>			
Dopplerdruck nach Belastung (max.)		re: <input type="text"/> mmHg	li: <input type="text"/> mmHg
TCpO₂	re: <input type="text"/> mmHg	li: <input type="text"/> mmHg	NRS Ruhe: <input type="text"/>
INTERVENTION	Datum: <input type="text"/>	NRS Beweg.	<input type="text"/>
<small>Lokalisation/Komplikation/Ergebnis</small> <input type="text"/>			

9 Publikation

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Lang, P. M., Vock, G., Schober, G. M., et al. (2009). *Impact of endovascular intervention on pain and sensory thresholds in nondiabetic patients with intermittent claudication: a pilot study*. J Pain **10**(3): 264-73.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Philip Lang, der mir nach Überlassen des Themas stets bei Fragen und Problemen zur Seite stand und meine Arbeit durch seine konstruktive Kritik enorm vorangebracht hat. Ich bedanke mich herzlich für seine unermessliche Geduld in allen Phasen dieser Arbeit und für seine fortwährende persönliche Unterstützung. Diese Doktorarbeit wäre ohne ihn unmöglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich weiter bei PD Dr. med. Dominik Irnich und seinem gesamten Team, der mich als Leiter der interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Universität München, herzlich in seiner Abteilung willkommen hieß. Danke für die intensive und freundschaftliche Zusammenarbeit. Hervorzuheben sind hier auch Frau Dr. med. Sybille Kramer und Herr Dr. med. Gabriel Schober für ihre tatkräftige Unterstützung.

Gleichermaßen danke ich Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann, der mich mit seiner Abteilung für Angiologie des Gefäßzentrums der Medizinischen Poliklinik Innenstadt, Klinikum der Universität München unterstützte. Ich bedanke mich für die Möglichkeit, Patienten der angiologischen Abteilung zu befragen und zu untersuchen. Hervorzuheben sind hier Herr Dr. med. Thomas N. Abahji für die Beratung in angiologischen Fragen sowie Frau S. Roth Zetzsche und Frau S. Will aufgrund ihrer großartigen fachlichen und menschlichen Unterstützung bei der Rekrutierung des Patientenkollektivs.

Dank auch an Herrn Dr. med. Alexander Crispin, der mir als wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie in statistischen Fragen zur Seite stand.

Ein herzliches Dankeschön geht an alle Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Nur durch ihre Zeit, Mitarbeit und Geduld wurde diese Studie möglich.

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern und meiner Schwester für ihre stetige Zuversicht und ihre einzigartige Unterstützung auf meinem Weg bedanken.