

**Aus der Klinik Für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie
Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner**

Messung der Mikrozirkulation mit Oxygen To See (O2C) bei
Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit

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

vorgelegt von
Johannes Konstantin Bernheim
aus München
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes N.
Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Steckmeier
PD Dr. med. Rolf Weidenhagen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Kerstin Schick

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard
Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2018

Meinen Eltern
Dr. med. Dorothee Bernheim
Dr. med. Christoph Bernheim
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	6
1.1	Diagnostik der Mikrozirkulation und die Rolle von O2C:.....	6
1.2	Die TcpO2-Messung:	8
1.3	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	9
1.4	Klassifikation nach Fontaine und Rutherford:.....	11
1.5	Diagnostik der pAVK:	13
1.5.1	Klinische Diagnostik:	13
1.5.2	Bildgebende Verfahren:.....	14
1.6	Therapie der pAVK:.....	16
1.7	Therapie mit Alprostadil:	18
1.8	Perkutane chemische Sympathektomie:.....	20
1.9	Ziel der Arbeit.....	22
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Studiendesign.....	24
2.2	Rekrutierung	24
2.3	Patienten	25
2.4	Stationäre Therapie	26
2.5	Messprotokoll mit O2C	27
2.6	Statische Messungen:	31
2.7	Funktionelle Messungen:	31
2.7.1	Ratschowsche Lagerungsprobe:.....	31
2.7.2	Reaktive Hyperämie:.....	32
2.8	Perkutane chemische Sympathektomie:.....	34
2.9	Kontrollgruppe:.....	38
2.10	Oxygen-To-See (O2C):	39
2.11	Statistische Methoden	44
3	Auswertung	45
3.1	Gesamtkollektiv	45
3.2	Mittlerer arterieller Druck und Dopplerverschlussdrücke.....	48
3.3	Statische Messungen:	50
3.4	Responder-Gruppe	51
3.5	Klinische Korrelation:	57
3.6	Funktionelle Messungen:	58

3.7	Veränderung der Mikrozirkulation bei AVK und Diabetes mellitus	59
3.8	Perkutane chemische Sympathektomie:	62
3.9	Kontrollgruppe:	65
4	Diskussion:	68
4.1	Diskussion der verwendeten Methoden	70
5	Zusammenfassung	76
6	Anhang	80
6.1	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	80
7	Abbildungsverzeichnis	84
8	Literaturverzeichnis:	85
9	Danksagung	89

1 Einleitung

1.1 Diagnostik der Mikrozirkulation und die Rolle von O₂C:

Als Mikrozirkulation wird das terminale Kapillarbett zwischen arteriellem Influx und venösem Efflux bezeichnet. Eine adäquate Perfusion ist unabdingbare Voraussetzung für die Vitalität eines jeden Gewebes. Mit dem Blutstrom werden sowohl Sauerstoff zu den einzelnen Zellen transportiert als auch toxische Metaboliten abtransportiert. Aufgrund des O₂-Gradienten entlang der Kapillaren müssen die arterielle, die kapilläre und die venöse Sauerstoffsättigung des Hämoglobins erfasst werden, um die O₂-Ausschöpfung der Organgewebe beurteilen zu können. [1]

Die Mikrozirkulationsforschung begann mit der Anwendung des Mikroskops durch Marcello Malpighi 1661 in Italien. Marshall Hall entdeckte 1831 bei der Analyse der Struktur lebender Gewebe die kleinsten Segmente des mikrovaskulären Netzwerkes, die Kapillaren. Lange Zeit beschränkte sich die Mikrozirkulationsforschung auf deskriptive Beobachtungen von Durchblutungsmustern und Gefäßarchitektur. Die apparative Messung und Quantifizierung der Mikrozirkulation ist erst seit der Entwicklung neuer Technologien wie z.B. Videofluoreszenzmikroskopie, Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (TcPO₂) oder Laserdopplerflowmetrie und Weißlichtspektroskopie möglich. [2] In der klinischen Routine hat sich im Sinne eines Gold-Standards bis heute nur die TcPO₂ Messung etablieren können.

Die primäre Funktion der Mikrozirkulation besteht darin, eine ausreichende Versorgung jeder einzelnen Zelle mit Sauerstoff zu gewährleisten. Dabei ist es von besonderer Bedeutung, die Sauerstoffversorgung auch unter gesteigerter metabolischer Belastung aufrechtzuerhalten.[3]

Das gesunde Makrogefäßsystem reagiert auf einen gesteigerten Sauerstoffbedarf mit einer signifikanten Vasodilatation und Erhöhung des Blutflusses, wobei das Signal zur Gefäßerweiterung durch direkte Zell-Zell-Kontakte zwischen den einzelnen Endothelzellen über das gesamte mikrovaskuläre Endothel weitergeleitet wird.[4] Der Blutfluss in der kutanen Mikrozirkulation setzt sich aus dem nutritiven Kapillarsystem der Haut und den thermoregulatorischen arteriovenösen Shunts zusammen.[5]

Limitierend für die Gewebeoxygenierung ist letztendlich die Diffusionskapazität von molekularem Sauerstoff entlang eines Sauerstoff-Konzentrationsgradienten.[6]

Während eine Messung der Makrozirkulation durch Techniken wie Angiographie oder Doppler-Sonographie bereits Eingang in die klinische Routine gefunden hat, ist die Messung der Mikrozirkulation bisher nur indirekt über Analyse metabolischer Stoffwechselprodukte oder über die Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes möglich gewesen.

Mit der O₂C-Messung ist ein Verfahren verfügbar, mit dem in vivo und nicht invasiv, kontinuierlich und mit hoher zeitlicher Auflösung direkt die Mikrozirkulation im Gewebe untersucht werden kann und der Sauerstoffverbrauch, die Gesamtblutmenge und der relative Blutfluss bestimmt werden können. Es handelt sich dabei um eine Kombination aus einem weiterentwickelten Laser-Doppler-Verfahren und der optischen Weißlichtspektrometrie.[1, 7] Aufgrund der Messung der

kapillär-venösen Sättigung ist eine Aussage über den tatsächlichen Sauerstoffverbrauch im Gewebe möglich.

Das Verfahren wurde zur Quantifizierung der Mikrozirkulation schon in mehreren Studien in der Literatur verwendet. Das Verfahren gilt als valide und reliabel.[[8](#), [9](#)]

1.2 Die TcPO₂-Messung:

Baumberger und Goodfriends zeigten in den 1950er Jahren erste Versuche arterielle Blutgase unblutig zu bestimmen. Der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) einer erwärmten Flüssigkeit, welche in engem Kontakt mit der Haut war, wurde mit einer Quecksilbertropfelektrode gemessen.[[10](#)] Clark entwickelte auf dieser Basis eine Elektrode (Clark-Elektrode), welche den pO₂ quantifizierte.

In klinischen Studien von Shoemaker et al. zur nicht invasiven Messung der Hämodynamik wurde die klinische Einsetzbarkeit der Methode beschrieben.[[11-13](#)]

Die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung ist eine nicht invasive Messmethode, die es erlaubt, die Sauerstoffversorgung der Haut anhand der Sauerstoffspannung zu quantifizieren und somit eine Aussage über die kutane Durchblutung ermöglicht.

Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (TcPO₂) zur Bestimmung der peripheren arteriellen Sättigung und Einschätzung des Ausmaßes der pAVK ist ein bekanntes und bereits vielfach angewandtes Verfahren. Der Zusammenhang zwischen Hautperfusion

und dem Grad der pAVK wurde in zahlreichen Studien untersucht.[[14-18](#)]

Ab Werten kleiner 40 – 50 mmHg ist eine pAVK wahrscheinlich, ab Werten kleiner 10 mmHg ist von einer kritischen Ischämie auszugehen.[[19](#)]

In der Literatur wird der Methode auch eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Amputationshöhe zugeschrieben.[[20-23](#)]

Nachteile dieses Verfahrens sind, dass es sich um eine sehr zeitaufwendige und technisch anspruchsvolle Methode handelt. Durch Messung des arteriellen Sauerstoffgehalts ist im Gegensatz zur Messung der kapillär-venösen-Sättigung keine Aussage über den tatsächlichen, aktuellen Sauerstoffverbrauch im Zielorgan (Gewebe) möglich.

1.3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

In Deutschland sind ca. 4,5 Millionen Menschen von der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) betroffen. Die Kosten für die Behandlung abhängig vom Stadium der Erkrankung und der Verlust an Lebensqualität der Betroffenen sind immens.[[24, 25](#)]

Die pAVK definiert sich als „Erkrankung, die durch stenosierende bzw. obliterierende Veränderungen an Arterien verursacht ist und zu Durchblutungsstörungen mit Ischämie in versorgungsabhängigen Geweben und Organen führen kann“.[[26](#)]

Sie entsteht in ungefähr 95% der Fälle als Folge einer generalisierten Atherosklerose und die Claudicatio intermittens ist ihr häufigstes klinisches Symptom. Rezidivierende Thrombembolien, entzündliche

Prozesse oder die Thrombangitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger) sind seltene Ursachen der pAVK.[[27](#)]

Die Prävalenz der asymptomatischen pAVK liegt zwischen 3% und 10%. Ab 70 Jahre steigt sie auf 15 bis 20%. [[28-31](#)]

Die Prävalenz der symptomatischen AVK hingegen liegt bei ca. 3% bei den 40-jährigen, 6% bei den 60-jährigen und über 40% bei den über 85-jährigen. [[31](#), [32](#)]

Die Entstehung der pAVK über die Arteriosklerose durch verschiedene Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Lebensalter wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipämie und arterieller Hypertonus sind in der Literatur ausführlich untersucht und beschrieben worden. [[31](#), [33](#), [34](#)]

Gleichzeitiges Auftreten einer pAVK ist bei koronarer Herzerkrankung mit 40-60% beschrieben. Bei gleichzeitiger cerebro-vaskulärer Gefäßerkrankung liegt die Prävalenz bei 26-50%, wobei nur 5% der AVK-Patienten ein cerebrovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte aufweisen.

Das gleichzeitige Bestehen einer Nierenarterienstenose ist mit einer Prävalenz von 23-42% beschrieben. [[31](#)]

Die Mortalität bei Patienten mit chronischer kritischer Extremitätenischämie beträgt 20% im ersten Jahr nach Auftreten der Beschwerden. Die Kurzzeit-Sterblichkeit bei Patienten mit akuter Ischämie, im ersten Jahr nach dem Ereignis, liegt bei ca. 15-20%. [[31](#)]

1.4 Klassifikation nach Fontaine und Rutherford:

Die pAVK wird klinisch in verschiedene Stadien unterteilt. Die Einteilung erfolgt in vier Stadien nach Fontaine und sieben Stadien nach Rutherford.[\[35\]](#)

Abbildung 1: Klassifikation nach Fontaine

Stadium	Klinisches Bild
I	Asymptomatische AVK
II	Claudicatio intermittens a) Gehstrecke > 200 Meter b) Gehstrecke < 200 Meter
III	Ruhschmerzen
IV	Nekrose, Gangrän

Abbildung 2: Klassifikation nach Rutherford

Grad/Kategorie	Klinisches Bild
0/0	Asymptomatische AVK
I/1	Geringe Claudicatio intermittens Doppler > 50mmHg
I/2	Mäßige Claudicatio intermittens
I/3	Schwere Claudicatio intermittens Doppler < 50mmHg
II/4	Ruheschmerzen
III/5	Distale atrophische Läsion mit akralem Gewebsuntergang
III/6	Nach proximal ausgehende Läsion (über das Niveau der Mittelfußknochen hinausgehend)

1.5 Diagnostik der pAVK:

Die Diagnostik der pAVK erstreckt sich von der körperlichen und klinischen Untersuchung bis hin zur apparativen und bildgebenden Diagnostik.

1.5.1 Klinische Diagnostik:

In der Klinik gibt es Standards zur Einteilung der pAVK durch Erhebung der Gehstrecke im standardisierten Gehstest [36] oder des Ankle Brachial Index (ABI), der eine einfach durchführbare, nicht invasive und kostengünstige Methode zur primären Einschätzung der pAVK darstellt. Die Sensitivität dieser Untersuchung wird in der Literatur zwischen 79% und 95% beschrieben, die Spezifität zwischen 95% und 96%. [37]

Ein erniedrigter ABI bei symptomatischen Patienten bestätigt die Diagnose einer pAVK. Je niedriger der ABI ist, desto ausgeprägter ist der Schweregrad der pAVK.

Der ABI kann auch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen behilflich sein. Bei Patienten mit belastungsabhängigen Beinbeschwerden ist eine pAVK bei normwertigem ABI unwahrscheinlich.

Der ABI korreliert gut mit dem Schweregrad der pAVK und zum anderen mit der Mortalität. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit einem erniedrigten ABI ein deutlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko aufweisen. Der ABI zudem ist ein Prädiktor für die Gesamtmortalität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse. [38, 39]

In den Richtlinien des Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease von 2007 (TA-

SC II) wird die Bestimmung des ABI als Standarduntersuchung im allgemeinen Gesundheitscheck postuliert.

1.5.2 Bildgebende Verfahren:

In der Diagnostik der pAVK gibt es mit der Möglichkeit der Magnet-Resonanz-Angiographie (MRA), Computertomographie der Gefäße (CT-Angiographie), Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) und Farb-Duplexkodierte Sonographie Untersuchung auf Seiten der makrozirkulatorischen Perfusion bereits einige sehr gut etablierte Standards.

1.5.2.1 Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS):

Durch die Duplexsonographie der peripheren Arterien gelingt die morphologische und hämodynamische Beurteilung von Gefäßprozessen. Die Untersuchung besitzt in der Hand eines erfahrenen Untersuchers eine hohe Sensitivität und Spezifität. Sie ist durch nahezu flächendeckende Verfügbarkeit ein ideales Screeninginstrument, zudem bildet sie hierdurch die Grundlage zur Planung weiterer diagnostischer und therapeutischer Schritte in der modernen Gefäßmedizin.[40]

1.5.2.2 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA):

Die DSA gilt bezüglich der Übersichtlichkeit und Genauigkeit der makroskopischen Darstellung als Goldstandard.

Bei der DSA-Technik werden die nativen Bilder von denen unter Kontrastmittelgabe subtrahiert, so dass das kontrastierte Gefäßlumen

ohne störende Hintergrundkontraste in sehr hoher Auflösung dargestellt werden kann. Mit einer Ortsauflösung von ca. $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ können selbst kleinste Gefäße detailliert und biplanar abgebildet, sowie Stenosen detektiert werden.

Den größten Vorteil bietet die Angiographie durch die Möglichkeit der Kombination von diagnostischem Verfahren und interventioneller Revaskularisierung in gleicher Sitzung.[\[40\]](#)

1.5.2.3 Computertomographische Angiographie (CTA) Magnetresonanz-Angiographie (MRA) :

In rein diagnostischen Fragen wird die DSA durch die hohe Sensitivität und Spezifität von der CTA und MRA zunehmend ersetzt.

Die CTA stellt eine schnelle und exakte diagnostische Untersuchungsmethode dar, die in den meisten Kliniken zur Verfügung steht. Ein weiter Vorteil ist die Möglichkeit der drei-dimensionalen Rekonstruktion, sowie der Darstellung von relevanten Differentialdiagnosen.

Nachteile sind die hohe Strahlenbelastung sowie die Verwendung von Kontrastmittel.

1.6 Therapie der pAVK:

Die Therapie der Verschlusskrankheit ist je nach Stadium und individuellem Befund vielfältig.

Sie reicht von konservativen und medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten über minimalinvasive Eingriffe wie endovaskuläre Stentimplantation, percutane Angioplastie (PTA), bis hin zur peripheren Bypass-Operation. Bei fortgeschrittenem Krankheitsbild mit beginnender Gewebsnekrose bleibt oft nur die Amputation als letzte Option übrig.

Die Inzidenz der Majoramputationen schwankt zwischen 120 und 500/MillionEinwohner/Jahr. 10% der Patienten versterben in der perioperativen Phase.[\[31\]](#)

Zunächst gilt die Empfehlung der S3-Leitlinien zur Behandlung der pAVK, kardiovaskuläre Risikofaktoren zu minimieren und Begleiterkrankungen zu behandeln. Zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse ist die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (ASS, Clopidogrel) bei Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer pAVK indiziert.

Als nicht pharmakologische oder invasive Behandlung ist bei Patienten im Stadium I und IIa nach Fontaine Gehtraining nach wie vor die effektivste Behandlungsmethode.[\[41\]](#)

Die Indikationsstellung zur interventionellen und operativen Therapie erfolgt stadienabhängig und morphologiegerecht. Bei Patienten mit pAVK Stadium IIb, III und IV nach Fontaine ist die chirurgische Revaskularisation oder transluminale Gefäßerweiterung (PTA/Stent), ggf. in Kombination (Hybrid-Operation) Therapie der Wahl. Trotz der signifikanten technischen Weiterentwicklung in diesem Bereich

innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte, sind derartige Prozeduren nicht bei allen Patienten sinnvoll durchführbar und bergen ein hohes Sicherheitsrisiko.

Die symptomatische Pharmakotherapie der pAVK lässt sich in synthetische Arzneimittel (klassische Rheologika wie Pentoxifyllin und Naftidrofuryl,[\[41\]](#) Phosphodiesterase-III-Hemmer wie Cilostazol [\[42\]](#) oder Prostazyklinanaloga wie Prostaglandin E1) und komplementärmedizinische Arzneimittel (z.b. Extrakte aus Ginkgoblättern wie EGb 761[\[43, 44\]](#), pulverisierte Arzneipflanzen wie Padma 28) unterscheiden.[\[45\]](#)

1.7 Therapie mit Alprostadil:

Die intravenöse Gabe von Alprostadil (PGE₁) wird seit vielen Jahren zur konservativen Therapie der pAVK angewandt. Nutzen und Wirkung des Medikaments sind vielfach diskutiert worden. Die Therapie ist sowohl bei chronischer als auch bei akuter Extremitätenischämie gut etabliert. [\[46-49\]](#)

In mehreren Studien wurde bei Patienten mit pAVK über einen positiven Effekt des Medikaments auf Heilung von Ulcera, Verbesserung der Gehstrecke und geringeren Bedarf von Analgetika berichtet. [\[46, 48, 49\]](#) In den USA zeigte sich bei einer Reihe von Studien mit dem oralen Analogon Beraprost kein positiver Effekt. [\[50, 51\]](#)

Aufgrund der insgesamt nicht belegten klinischen Wirkung und einer nicht verringerten Amputationsrate nach PGE₁-Therapie, gibt es in den TASC-II Leitlinien keine klare Empfehlung für die Prostaglandintherapie. Die Dosierung wird unterschiedlich angegeben und bewegt sich zwischen einer einmaligen Gabe von 60µg/d und einer zweimaligen Applikation von jeweils 40µg/d.

Die Mechanismen der durchblutungsfördernden Wirkung von Alprostadil sind wahrscheinlich nicht limitiert auf die vasodilatierende Wirkung durch NO-Freisetzung aus dem Endothel, Fibrinolyse und die Hemmung der Plättchenaggregation. [\[52\]](#)

Neben der antiinflammatorischen Wirkung durch Hemmung der Funktion von Monozyten und Neutrophilen, haben Forschungsarbeiten gezeigt, dass die Substanz wahrscheinlich auch die Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selectin, ICAM-1, VCAM-1), die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen (TNF α , MCP-1) und die Bildung von Wachstumsfaktoren (CYR61, CTGF) hemmt. [\[53\]](#)

Die Bildung und Freisetzung von HGF (Hepatocyte Growth Factor) im Serum hingegen, der als Wachstumsfaktor auf die Angiogenese und antiapoptotisch auf endotheliale Zellen wirkt, wird durch PGE1 Gabe hoch reguliert. [54]

Ebenfalls zeigt sich durch Prostanoid-Therapie die Produktion von vascular endothelial growth factor (VEGF) erhöht, dieser induziert ebenfalls die Angiogenese. [55]

Die Verabreichung von PGE1 erhöht außerdem die Anzahl von aus dem Knochenmark gereiften endothelialen Progenitor Zellen (EPC), die die endotheliale Funktion verbessern und die Neoangiogenese fördern. [56]

Eine messbare Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Prostaglandingabe konnte durch den Einsatz von TcPO2 bereits in verschiedenen klinischen Studien gezeigt werden. [57-60]

Außerdem zeigte Ruffolo et al. in einem Review positive Ergebnisse bezüglich einer niedrigeren Majoramputationsrate unter Prostaglandintherapie bei Patienten mit akuter Extremitätenischämie (RR 0.69, 95% CI 0.52 to 0.93). [61]

Ebenfalls konnte in einer Studie der positive Effekt von postoperativer Gabe von PGE 1 bezüglich den Endpunkten postoperative Mortalität und Amputation in der Prostaglandintherapie bei Patienten mit akuter Extremitätenischämie zur operativen Revaskularisierung gezeigt werden. [62]

In Studien, die sich mit der subjektiven Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit pAVK während und nach PGE1-Therapie beschäftigen, ließ sich in Erhebungen mit verschiedenen Fragebögen ein signifikanter Anstieg der Lebensqualität verzeichnen. [63]

1.8 Perkutane chemische Sympathektomie:

Eine alternative Therapie-Option bei pAVK ist die perkutane chemische Sympathektomie (Sympathikolyse). Die Sympathikolyse wird nach wie vor kontrovers diskutiert, besonders bei geringgradig fortgeschrittener Symptomatik (Stadium II nach Fontaine). Die Methode zählt keineswegs zu den Standardtherapieverfahren und kommt in Deutschland auch bei chronischen Ischämieschmerzen selten zum Einsatz. In den aktuellen AWMF-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Gesellschaft für Gefäßmedizin sowie im TASC II-Dokument wird die Methode als Therapieoption bei pAVK nicht erwähnt. [64]

Die Wirkung beruht auf einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes, an der betroffenen Extremität, mit Steigerung des kollateralen Blutflusses. Untersuchungen zur metabolischen Muskelerholung zeigten eine beschleunigte Phosphorkreatinresynthese in der Wadenmuskulatur bei Belastung nach erfolgter Sympathikolyse. Es wurden auch eine Verlängerung der Gehstrecke und eine Verbesserung der reaktiven Hyperämie nach kurzfristiger Blutsperre beobachtet. [64]

Die Studienlage zur lumbalen Sympathektomie ist sehr begrenzt. Die wenigen randomisierten Studien, welche die lumbale Sympathektomie mit der konservativen Therapie bei chronischer Extremitätenischämie vergleichen, konnten keine positiven Effekte bezüglich der Endpunkte Amputationsrate, Sterblichkeit oder Verbesserung des Knöchel-Arm-Index zeigen. [64] [4]

Jedoch zeigte sich ein positiver Effekt bezüglich subjektiver Endpunkte wie Verringerung von Ruheschmerz. Die beschleunigte Abheilung von Ulcera ist ebenfalls beschrieben. [5]

In der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie wird die lumbale Sympathektomie bei chronischer Extremitätenischämie ohne Möglichkeit einer interventionellen oder chirurgischen Revaskularisierung als Behandlungsoption zur Symptomreduktion empfohlen (Level 2a; Grad B). [\[5\]](#)

1.9 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es in einer prospektiven klinischen Evaluationsstudie Veränderungen in der Mikrozirkulation im Vorfuß mittels O2C bei Patienten mit pAVK bei intravenöser Alprostadiltherapie zu messen. Hierzu wurden nicht-invasive Ischämie-Reperfusionstests sowie konventionelle Untersuchungen durchgeführt.

Zusätzlich wurde in weiterführenden Untersuchungen bei Patienten die Mikrozirkulation, vor und nach erfolgter Sympathikolyse, ebenfalls im Bereich der Füße mit O2C erfasst.

Diese Pilot-Studien sollten dazu beitragen, die Messung mit O2C im klinischen Alltag zu etablieren.

Durch Erstellung eines standardisierten Messprotokolls bei pAVK, kann dieses nicht-invasive und einfach anzuwendende Verfahren, neben den anderen gängigen diagnostischen Standards, dazu beitragen, möglicherweise das Ausmaß der Verschlusskrankheit zu bestimmen und gegebenenfalls den Erfolg der jeweiligen Therapie zu quantifizieren.

Da die Alprostadilgabe hochwahrscheinlich eine Wirkung auf die Mikrozirkulation hat, wurden Patienten, die diese Therapie erhielten zusätzlich zum klinischen Monitoring mit O2C gemessen.

Im einzelnen sollen folgende Fragen berücksichtigt werden:

1. Lässt sich eine klinisch zu beobachtende Wirkung auf die Mikrozirkulation unter medikamentöser Therapie (Alprostadil) bzw. chemischer Sympathikolyse durch Messung der Mikrozirkulation

mit Einsatz der Kombination aus Weißlichtspektrometrie und Laserdoppler-Flowmetrie (O2C) quantifizieren?

2. Welche Rolle spielt dabei der Einsatz von funktionellen Tests (Ratschowsche Lagerungsprobe, Ischämie-Reperfusions-Test)?
3. Welche Messpunkte sind möglicherweise am besten geeignet?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine klinisch prospektive monozentrische Evaluationsstudie, die zuvor von der Ethikkommission der LMU München genehmigt wurde.

Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden vorher darüber mündlich und in schriftlicher Form aufgeklärt. Von allen Teilnehmern liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung vor.

2.2 Rekrutierung

Rekrutiert wurden die Studienteilnehmer aus den Patienten, die aufgrund ihrer Beschwerden bei chronischer Extremitätenischämie in die Gefäßchirurgische Sprechstunde der Chirurgischen Poliklinik Klinikum Großhadern kamen und bei denen eine Prostavasintherapie unabhängig von der Studie indiziert war.

Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen eine chirurgische Intervention nicht indiziert war. Die Indikationsstellung zur stationären Alprostadiltherapie war völlig unabhängig von der Studie.

2.3 Patienten

Es handelte sich um eine prospektive monozentrische Pilotstudie. Eingeschlossen wurden Patienten mit pAVK (Fontaine Stadium \geq IIb), welche primär einer konservativen Therapie zugeführt werden sollten und aktuell keine Indikation zur operativen Revaskularisierung bestand. Es nahmen 20 Patienten (mittleres Alter: 70 ± 4 Jahre) im Stadium IIb – IV nach Fontaine teil. Eingeschlossen wurden konsekutiv alle Patienten, die mit einer stationären PGE1-Therapie auf der gefäßchirurgischen Station G7 im Klinikum Großhadern behandelt wurden und mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren. Die Ausschlusskriterien entsprachen den Kontraindikationen zur Gabe von Alprostadil:

Dekompensierte Herzinsuffizienz mit Kontraindikation zur Prostavasinbehandlung, Überempfindlichkeit gegen Alprostadil, schwere Gerinnungsstörung mit gastrointestinaler Blutung oder anderer relevanter Blutung innerhalb der letzten vier Wochen, hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen, nicht hinreichend behandelte koronare Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt bzw. Schlaganfälle innerhalb von 6 Monaten vor Therapiebeginn, schwere hypotone Zustände, akutes oder Z.n. Lungenödem, schwere COPD, Zeichen einer akuten Leberschädigung, Mitral- oder Aortenklappenstenose und/oder – insuffizienz, postpartale Phase, Schwangerschaft und Stillzeit, verpflichtende Alkoholkarenz, und eine Lebenserwartung von weniger als drei Monaten.

2.4 Stationäre Therapie

Nach diagnostischer Abklärung jedes Patienten, wurden die Patienten einem Kardiologen vorgestellt. Erst bei Freigabe durch den Kardiologen wurde die Therapie begonnen.

Auf Grund der regelhaft vorliegenden kardiovaskulären Komorbidität der Gefäßpatienten erfolgte die Therapie stationär.

Die klinische Behandlung verlief völlig unabhängig von der Studie. Die Therapiedauer betrug zehn Tage. Den Patienten wurde täglich eine Gesamtdosis von 80µg Alprostadil (Prostavasin) intravenös verabreicht. Die Gesamtdosis wurde auf eine zweimal tägliche Gabe aufgeteilt. Die Patienten erhielten jeweils um ca. 8 Uhr morgens und 8 Uhr abends 40µg Alprostadil mit 0,9%iger NaCl-Lösung in einer 50ml Perfusorspritze. Parallel erfolgte die Gabe von 500ml isotoner NaCl Lösung über Infusomat. Zwischen dem Beginn jeder Alprostadilinfusion lag stets eine Zeitspanne von 12 Stunden.

Bei Patienten mit fortgeschrittener oder terminaler Niereninsuffizienz oder bekannter kompensierter Herzinsuffizienz wurde eine Dosisanpassung vorgenommen. Die anfängliche Dosisreduktion von 20µg zweimal täglich wurde bei klinisch guter Verträglichkeit innerhalb von drei Tagen auf die Standarddosis gesteigert.

2.5 Messprotokoll mit O2C

Die Messungen der Mikrozirkulation mit dem O2C-Gerät erfolgten zu sechs verschiedenen Zeitpunkten. Die erste Messung (Baseline) fand als Ausgangswertmessung vor Beginn der Therapie statt. Die weiteren Messungen waren für den ersten Tag (T1), dritten Tag (T3), fünften Tag (T5) und siebten Tag (T7) nach Therapiebeginn, sowie 6 Wochen (6Wo) nach Therapieende festgelegt. Der Ablauf der Messungen und Tests an den verschiedenen Zeitpunkten war jeweils identisch.

Abbildung 3: Diagramm Studienablauf



Vor der Baselinemessung wurden im Messprotokoll des O₂C-Geräts Stammdaten der Patienten wie Name, Alter und Geschlecht, sowie Patienten spezifische Details gemäß dem Studienprotokoll wie Vormedikation, Vorerkrankungen und die Werte der Dopplerverschlussdrucke gespeichert.

Abbildung 4: Erfassung der Patientencharakteristika

Read from Smartcard[F3]		Apply Data[F4]	
Surname	Mustermann	Forename	Hans
Date of Birth [DD.MM.JJJJ]	01.01.1999		
Datum der Messung			
Gewicht		kg	
Körpergröße		cm	
Geschlecht	---		
Raucher		Pakyear	
Ex-Raucher	---		
Seit wann			
Vor OP			
Rekonstruktion führende Seite			
Rekonstruktion Gegenseite			
Z.n. HI	---		
Manifeste KHK	---		
Angina pectoris	---		
COPD	---		
Diabetes mellitus	---		
Niereninsuffizienz dialysepflichtig	---		
Niereninsuffizienz präterminal	---		
General Details			
Specific Details			
Examiner			
Statin	---		
Betablocker	---		
Alphablocker	---		
AT Antagonist	---		
Cilostazol (Pletal)	---		
Heparin	---		
ASS	---		
Plavix	---		
Ticlopidin	---		
Dopplerdruck A. dorsalis pedis li.		mmhg	
Dopplerdruck A. tibialis post. li.		mmhg	
Dopplerdruck A. tibialis post. re.		mmhg	
Dopplerdruck A. dorsalis pedis re.		mmhg	
RR li. Arm		mmhg	
RR re. Arm		mmhg	
ABI			
schmerzfreie Gehstrecke li.		m	
schmerzfreie Gehstrecke re.		m	
Wundgröße		cm	

Zusätzlich zur Evaluation der Mikrozirkulation mit O2C wurden die klinischen Parameter maximale schmerzfreie Gehstrecke, bei gehfähigen Patienten, im standardisierten Gehstest (2,5km/h bei 12% Steigung) und Dopplerverschlussdrucke vor Beginn der Therapie und am letzten Tag der Behandlung, sowie ebenfalls 6 Wochen nach Therapie, standardisiert erhoben.

Die Mikrozirkulationsmessungen wurden nach einem Standardprotokoll durchgeführt.

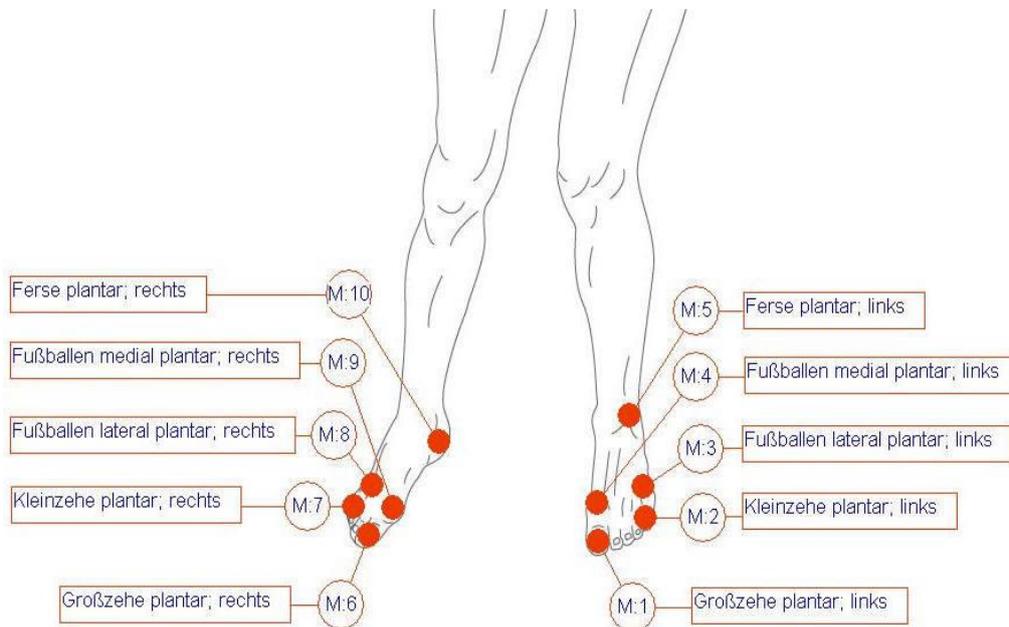
Die Patienten wurden morgens immer um die gleiche Uhrzeit ca. 7:00 Uhr vor dem Frühstück direkt aus dem Bett mit dem Rollstuhl in den Untersuchungsraum gebracht, der sich auf der Stationsebene befand.

Nach einer 15 minütigen Ruhezeit in Rückenlage auf einer Untersuchungsfläche wurde mit den Messungen begonnen.

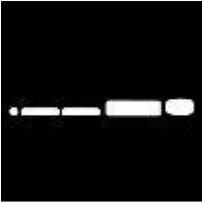
Dadurch wurde für jede Messung die gleiche Ausgangssituation geschaffen und eine Beeinflussung der Mikrozirkulation durch exogene Störfaktoren weitestgehend vermieden.

Die Messungen erfolgten im Liegen nach jeweils einem identischen, auf dem O2C-Gerät gespeicherten Messprotokoll. Die Sonde wurde dabei nacheinander an jeweils fünf verschiedenen Punkten der Fußsohle beider Beine über ein transparentes Tape angebracht. So wurden Druckartefakte durch Sondenfixation vermieden. Die Messung erfolgte zuerst am linken Fuß: Plantar-Seite Digitus I (M1), Plantar-Seite Digitus V (M2), Plantar-Seite lateraler Fußballen (M3), Plantar-Seite medialer Fußballen (M4), Plantar-Seite Ferse (M5). Anschließend wurde an den gleichen Messpunkten (M6-M10), in der gleichen Reihenfolge am rechten Fuß gemessen.

Abbildung 5: Darstellung der Messpunkte

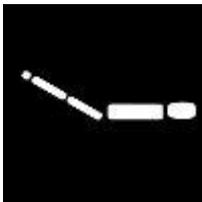


2.6 Statische Messungen:



Zunächst wurden die Patienten bei horizontaler Beinlagerung an den oben beschriebenen, jeweils fünf Messpunkten beider Beine gemessen.

2.7 Funktionelle Messungen:



2.7.1 Ratschowsche Lagerungsprobe:

Anschließend wurden die Beine der Studienteilnehmer auf einem Schaumstoffkissen (30cm) hoch gelagert und die Messung in gleicher Weise durchgeführt.

Bei Patienten mit perkutaner Sympathikolyse erfolgte die Hochlagerung mit 65cm.

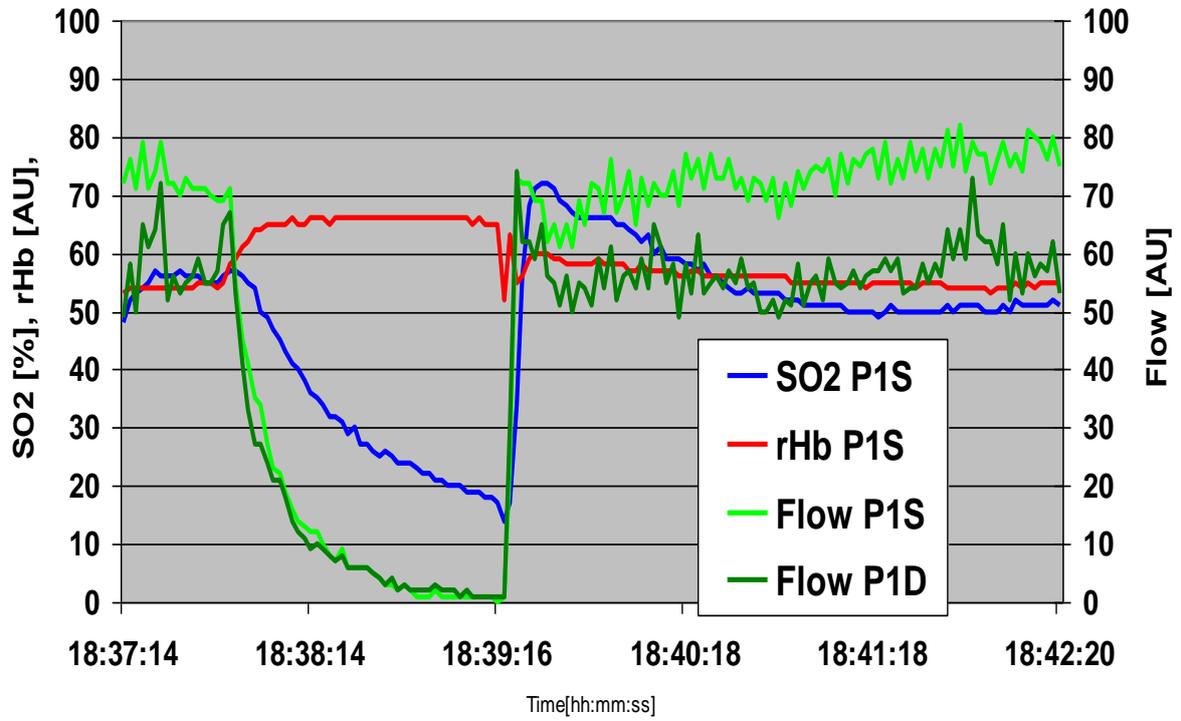
2.7.2 Reaktive Hyperämie:

Nach den statischen Messungen und der Messung bei Bein-Hochlagerung folgte bei jedem Untersuchungsgang zuletzt ein Ischämie-Reperfusionstest unter Aufzeichnung des O2C-Geräts.

Bei dieser funktionellen Messung wurde die Sonde des O2C-Geräts am medialen Fußballen der Fußsohle (M4) angebracht. Am Unterschenkel der Patienten wurde eine Blutdruckmanschette angelegt und so aufgepumpt, so dass suprasystolische Drücke erreicht wurden und eine Ischämie im Fuß entstand, welche durch einen Abfall der Gewebssättigung (SO₂) dokumentiert waren. Die Ischämiezeit betrug zwei Minuten. Der maximale Druck in der Manschette zur Erreichung der Ischämie war individuell verschieden und wurde während der Messung durch die O2C-Werte bestimmt. Der Manschettendruck wurde so gewählt, dass O2C noch einen geringen Restfluss detektieren konnte (Flow [AU]: gerade > 1).

Nach zwei Minuten wurde der Druck in der Blutdruckmanschette abgelassen und die anschließende reaktive Hyperämie für weitere drei Minuten aufgezeichnet. Diese Messung wurde ebenfalls nacheinander an beiden Beinen durchgeführt, zuerst links, danach rechts.

Abbildung 6: Ischämie/Reperfusion-Kurve (Beispiel)



2.8 Perkutane chemische Sympathektomie:

Zur weiteren Evaluation der Mikrozirkulationsmessung mit O2C wurde eine Kohorte von n=8 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die einer chemischer Sympathektomie (CS) zugeführt wurden, gewählt.

Die Indikationsstellung zur CS erfolgte dabei völlig unabhängig von den Mikrozirkulationsmessungen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit pAVK Stadium III und IV nach Fontaine ohne Möglichkeit der interventionellen oder chirurgischen Revaskularisierung.

Als alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verbesserung der Perfusion, wurde die Indikation zur CT-gesteuerten chemischen Sympathektomie gestellt.

Die Durchführung der CS fand durch die Radiologische Klinik am Klinikum Großhadern statt. Die Therapie erfolgte stationär.

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Patienten über die Maßnahme, erfolgte zunächst die CT-gesteuerte Probedenervierung des lumbalen Sympathikus-Grenzstranges.

Hierzu erfolgte in der Klinik für Radiologie unter CT-Kontrolle eine lumbale Punktion auf der Seite der klinisch führenden Extremität. Der sympathische Grenzstrang wurde mit 10ml Bupivacain 0,5% infiltriert.

Anschließend wurden die Patienten wieder zurück auf Station verbracht. Bei klinischem Ansprechen und subjektiver Befundverbesserung wie wärmerer Fuß, subjektive Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke und Reduktion von Ruheschmerzen, erfolgte am nächsten Tag unabhängig

von den Messungen mit O2C die endgültige CS mit Ethanol in gleicher Weise wie die Probe-Denervierung.

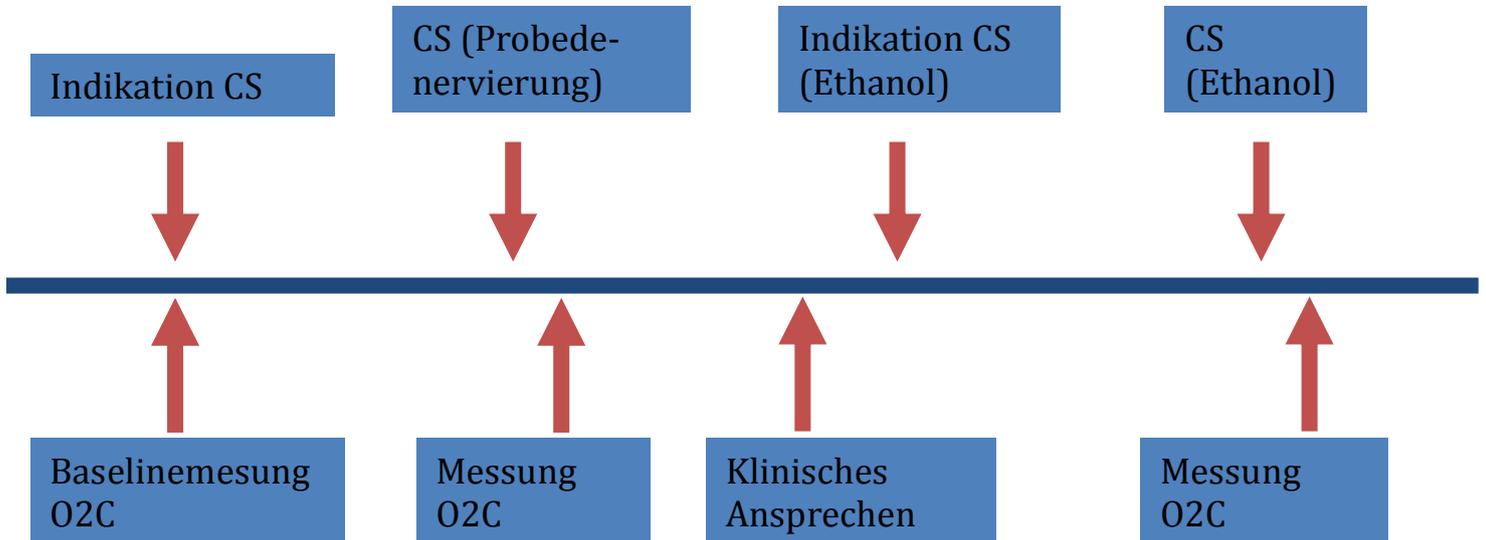
Die Messungen mit O2C verliefen in gleicher Weise wie bei den Patienten unter Prostaglandintherapie.

Es herrschten die gleichen standardisierten Bedingungen und es wurde das gleiche Messprotokoll, das auf dem O2C-Gerät gespeichert ist, verwendet. Zunächst erfolgte die Mikrozirkulationsmessung in horizontaler Beinlagerung, danach eine Ratschowsche Lagerungsprobe (50cm Bein-Hochlagerung), zum Schluss der Provokationstest durch Erzeugung einer zwei minütigen Ischämie.

Es wurde das gleiche Messprotokoll bezüglich der Messpunkte beider Füße, wie unter 2.5 erläutert, angewandt.

Die Messungen erfolgten zu 3 verschiedenen Zeitpunkten. Die erste Messung fand nach stationärer Aufnahme vor Beginn der Therapie statt (Baselinemessung). Die zweite Messung erfolgte eine Stunde nach der CS mit Lokalanästhetikum. Die dritte Messung war nach der CS mit Ethanol.

Abbildung 7: Ablauf CT-gesteuerte Sympathikolyse (CS)



7 Patienten zeigten ein klinisches und subjektives Ansprechen auf die CS mit Bupivacain. Daher wurde bei 7 von 8 Patienten die endgültige CS mit Ethanol durchgeführt. [65]

Abbildung 8: Patientenkollektiv (CS)

Patienten	n = 8
Mittleres Alter	80,4 Jahre \pm 1,8 (MW+SEM)
Männlich	n = 6
pAVK Stadium III	n = 4
pAVK Stadium IV	n = 4
BMI	27 \pm 1,8
Raucher	n = 6
Diabetes	n = 6
KHK	n = 5
ASS	n = 8
Plavix	n = 1
Statin	n = 5
ABI	0,3 \pm 0,16
Standard. Gehstrecke	25 Meter \pm 4

2.9 Kontrollgruppe:

Zur Validierung, der von O2C produzierten Messdaten, erfolgten repetitive Messungen bei einem Kontrollgruppenkollektiv. Die Kontrollgruppe bestand aus n=5 Patienten.

Ausgewählt wurden Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die sich aktuell in stationärer Behandlung befanden und die der nichtinvasiven Untersuchung mit O2C zu schriftlich zustimmten. Die Patientencharakteristika waren vergleichbar mit denen der Behandlungsgruppe.

Die Patienten befanden sich alle vor einem chirurgischen oder interventionellen Eingriff. Eine intravenöse Gabe von Alprostadil wurde bei diesen Patienten nicht durchgeführt.

Es wurden nun repetitive Messungen nach dem selben Protokoll wie bei der Behandlungsgruppe durchgeführt.

Ziel war es zu zeigen, dass die O2C-Messung bei repetitiven Messungen am selben Patienten ohne zwischenzeitliche Beeinflussung der Perfusion reproduzierbar war.

2.10 Oxygen-To-See (O2C):

Bei dieser Studie wurde zur Evaluation der Mikrozirkulation Oxygen-To-See (O2C, LEA Medizintechnik , Gießen, Deutschland) verwendet.

Dieses Gerät kombiniert erstmals Laser-Doppler-Flow-Metrie und Weißlichtspektrometrie. O2C misst nicht invasiv die Perfusion im Gewebe in einer Tiefe von 2mm bis 6mm.

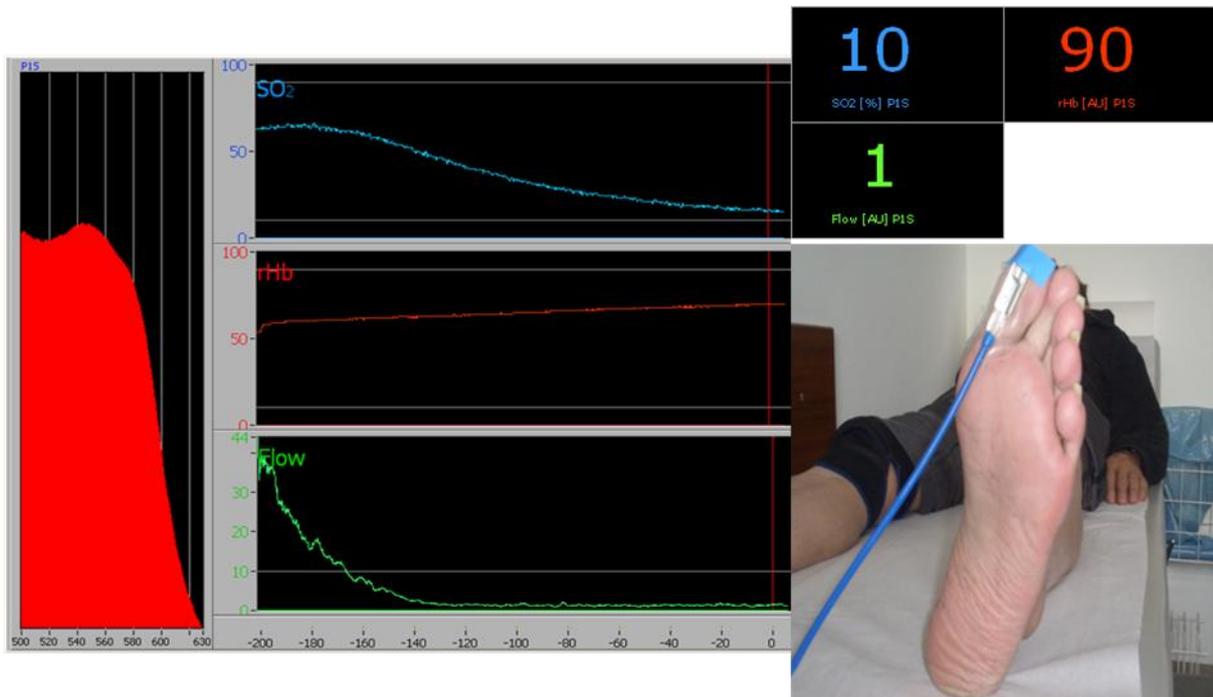
O2C hat ein CE-Label und ist zur Messung am Menschen zugelassen.

Das Gerät detektiert vier verschiedene Parameter:

Sauerstoffsättigung (SO₂), relativer Hämoglobinwert (rHb), Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity).

Die Sonde wird auf der Haut mittels eines transparenten doppelseitigen Klebestreifens befestigt. Dies ermöglicht einen konstanten und bei allen Messungen vergleichbaren Anpressdruck ohne Veränderung durch Druckartefakte.

Abbildung 9: Messung O2C



Das Weißlicht wird über die Sonde in das Gewebe geleitet. Dort trifft es auf Kapillargefäße und wird je nach Ausmaß der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff und je nach Menge der Hämoglobin Moleküle in seiner Wellenlänge verändert.

Bei der Messung der relativen Hämoglobinkonzentration handelt es sich um eine Absorptionmessung im Gewebe. Wenn sich wenig Blut im beleuchteten Bereich der Sonde befindet wird wenig Licht absorbiert und entsprechend viel Licht kann über die Sonde detektiert werden. Aus der Differenz des absorbierten und detektierten Lichtanteils kann die relative Hämoglobinkonzentration für den beleuchteten Abschnitt berechnet werden. Es werden alle bewegten und unbewegten Erythrozyten erfasst. Die hierbei gemessene Hämoglobinkonzentration

pro Gewebeabschnitt ist abhängig von Gefäßdichte, Gefäßlumen und Hämoglobinmenge im Blut.

Dieses Licht wird dann wieder von der Sonde detektiert und das Gerät kann die Sauerstoffsättigung (SO₂) und den relativen Hämoglobinwert (rHb) berechnen.

Hierbei wird das Hämoglobinspektrum in oberflächlichen Gewebeschichten im sichtbaren Wellenlängenbereich von 500 – 620 nm gemessen. In tieferen Gewebeschichten wird das nah-infrarote Hämoglobinspektrum zwischen 650 und 800 nm gemessen.

Ca. 75% des mikrozirkulatorischen Blutvolumens befinden sich im venösen System. Daher detektiert O₂C aufgrund der Eindringtiefe hauptsächlich die venöse Sättigung. Da O₂C die kapillär-venöse Sättigung anzeigt und nicht die arterielle Sauerstoffsättigung, spiegelt es das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffanlieferung und Sauerstoffverbrauch wieder. [1]

Das Laserlicht wird über die selbe Sonde in das Gewebe eingebracht.

Die Messung der Geschwindigkeit des Blutes wird durch den Dopplereffekt möglich. Licht, welches an bewegten Teilchen gestreut wird, wird von einem ruhenden Beobachter frequenzverschoben wahrgenommen. Die Frequenzverschiebung ist proportional zur Bewegung der Erythrozyten.

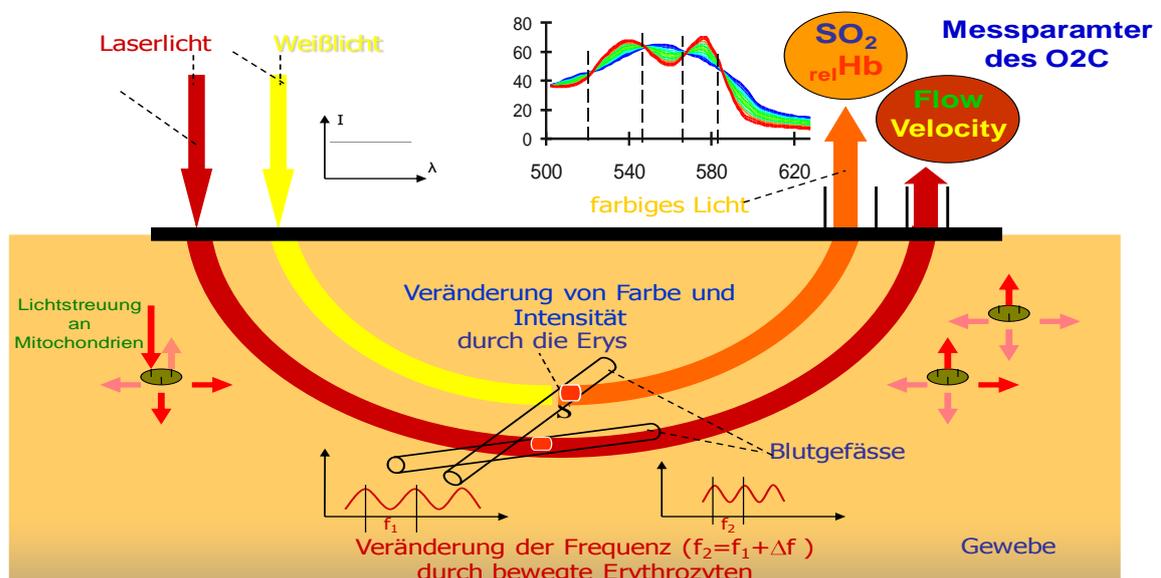
Das Laserlicht trifft nun auf die gleiche Weise auf ein Kapillargefäß und wird dort je nach Ausmaß der Bewegung der einzelnen Erythrozyten in seiner Wellenlänge verändert. Zur Bestimmung der Frequenzverschiebung wird die sogenannte „heterodyne Lichtschwebungstechnik“ angewendet. Das bedeutet, es wird reflektiertes, frequenzverschobenes Licht mit reflektiertem, nicht frequenzverschobenem Licht überlagert. Die resultierende Verteilung nach Frequenzanalyse der dabei entstandenen Schwebungsfrequenzen,

ist abhängig von Menge und Geschwindigkeit der bewegten Teilchen.

[1]

O2C berechnet somit Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity).

Abbildung 10: Schematische Funktionszeichnung O2C (aus Manual O2C, LEA-Medizintechnik, Gießen, Germany)



Da es sich, abgesehen von der Sauerstoffsättigung, die in Prozent [%] angegeben wird, um relative Werte handelt, werden die Messdaten als dimensionslose Größe (arbitrary units = AU) angegeben.

Beide methodischen Verfahren, Laser-Doppler-Verfahren und Weißlichtspektrometrie sind in der Literatur bekannt. Neu ist die Kombination beider Verfahren in einem Gerät.

Durch die Kombination zu einem Messgerät werden bei O2C alle Messparameter simultan in Abständen von jeweils 2 Sekunden erhoben, was die Bildung eines Mittelwertes aus mehreren Einzelwerten erlaubt. Dies verbessert die Genauigkeit der Messergebnisse.

Außerdem ist mit O2C die Messung in unterschiedlichen Tiefen, sowie auf unregelmäßigen Oberflächen möglich. Es entfällt auch die zeitaufwendige Kalibration wie bei der TcPO2-Messung. O2C ermöglicht die simultane Messung aller Parameter. [1]

Um möglichst verwertbare Messungen zu erhalten, musste die Untersuchung unter standardisierten Bedingungen ablaufen. Der Patient musste für ca. 15 Minuten auf einer Untersuchungsfläche gelagert werden. Die ideale Raumtemperatur betrug dabei ca. $22\pm 2^{\circ}\text{C}$. [1]

Die Patienten waren schmerzfrei und befanden sich in einem adäquaten Hydrationszustand. Da Kälte, Schmerz und auch Exsikkose zu einer Sympathikus-aktivierten peripheren Vasokonstriktion führen [6], mussten die Umgebungsbedingungen genau überwacht werden. Ansonsten hätten Veränderungen der Gewebepfusion eine Verfälschung von Messergebnissen zur Folge gehabt.

Zudem war für die Messung ein konstantes Blutdruckniveau wichtig, da durch starke Schwankungen des arteriellen Blutdrucks die Messergebnisse ebenfalls verfälscht werden können. [66]

Zur Vermeidung der Beeinflussung der Messung durch Streulicht wurde helles Umgebungslicht vermieden.

Die Einhaltung eines konstanten und bei jeder Messung vergleichbaren Anpressdrucks der Sonde wurde durch die oben beschriebene Fixierung mittels transparenter Folie erreicht. Diese Standardisierung trug ebenfalls zur Validität der Ergebnisse bei.

2.11 Statistische Methoden

Im Rahmen dieser prospektiven Pilotstudie sollten die mikrozirkulatorischen Veränderungen eines Kollektivs nach Gabe von Prostaglandin E1 bzw. nach chemischer Sympathikolyse untersucht werden. Als Kontrollgruppe für die Reliabilität der Messungen dienten 5 Patienten mit pAVK.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen Statistikprogramm SPSS Version 16.

Es wurden alle untersuchten Parameter als Mittelwerte mit dem zugehörigen Standardfehler (SEM) angegeben. Signifikante Unterschiede innerhalb der untersuchten Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurden mittels t-test für verbundene Stichproben errechnet. Außerdem wurde ein Test zur linearen Regressionsanalyse (Bland-Altman) angewendet.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner 0,05 gewertet.

3 Auswertung

3.1 Gesamtkollektiv

Alle Patienten und Messungen zusammengefasst mit Ausnahme der Provokationstest bei Ischämie/Reperfusion wurden insgesamt 17280 einzelne Messdaten erhoben.

Die Therapie mit Alprostadil wurde von allen Studienteilnehmern gut vertragen, so dass die Therapie bei keinem der Patienten ausgesetzt oder abgebrochen werden musste.

Die Messungen mit O2C erfolgten zu den Zeitpunkten Baseline, Tag1, Tag3, Tag5 und Tag7 bei n=20 Patienten. Nach 6 Wochen kamen noch 14 der Patienten zu den Kontrolluntersuchungen.

Ein Gesamtkollektiv von n=20 Patienten (mittleres Alter: 70 ± 4 Jahre) mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium nach Fontaine IIb, III und IV wurden in die Behandlungsgruppe eingeschlossen. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 (Tab.1) zusammengefasst.

Abbildung 11: Patientencharakteristika Behandlungsgruppe

	Patienten (n=20)
Alter, J	
Mean \pm SEM	70 \pm 4
Median	70
Range	40
weiblich/männlich, n (%)	7/13 (35%/65%)
BMI , kg/m ²	
Mean \pm SEM	26,7 \pm 11
Median	26,7
Range	20,5
Medikamente n (%)	
ASS	13 (65%)
Statin	11 (55%)
Risikofaktoren, n (%)	
Diabetes mellitus	8 (40,0%)
Nikotinabusus	17 (85,0%)
Terminale Niereninsuffizienz, n(%)	2 (10%)
Fontaine Stadium	
IIb	5 (25,0%)
III	9 (45,0%)
IV	6 (30,0%)

In die Kontrollgruppe waren n=5 Patienten (mittleres Alter 73 \pm 10 Jahre) eingeschlossen. Die Patienten wurden zur Überprüfung der Ergebnisse bei repetitiven Messungen untersucht. Die Patientencharakteristika waren prinzipiell mit denen, der Behandlungsgruppe vergleichbar (Tab.2). Ein Vergleich zu de Gruppen erfolgte ansonsten nicht. Blutdruckmessungen und Dopplerverschlussdruckmessungen wurden in dieser Gruppe nicht durchgeführt.

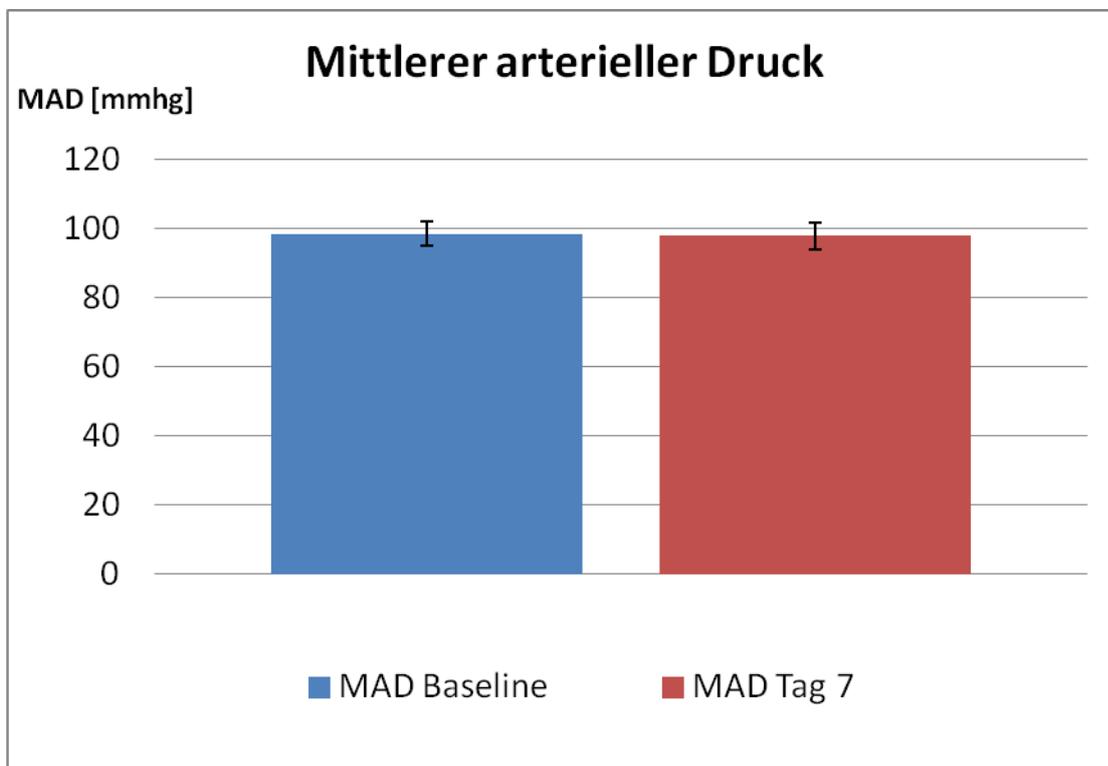
Abbildung 12: Patientencharakteristika Kontrollgruppe

	Patienten (n=5)
Alter, J	
Mean \pm SEM	68 \pm 10,8
Median	68
Range	30
weiblich/männlich, n (%)	1/4 (20%/80%)
BMI , kg/m ²	
Mean \pm SEM	27,8 \pm 1,7
Median	27,8
Range	10
Medikamente, n (%)	
ASS	4 (80,0%)
Statin	3 (60,0%)
Risikofaktoren, n (%)	
Diabetes mellitus	2 (40,0%)
Nikotinabusus	3 (60,0%)
Fontaine Stadium	
IIb	1 (20,0%)
III	3 (60,0%)
IV	1 (20,0%)

3.2 Mittlerer arterieller Druck und Dopplerverschlussdrücke

Der mittlere arterielle Druck zeigte im Verlauf der Prostavasinbehandlung keine Veränderung (Abb.1).

Abbildung 13: Mittlerer arterieller Druck vor PGE1-Therapie und an Tag 7

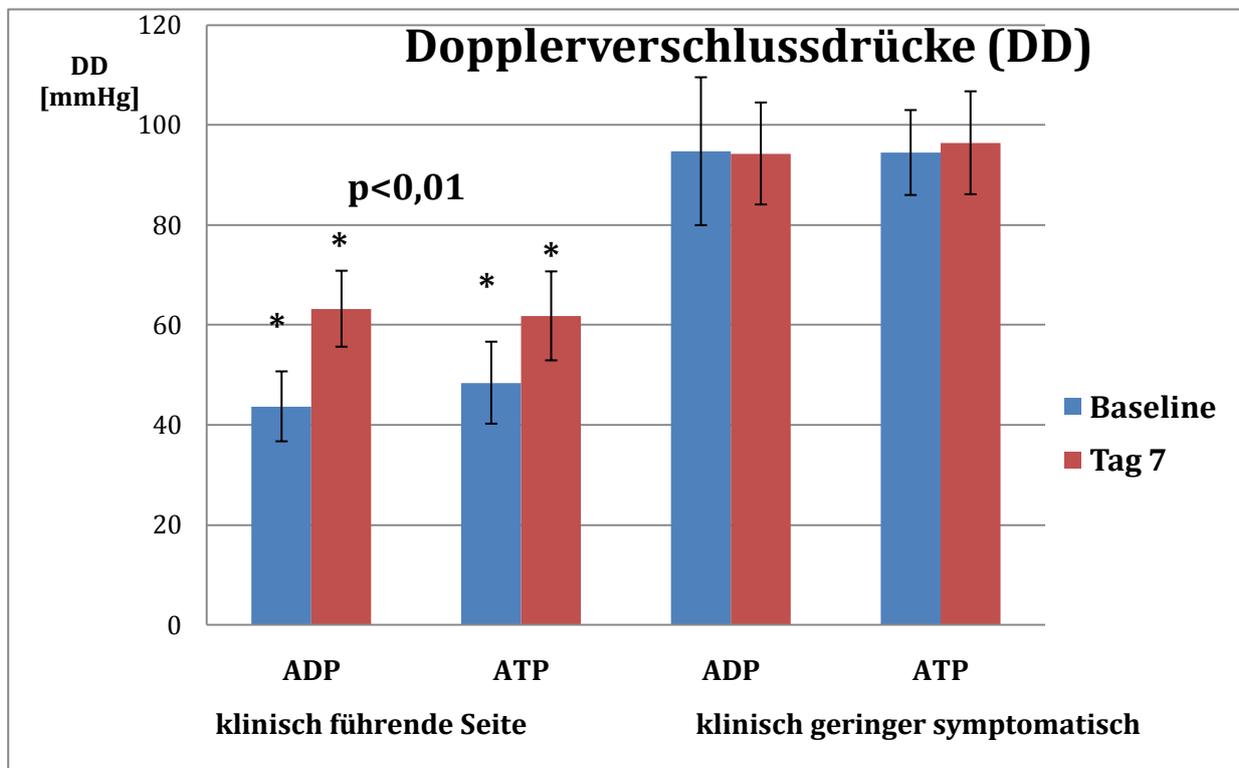


Die Messung der Dopplerverschlussdrücke der A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis zeigte keinen signifikanten Unterschied des Ausgangswertes vor Therapie im Vergleich zu Tag 7.

Im Vergleich der beiden Extremitäten – klinisch führende Seite zu klinisch unauffälligere Seite – zeigte sich bei der Messung der Dopplerverschlussdrücke ein signifikanter Unterschied. Die Werte der

klinisch führenden Seite zeigten sich bei $43,7 \pm 7$ mmHg (A. dorsalis pedis) und $48,4 \pm 8,2$ mmHg (A. tibialis posterior) signifikant erniedrigt im Vergleich zur Gegenseite $94,7 \pm 14,8$ mmHg (A. dors. ped.) und $94,5 \pm 8,5$ mmHg (A. tib. post.) ($p=0,004$ A.dors. ped.; $p=0,0004$ A.tib. post.) (Abb.2).

Abbildung 14: Dopplerverschlussdrücke vor Therapie und an Tag 7



3.3 Statische Messungen:

Zur Beurteilung der Veränderung der Mikrozirkulation wurde in erster Linie die Sauerstoffsättigung (SO₂) als stabilster und aussagekräftigster Parameter herangezogen.

Bei statischen Messungen zeigte die Betrachtung der Ergebnisse aller Patienten und aller Messpunkte im Mittel keine signifikanten Veränderungen aller Parameter (SO₂, Flow, rHb) zwischen der Ausgangsmessung vor Therapie (Baseline) und den Messungen im Verlauf an Tag 1, 3, 5, 7 und nach 6 Wochen ($p > 0,5$).

Abbildung 15: Statische Messungen im Mittel beider Extremitäten und aller Messpunkte (MW \pm SEM)

	Baseline	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7	6 Wochen
SO₂ [%]	56.8 \pm 2.2	56.7 \pm 1.7	58.7 \pm 1.4	58.7 \pm 1.6	57.4 \pm 1,7	55.2 \pm 1.5
Flow (AU)	72.5 \pm 8.7	70.4 \pm 8.3	81.7 \pm 11.2	70.0 \pm 8.2	72.5 \pm 8.9	47.3 \pm 7.9
rHb [AU]	58.2 \pm 1.1	57.4 \pm 1.1	57.9 \pm 1.0	58.2 \pm 1.0	56.0 \pm 1.0	61.8 \pm 1.1

3.4 Responder-Gruppe

Daher wurden die Messdaten der beiden Beine der Patienten in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe beinhaltet die Beine mit der klinisch führenden Symptomatik jedes Patienten (klinisch führende Extremität) und die zweite Gruppe das jeweilige andere Bein mit der klinisch schwächeren Symptomatik (kontralaterale Extremität). Das Bein mit der führenden Klinik zeigte meist auch bei der Untersuchung mit O2C, zumindest in der Baseline-Messung, eine geringere Gewebssättigung als das andere Bein. Die Baseline-Messung ergab für die verschiedenen Seiten folgende Werte: SO₂ 52,2% ± 3,89 SEM symptomatisch vs. 60,7±2,5% asymptomatisch (p<0,05). An Tag 7 betrug die Sättigung im Gewebe 56±2,85% auf der symptomatischen Seite und 58,3±2% auf der asymptomatischen Seite. Eine signifikante Zunahme der Gewebesättigung im Verlauf der Therapie war nicht zu erkennen. (Abb. 14)

Der Gewebefluss (Flow) zeigt zwischen den beiden Extremitäten und im Verlauf über sieben Tage bzw. 6 Wochen keine signifikanten Unterschiede. (Abb. 15)

Die Werte des rHb zeigten sich auf beiden Seiten konstant und ohne signifikante Unterschiede, was für die Validität der Messungen spricht. (Abb. 16).

Wenn man für den Parameter der Gewebesättigung die einzelnen Messpunkte für sich betrachtete zeigte sich eine Tendenz der Gewebesättigung auf der klinisch führenden Seite am Messpunkt M1 (Digitus I, plantar) (Baseline: 47,3±5,1% vs. Tag5: 55,7±3,5%; p=0,07).

Die größte Veränderung zwischen den einzelnen Messpunkten zeigte sich auf der klinisch führenden Seite bei der Baselinemessung zwischen M1 ($47,3 \pm 5,1\%$) und M3 ($55,8 \pm 3,6\%$) ohne Signifikanz ($p=0,2$).

Der deutlichste Unterschied zwischen symptomatischer und asymptomatischer Extremität war bei M1 Baselinemessung (klinisch führende Extremität: $47,5 \pm 5,1\%$ vs. Kontralaterale Extremität: $62,9 \pm 2,5\%$; $p=0,01$).

Alle anderen Messpunkte erbrachten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Extremitätengruppen.

Abbildung 16: Messung SO2 klinisch führende Seite vs. kontralaterale Seite

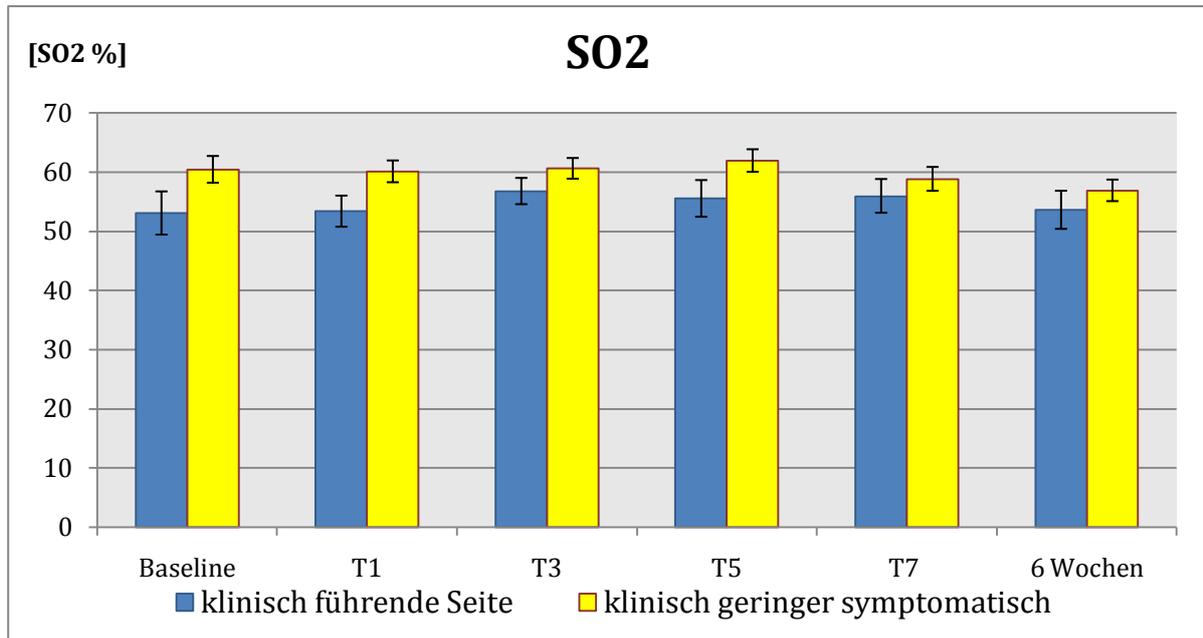


Abbildung 17: Messung Flow klinisch führende vs. kontralaterale Seite

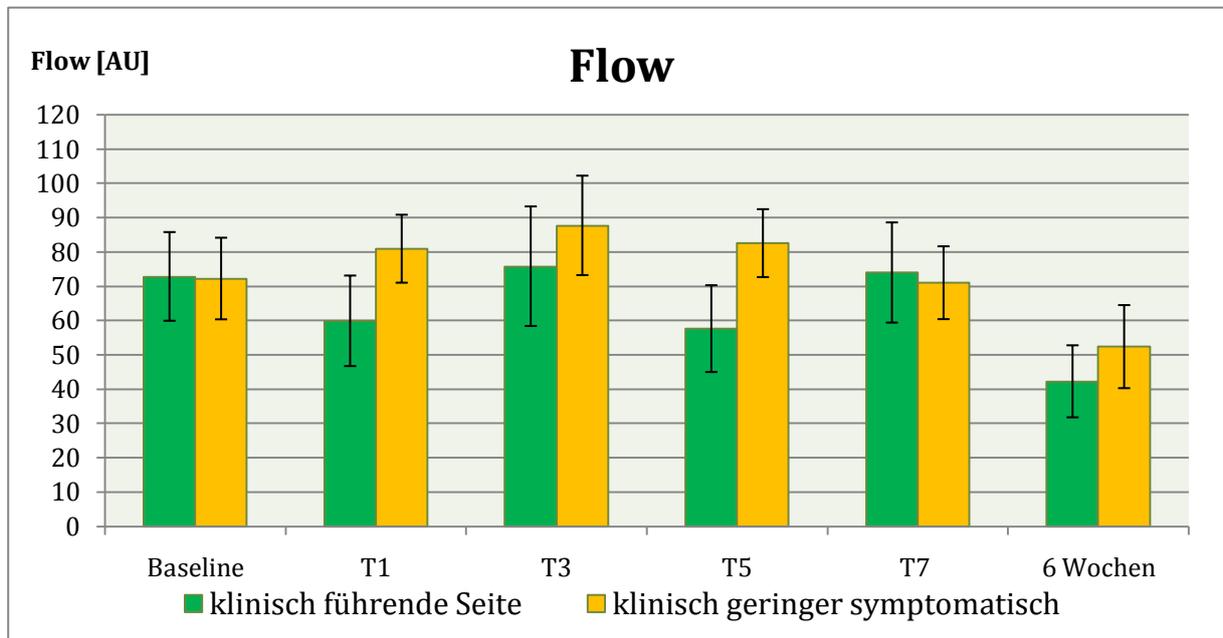
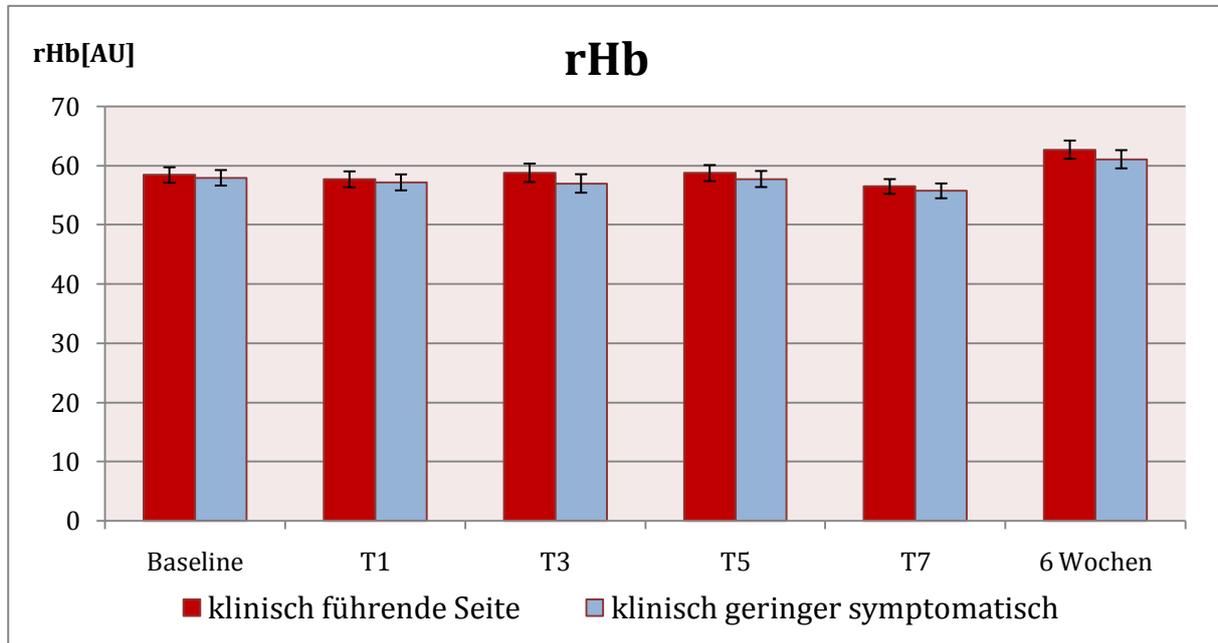


Abbildung 18: Messung rHb klinische führende vs. kontralaterale Seite



Zur Evaluation einer Response zur Prostavasintherapie in puncto Mikrozirkulation wurden die Patienten in Responder und Non-Responder eingeteilt.

So war bei einigen Patienten auf der symptomatischen Seite eine Veränderung der Sauerstoffsättigung über die einzelnen Messzeitpunkte auffällig. Es wurden alle Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe war definiert über den Anstieg der Gewebssättigung auf der symptomatischen Seite zwischen Baseline und Tag 7 um mindestens 10% oder mehr vom Ausgangswert (mikrozirkulatorische Responder). Alle anderen, die einen geringeren oder keinen Anstieg der Sauerstoffsättigung zeigten, wurden in die andere Gruppe eingeteilt (mikrozirkulatorische Non-Responder).

Die Responder-Gruppe bestand aus 9 von 20 Patienten mit einem signifikanten mittleren SO₂-Anstieg von 40,7% ± 5,1 SEM Baseline auf bereits an Tag 3 der Therapie 53,1±3,4 (p=0,004) und auf 53,6% ± 4,2 SEM (p=0,003) an Tag 7. Auf der asymptomatischen Seite war ein ebenfalls signifikanter Anstieg von 54,2% ± 3,6 SEM Baseline auf 60,0% ± 2,3 SEM (p=0,03) an Tag 3 zu verzeichnen.

Nach 6 Wochen (52,9%±3,2) zeigte sich zwar noch eine tendenziell erhöhte Gewebesättigung im Vergleich zur Baselinemessung (40,7%±5,1) aber ohne wirkliche statistische Signifikanz (p=0,08).

Entsprechend gehörten zur Non-Responder-Gruppe 11 von 20 Patienten, bei denen keine Verbesserung der Mikrozirkulation im Verlauf festgestellt werden konnte. Auf der symptomatischen Seite war die Gewebssättigung bei 63,2% ± 2,51 SEM Baseline vs. 58% ± 3,97 SEM an Tag 7 und auf der asymptomatischen Seite 65,6% ± 1,85 SEM Baseline vs. 58,6% ± 3,1 SEM Tag 7.

Auffällig war, dass sich an beiden Extremitäten zwischen Responder und Non-Respondergruppe ein signifikanter Unterschied in der Ausgangssättigung vor Therapie zeigte.

Die Ausgangssättigung war bei Respondern vermindert gegenüber den Non-Respondern.

Abbildung 19: Gewebesättigung Respondergruppe: klinisch führende vs. kontralaterale Extremität

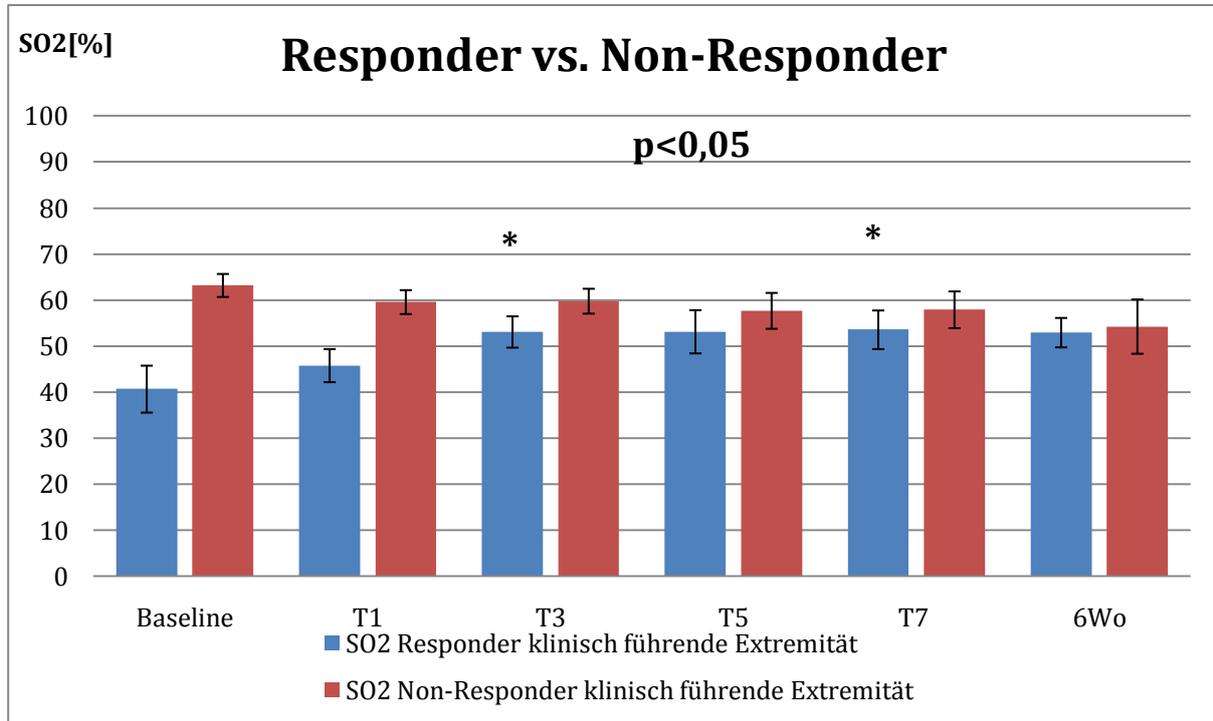
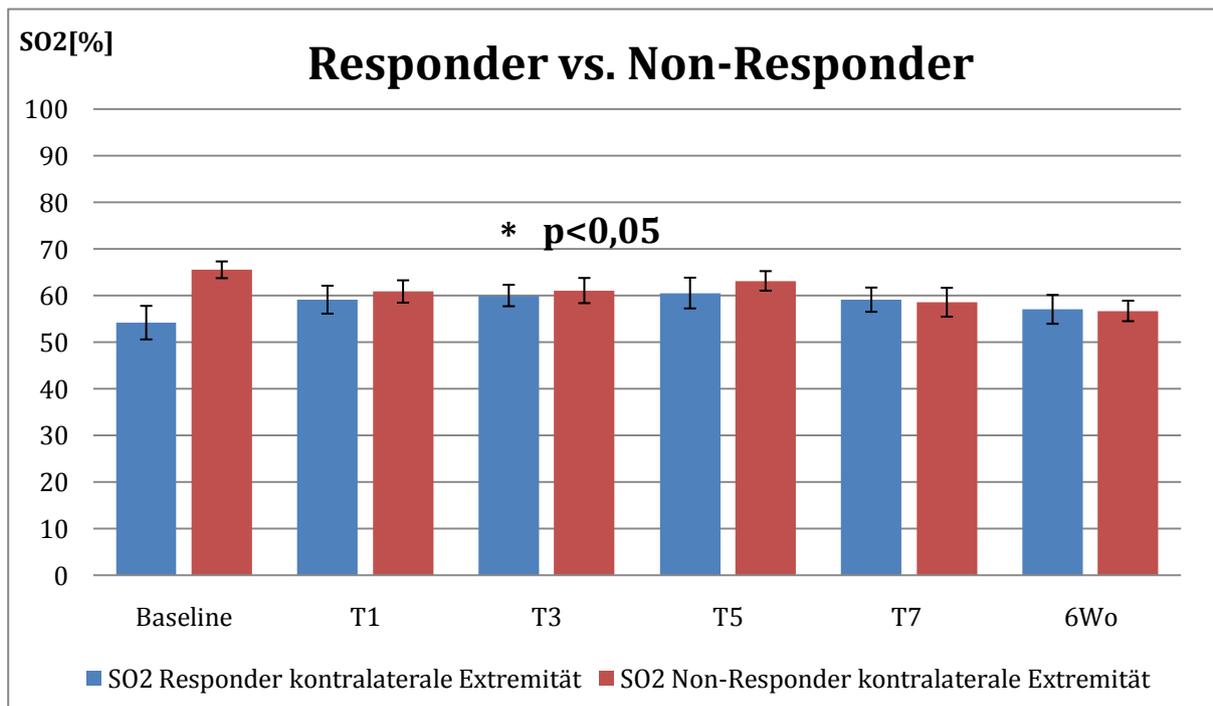


Abbildung 20: Gewebesättigung Non-Responder: klinisch führende vs. kontralaterale Extremität



Bei der Betrachtung der einzelnen Messpunkte in der dieser Gruppierung zeigte sich wiederum eine deutliche Zunahme der Gewebesättigung in der Respondergruppe auf der klinisch führenden Extremität am Messpunkt 1 (Baseline: $28,2\% \pm 6,7$ vs. Tag5: $51,3\% \pm 4,9$; $p = 0,01$).

Die größte Differenz zwischen klinisch führender und kontralateraler Seite war ebenfalls für M1 bei der Baselinemessung zu verzeichnen (Klinisch führende Extremität: $28,2\% \pm 6,7$ vs. kontralaterale Seite $56,9\% \pm 4,4$; $p=0,002$).

3.5 Klinische Korrelation:

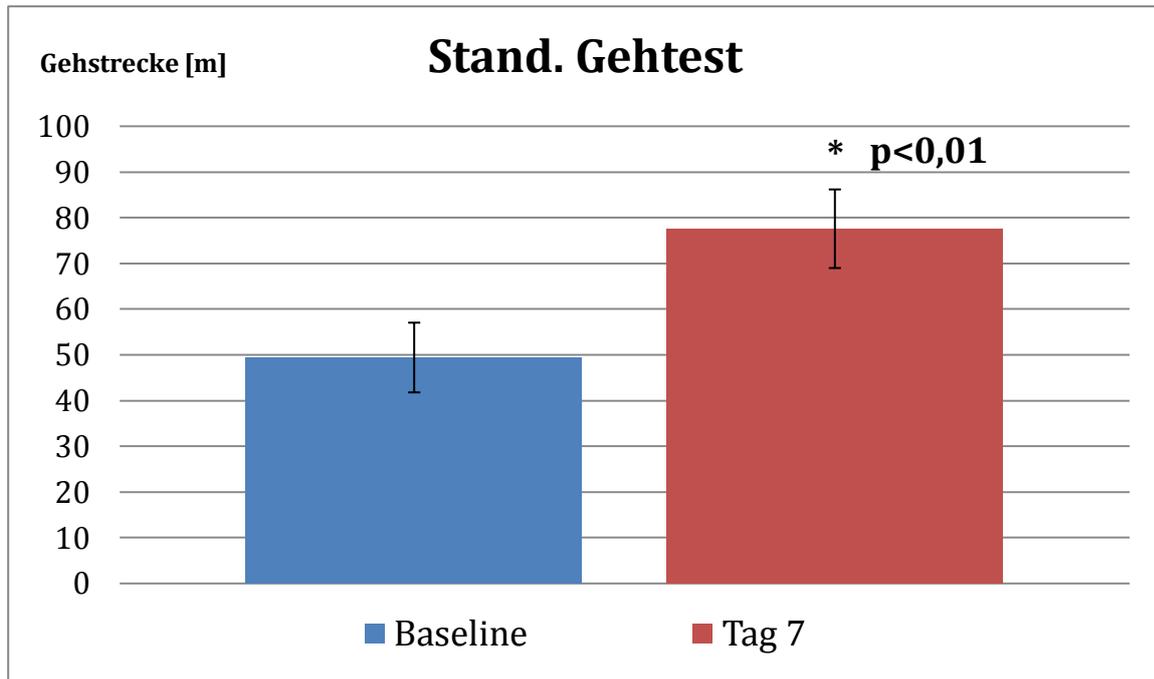
Wie zu Beginn des Ergebnisteils bereits gezeigt, zeigten sich in der Messung der Dopplerverschlussdrucke unter PGE1-Therapie keine Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Eine Veränderung, der durch O2C detektierten Messwerte konnte in den statischen Messungen nur bei 9 von 20 Patienten beobachtet werden.

Dennoch war bei allen Patienten eine subjektive Verbesserung unter Therapie zu verzeichnen. Die Patienten berichteten über „Kribbeln“ der Zehen, wärmere Füße und subjektive Zunahme der Gehstrecke.

Im standardisierten Gehstest (2,5km/h; 12% Steigung) auf dem Laufband zeigte sich eine signifikante Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke im Gesamtkollektiv ($p=0,0001$).

Abbildung 21: Standardisierter Gehstest: Baseline vs. Tag7



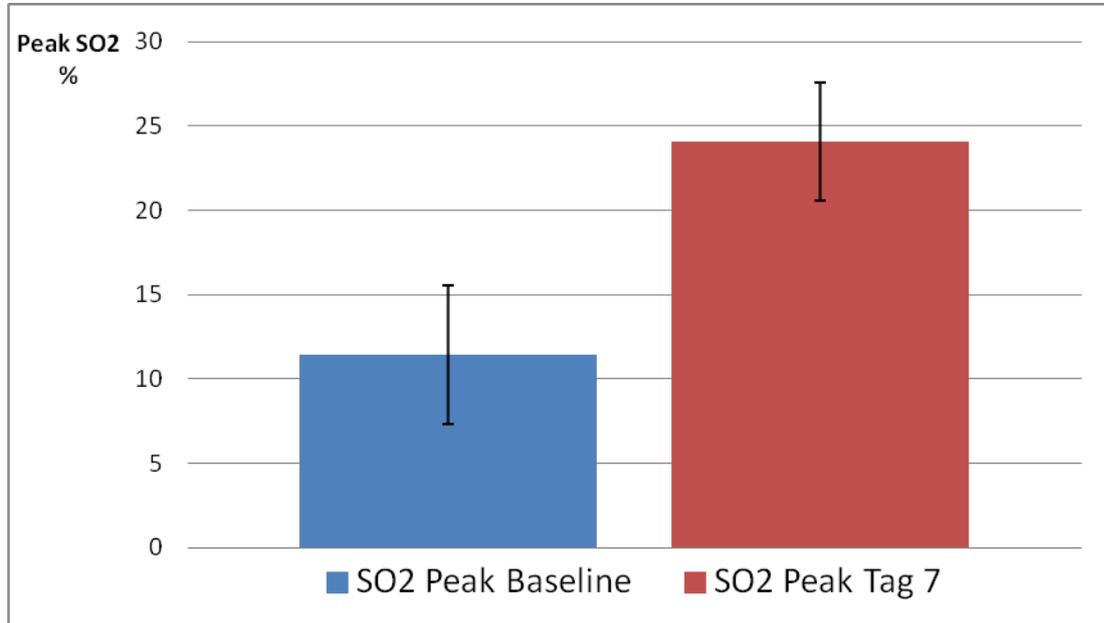
3.6 Funktionelle Messungen:

Die Messung der Mikrozirkulation bei Beinhochlagerung, bei einer Höhe des Schaumstoffkeils von 30 cm, zeigte keine Unterschiede zur Messung bei flacher Beinlagerung.

Die Messungen des maximalen SO_2 -Wertes im Gewebe bei Reperfusion nach Ischämie zeigten, bei Betrachtung der klinisch führenden Seite aller Patienten einen signifikanten Anstieg der Sättigungsspitze (SO_2 -Peak) von $11,4\% \pm 4,1$ vor Therapie auf $24,1\% \pm 3,5$ an Tag 7 ($p=0,01$). Bereits an Tag 5 zeigte sich ein tendenzieller Anstieg auf $22\% \pm 3,9$, der allerdings statistisch nicht signifikant ist ($p=0,08$).

In den Messungen nach 6 Wochen war in der Respondergruppe wieder ein Rückgang des SO₂-Peaks auf 15%±6,8 zu beobachten.

Abbildung 22: Max. Anstieg Gewebesättigung nach Ischämie: Baseline vs. Tag7



Als Sättigungsspitze (SO₂-Peak) wurde die prozentuale Zunahme des maximalen SO₂-Wertes nach Ischämie im Vergleich zum Ausgangswert vor Ischämie definiert.

Somit zeigte sich in der funktionellen Messung mittels Ischämie-Reperfusion eine gute Korrelation mit dem klinischen Ansprechen der Patienten auf die PGE₁-Therapie, sowie der signifikanten Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke im standardisierten Gehstest.

3.7 Veränderung der Mikrozirkulation bei AVK und Diabetes mellitus

Wie bereits in den Patientencharakteristika gezeigt waren n=8/20 Studienteilnehmer Diabetiker.

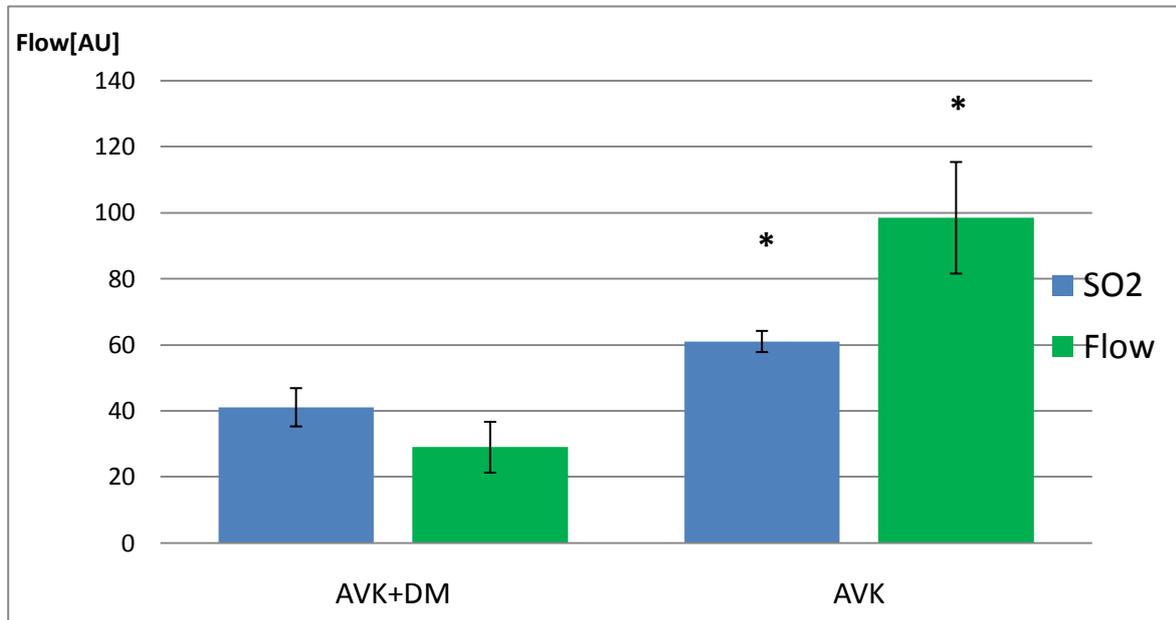
Bei Betrachtung der Messdaten zeigten sich nun Unterschiede bei der Gewebesättigung (SO₂) und dem Hautblutfluss (Flow) zwischen Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit mit zusätzlich Diabetes mellitus und Patienten mit AVK ohne Diabetes mellitus.

Bereits auf der klinisch weniger symptomatischen Extremität war der SO₂-Wert in den statischen Messungen bei Patienten mit Diabetes auf 53,4±4% im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes 65,1±1,7% (p=0,007) signifikant erniedrigt. Auf der klinisch führenden Seite zeigte sich ein signifikanter Unterschied von 41,1%±5,8 (AVK mit Diabetes) zu 61±3,2% (p=0,004) (AVK ohne Diabetes).

Der Hautblutfluss (Flow) zeigte sich ebenfalls bereits auf der klinisch weniger symptomatischen Extremität signifikant erniedrigt (AVK ohne Diabetes 93,2[AU]±16,4 vs. AVK mit Diabetes 40,7[AU]±9,6; p=0,026).

Auf der klinisch führenden Seite war der Hautblutfluss bei Patienten mit Diabetes auf 29[AU]±7,7 gegenüber 98,5[AU]±16,7 bei Patienten ohne Diabetes erniedrigt (p=0,005).

Abbildung 23: Gewebesättigung und Hautblutfluss klinisch führende Extremität bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit (AVK) mit Diabetes (DM) vs. ohne Diabetes (* $p < 0,05$)



In der funktionellen Messung bei Ischämie-Reperfusion zeigte sich hingegen der Peak-SO₂ bei den Diabetikern nicht erniedrigt (44%±40 Diabetiker vs. 18%±4 bei Nicht-Diabetikern; $p=0,12$).

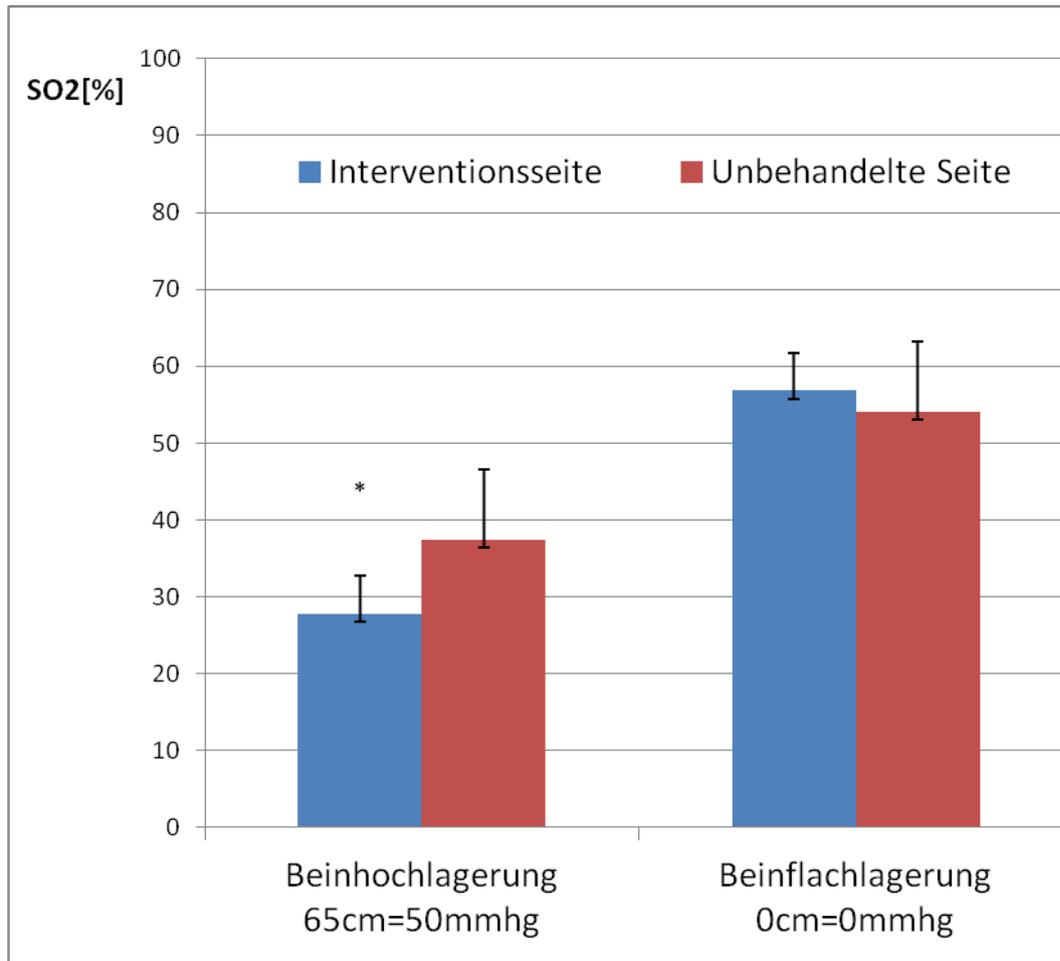
3.8 Perkutane chemische Sympathektomie:

Bei einem Patientenkollektiv von n=8 Patienten erfolgten die Messungen mittels O₂C in gleicher Weise bei der Behandlungsgruppe mit Prostavasin.

Die statischen Messungen der Gewebesättigung und Gewebefluss zeigten keine Unterschiede zwischen klinisch führender und asymptomatischer Extremität ($p > 0,05$). Im Verlauf der Messungen konnte weder nach Probedenervation, noch nach endgültiger CS signifikante Veränderungen beobachtet werden.

Nach Hochlagerung zeigte sich ein signifikanter Abfall der Sauerstoffgewebssättigung beider Extremitäten (Asymptomatisch: Hochlagerung $37,4 \pm 9,5\%$ vs. $54,0 \pm 8,5$ Baseline, $p < 0,05$) (Symptomatisch: $27,8 \pm 11,5\%$ vs. $56,8 \pm 4,9\%$; $p < 0,01$).

Abbildung 24: Ratschowsche Lagerung: Klinisch führende Extremität vs. kontralaterale Extremität (* $p < 0,01$)



7/8 Patienten zeigten nach Probedenerverierung eine klinische Besserung, weshalb die Sympathektomie folgte. Im Verlauf der Messungen konnte bei Auswertung der statischen Messungen weder nach Probedenervation, noch nach endgültiger CS signifikante Veränderungen beobachtet werden.

Bei Beinhochlagerung konnte ebenfalls im Verlauf keine signifikante Veränderung der Gewebesättigung und des Gewebeflusses beobachtet werden.

Bei Betrachtung des Messpunkts M2 (Digitus V) war nach der Probedenervierung bei Hochlagerung ein signifikanter Anstieg der SO₂ zu verzeichnen ($27,6 \pm 9,8\%$ vs. $20,0 \pm 10,0\%$ Baseline, $p < 0,05$), während sich auf der asymptomatischen Seite keine Veränderung zeigte ($32,7 \pm 8,8\%$ vs. $34,1 \pm 8,6$). Der Flow an diesem Messpunkt war nach CS bei Hochlagerung insgesamt um das Dreifache (153 ± 112 AU vs. 45 ± 15 AU) verbessert, allerdings aufgrund einer massiven Flusserhöhung bei einigen wenigen Patienten nicht statistisch signifikant ($p = 0,3$).

Bei funktioneller Messung mittels Ischämie Reperfusion zeigte sich nach Probedenervation und endgültiger Sympathikolyse ein tendenzieller Anstieg des SO₂-Peaks ohne statistische Signifikanz ($0,55\% \pm 5$ vor Bhandlung auf $10\% \pm 5$ nach Probedenervation ($p = 0,2$) und $5\% \pm 5$ nach endgültiger Sympathektomie ($p = 0,5$).

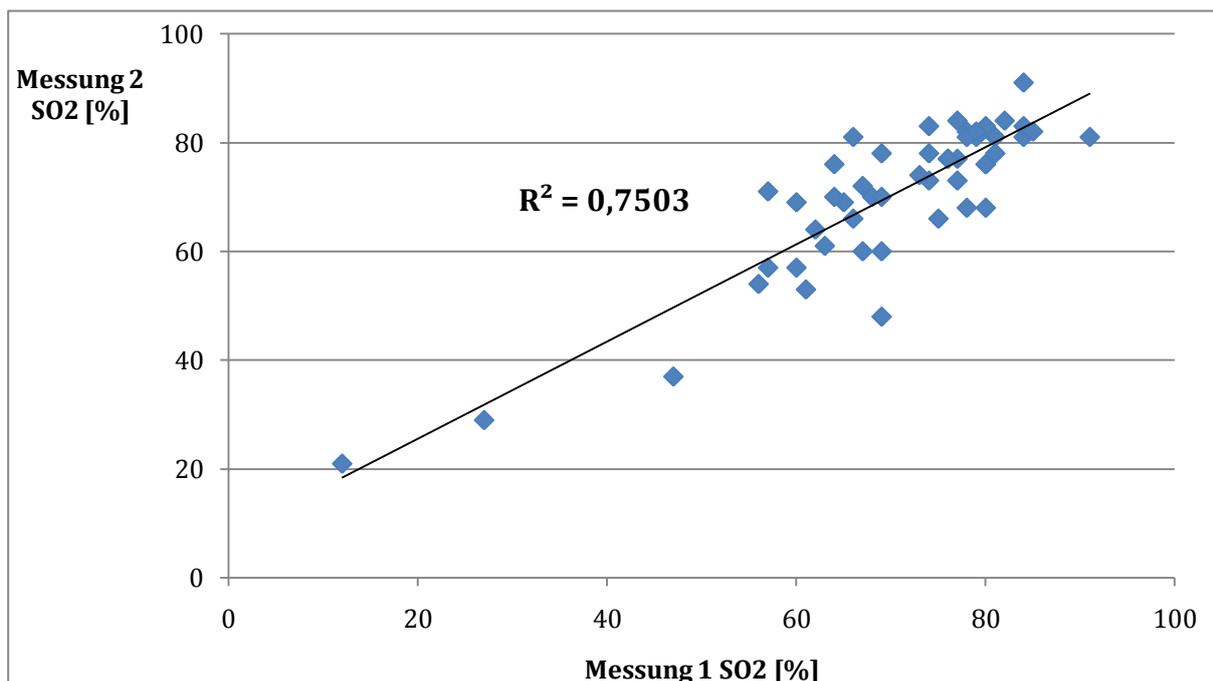
Auf der kontralateralen, unbehandelten Seite waren keine Veränderungen des SO₂-Peaks zu erkennen.

3.9 Kontrollgruppe:

Wiederholte Messungen bei Kontrollpatienten mit pAVK im Abstand von 30 Minuten bei identischen Bedingungen, zeigten eine hohe Korrelation für die verschiedenen O2C-Parameter. Zur Quantifizierung wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Bland-Altman).

Abb. 7 zeigt einen R²-Wert von 0,75 für die Sauerstoffsättigung, was eine hohe Reproduzierbarkeit widerspiegelt (p<0,0001; Spearman rank Test)

Abbildung 25: Kontrollgruppe: Korrelation SO₂ (p < 0,0001)



Die Korrelation der rHb-Werte war etwas schwächer, verglichen mit der Sauerstoffsättigung. Dennoch konnte auch für diesen Parameter eine signifikante Korrelation beobachtet werden (Abb. 24).

Wiederholte Flussmessungen in der Kontrollgruppe ergaben einen ähnlich hohe Korrelation für die Flow-Werte wie bei den SO₂-Messungen (Abb. 25).

Abbildung 26: Kontrollgruppe: Korrelation rHb

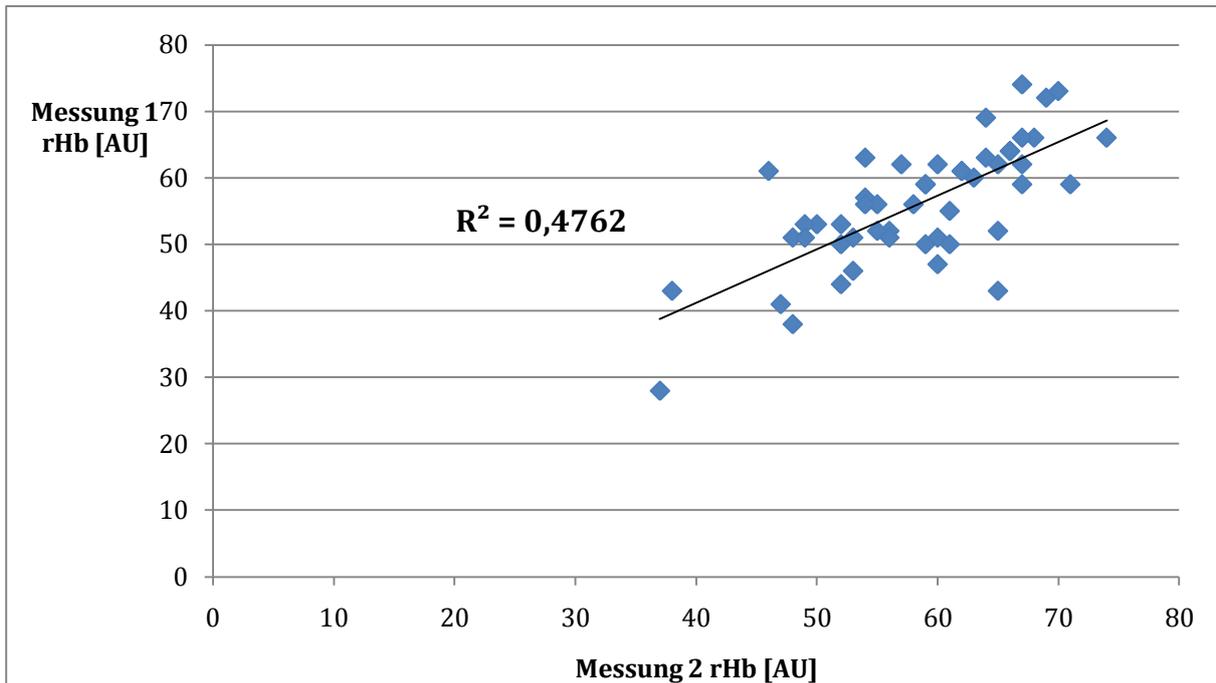
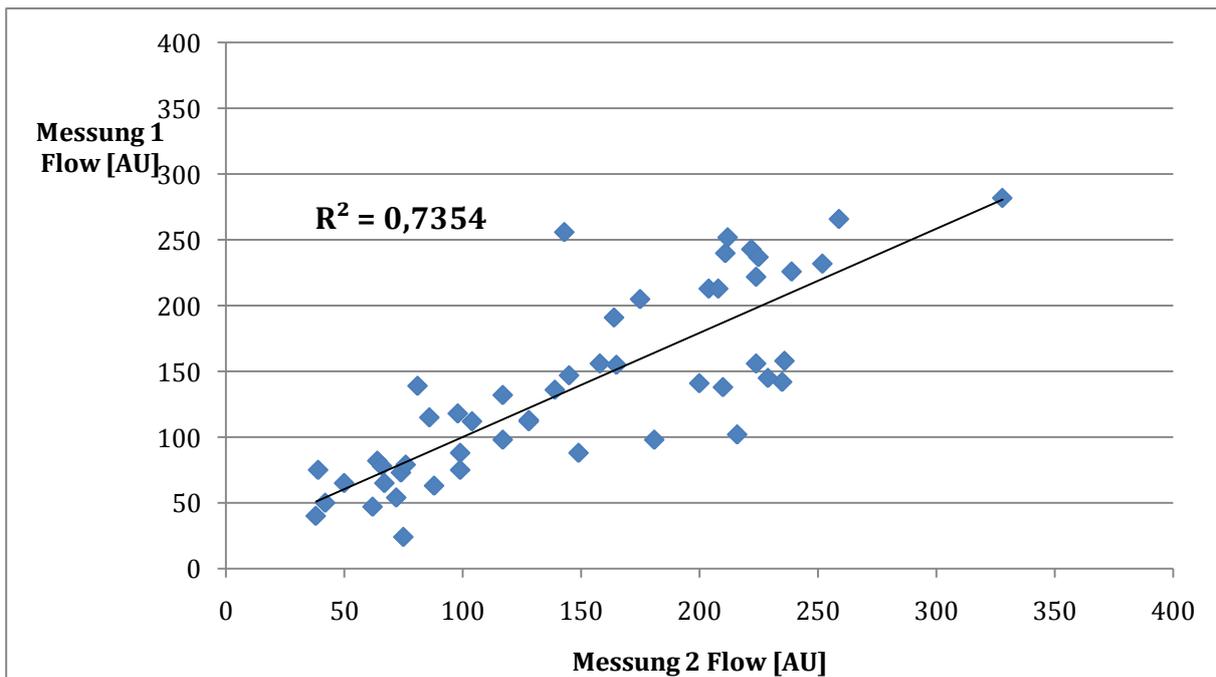


Abbildung 27: Kontrollgruppe: Korrelation Flow



4 Diskussion:

In Deutschland sind ca. 4,5 Millionen Menschen von der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) betroffen. Die Kosten für die Behandlung abhängig vom Stadium der Erkrankung und der Verlust an Lebensqualität der Betroffenen sind immens.[[24](#), [25](#)]

Daher hat die Diagnostik und Therapie der Erkrankung einen großen Stellenwert in der Gefäßmedizin.

Klinische Untersuchungen wie die Bestimmung des ABI sowie apparative Untersuchungen mittels Ultraschall (FKDS), DSA, CTA und MRA stellen bereits sehr gut etablierte Standards zur Bestimmung der makrozirkulatorischen Perfusion dar.

Zur Bestimmung der Perfusion im Zielgebiet (Gewebe) gibt es bisher als etabliertes Verfahren nur die tcpO₂-Messung.

In dieser Studie erfolgte die Messung der Mikrozirkulation und der Veränderung unter Medikamentengabe (PGE₁) und funktionellen Tests (Beinhochlagerung, Ischämie-Reperfusion). Hierzu wurde O₂C (O₂C, LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland) verwendet. Dieses Gerät detektiert nicht invasiv die Mikrozirkulation im Gewebe unter Verwendung der erstmaligen Kombination von Laser-Doppler-Flow-Metrie und Weißlichtspektrometrie.

Wie in zahlreichen Studien bereits beschrieben zeigte auch das Patientenkollektiv in dieser Studie klinisch ein deutliches Ansprechen auf die intravenöse PGE₁-Therapie.

Das subjektive Empfinden der Patienten bezüglich einer Reduktion von Beschwerden wie Schmerzempfinden in Ruhe und späteres Auftreten

des Ischämieschmerzes unter Belastung konnte im standardisierten Gehstest objektiviert und belegt werden.

In einigen Studien aus den USA, die hauptsächlich mit der oralen Applikationsform (Beraprost) durchgeführt wurden, ließ sich allerdings kein positiver Effekt der Therapie nachweisen. [50, 51]

In den TASC II-Leitlinien gibt es daher keine klare Empfehlung zur Behandlung mit Prostaglandin, allerdings auch keine Empfehlung dagegen.[31]

Eine Veränderung der Dopplerverschlussdrucke unter Alprostadil konnte nicht beobachtet werden. Die Dopplerverschlussdrucke zeigten sich an Tag 7 der Therapie nicht signifikant verändert im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie. Dies war auch nicht zu erwarten.

Der mittlere arterielle Druck zeigte sich im Verlauf ebenfalls konstant.

Daher ist wie in verschiedenen Studien beschrieben von einer Beeinflussung der Mikrozirkulation, als Korrelation zur klinischen Verbesserung durch die Prostaglandingabe auszugehen.

4.1 Diskussion der verwendeten Methoden

Die mögliche Quantifizierung dieser Veränderungen in der Mikroperfusion erfolgte durch Messungen mit O₂C.

Die Evaluation der Mikrozirkulation stellt sich schwierig dar und alle aktuell verfügbaren Methoden haben deutliche Einschränkungen.

Die unter 1.4.2. beschriebenen Verfahren zur Evaluation der makrozirkulatorischen Perfusion können zwar Gefäßveränderungen (Stenosen, Verschlüsse etc.) exakt detektieren, lassen jedoch möglicherweise keine valide Aussage über die tatsächliche Gewebsperfusion zu.

Als bisher bestes Diagnostikum der Mikrozirkulation steht die T_{cp}O₂-Messung zur Verfügung um die Gewebesättigung zu messen und mögliche Aussagen über die Veränderung der Mikroperfusion zu treffen.

[\[58\]](#)

Allerdings weist die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks einige Nachteile auf. Zum einen ist es eine technisch und zeitlich aufwendige Maßnahme.

Die Messung der peripheren Perfusion ist qualitativ und nicht quantitativ.

Ein weiterer Nachteil ist die notwendige Erwärmung der Haut zur Messung des T_{cp}O₂. Dies führt zu Veränderung des Hautwiderstands und Abschwächung von Reflexmechanismen.[\[67\]](#)

Außerdem wird bei der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung nur der physikalisch gelöste Sauerstoff gemessen, was nur 1-2% des gesamten Sauerstoffs im Blut ausmacht. Um eine sinnvolle Aussage über den tatsächlichen Sauerstoffverbrauch zu machen, sollte der hämoglobingebundene Sauerstoff detektiert werden.

Ca. 75% des Blutvolumens der Mikrozirkulation befinden sich im venösen System. O₂C misst aufgrund der Eindringtiefe von 2-6mm hauptsächlich die kapillär-venöse Sauerstoffsättigung. Im Gegensatz zur arteriellen zeigt die kapillär-venöse Sättigung das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch an.[\[1\]](#)

Die T_{cp}O₂ Messung bietet somit nicht die Möglichkeit der Charakterisierung der Mikrozirkulation bei z.B. wiederholten funktionellen Messungen.

Die Messungen mit O₂C zeigten sich als einfach und vergleichsweise schnelle Methode zur Messung der Mikrozirkulation. Es werden simultan vier Parameter gemessen. Neben der Gewebesättigung wird der Gewebeblutfluss, sowie der relative Hämoglobinwert und Blutflussgeschwindigkeit erfasst.

Zur Standardisierung der Messungen wurde ein Messprotokoll erstellt, welches die gleiche Reihenfolge und Ablauf bei allen Messungen garantierte.

Zur Validität und Reliabilität der Messungen mit O₂C wurden in dieser Arbeit wiederholte Messungen bei Patienten mit pAVK ohne medikamentöse Therapie durchgeführt. Dabei zeigte sich eine sehr gute Korrelation der repetitiv durchgeführten Messungen für alle Parameter.

Die Reliabilität und Validität der von O₂C produzierten Messdaten wurden bereits auch schon in anderen Studien belegt.[\[8, 9\]](#)

Die Gewebesättigung SO₂ [%] schien in unseren Händen der stabilste aller mikrozirkulatorischen Parameter zu sein und wurde daher primär als quantitatives Äquivalent der Mikrozirkulation herangezogen.

Der Gewebefluss Flow [AU] ist für die Bestimmung der Mikroperfusion ebenfalls ein wichtiger Parameter, weist aber eine geringere Stabilität auf. Bei tiefer Inspiration oder Expiration zeigen sich atemmodulierte Schwankungen in der Flussmessung. Bei minimalsten Bewegungen

oder Muskelzuckungen des Patienten wirkt sich das ebenfalls umgehend auf die Flusskurve aus. Bei der Auswertung der Daten wurde daher immer der bei 6mm gemessene Flow herangezogen, da dieser stabilere Werte aufwies.

Die Bestimmung des relativen Hämoglobinwertes rHb [AU] zeigte sich im Verlauf der Messungen sehr konstant und ließ daher nur wenige Rückschlüsse auf Veränderungen der Mikrozirkulation zu. Dieser Parameter eignet sich gut für den Untersucher um die Validität der Messungen während der Untersuchung zu überprüfen.

Da die Blutverteilung in den mikrovaskulären Gefäßen 85% venolär-kapillär und nur 15% arteriolär ist stellt der rHb ein sehr präzises Maß für die Füllung der Venolen mit Blut dar.[68]

Der zulässige Bereich des Roh-Spektrums ist durch Linien definiert. Befindet sich das abgebildete Roh-Spektrum in dem markierten Bereich ist die Messung valide.[1]

Bei Betrachtung der gesamten Messdaten aller Patienten im Mittel bei statischen Messungen zeigte sich im Verlauf keine Veränderung der Mikrozirkulation.

Allein bei Betrachtung der Ausgangswerte vor Therapiebeginn im Vergleich der Gruppe der Diabetiker zur Gruppe der Nicht-Diabetiker zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gewebesättigung und Gewebeblutfluss zu Gunsten der Nicht-Diabetikergruppe. Eine signifikant reduzierte Mikroperfusion bei Diabetikern wurde in der Literatur ebenfalls bereits beschrieben.[69-71]

Zur weiteren Evaluation der Mikrozirkulation wurden funktionelle Tests durchgeführt. Dazu erfolgte eine Beinhochlagerung mittels Schaumstoffkissen, mit 30cm Höhe bei der Prostavasinstudie und 65cm bei der Sympathikolysestudie. Außerdem wurde im Sinne eines Provokationstests zur Entstehung einer reaktiven Hyperämie eine zwei

Minuten lange Ischämie mittels Blutdruckmanschette in den Extremitäten erzeugt. Die Dauer der Ischämie von nur zwei Minuten, welche auf Grund der Schmerzbelastung der Patienten bewusst so gewählt wurde, ist kritisch zu betrachten. Nach aktueller Studienlage hat die Dauer der Ischämie Einfluss auf die entstehende reaktive Hyperämie. Bei einer Ischämiezeit von 3 Minuten steigt die Qualität der Messergebnisse signifikant.[\[72\]](#)

Die Messungen bei Beinhochlagerung in der Prostavasinstudie erbrachten keinen Unterschied im Vergleich zur flachen Beinlagerung. Da die Höhe des Schaumstoffkeils in der Prostavasingruppe nur 30 cm betrug, ist davon auszugehen, dass diese Höhe zu gering gewählt war. Daher ist bei einer Hochlagerung von 30 cm auch bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit nicht von einer Veränderung der Hämodynamik auszugehen.

Bei dem Patientenkollektiv im Rahmen der perkutanen chemischen Sympathektomie wurde zur Hochlagerung eine Höhe von 65cm (50mmHg) gewählt. Hier war eine Beeinflussung der Hämodynamik zu erkennen.

Nach getrennter Auswertung der Extremitäten und Einteilung des Kollektivs in einer Respondergruppe und Nicht-Respondergruppe zeigte sich in der Respondergruppe auf der klinisch führenden Extremität eine signifikante Zunahme der Gewebesättigung.

Allerdings ist zu erwähnen, dass 8/9 Patienten der Respondergruppe Diabetiker sind. Möglicherweise ist durch die gestörte sympathikusgesteuerte Vasomotorik bei diabetischer Polyneuropathie mit dauerhafter Weitstellung der Kapillargefäße eine Detektion der Zunahme der Mikrozirkulation erleichtert.

Außerdem war bei der Respondergruppe auf der klinisch führenden Extremität ein deutlich verminderter Ausgangswert im Vergleich zur

anderen Seite zu verzeichnen. Möglicherweise ist unter statischen Bedingungen eine Erhöhung der Ruhegewebesättigung und des Ruhegewebeflusses über einen bestimmten Wert hinaus nicht zu erzielen.

Prädiktive Werte oder Normwerte gibt es bislang bei der O2C-Messung nicht. Möglicherweise ist die Festlegung von solchen Normwerten in großen Messreihen an jeweils größeren homogenen Patientenkollektiven sinnvoll.

Die Korrelation zwischen klinischem Ansprechen und quantitativer Messung der Mikrozirkulation mit O2C zeigte sich auch nach getrennter Auswertung der einzelnen beschriebenen Gruppen weiterhin mangelhaft. Daher ist möglicherweise davon auszugehen, dass die statischen Messungen in Ruhe möglicherweise weniger geeignet sind um die Veränderung der Mikrozirkulation adäquat zu quantifizieren.

Wie im Messprotokoll festgelegt wurden zur weiteren Evaluation der Mikrozirkulation funktionelle Messungen durchgeführt.

Bei Betrachtung der Messwerte zeigte sich im Verlauf eine signifikante Zunahme des SO₂-Peaks. Das bedeutet die prozentuale Differenz zwischen Gewebesättigung vor provozierter Ischämie und Gewebesättigung nach Ischämie hatte und Prostaglandintherapie deutlich zugenommen.

Diese messbare Veränderung der Mikrozirkulation korrelierte sehr gut mit dem klinischen Ansprechen und der Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke im standardisierten Gehstest.

Bei Reperfusion nach Ischämie kommt es in der ersten Phase der Reperfusion zur abnormen Gefäßpermeabilität und maximalen Vasodilatation der kleinen Gefäße. Dies spiegelt die maximale endotheliale Integrität wieder. Da dieser Vorgang nicht vom vegetativen Nervensystem beeinflusst wird ist dieser Provokationstest

möglicherweise deutlich besser geeignet um die Mikroperfusion zu quantifizieren.

Die Quantifizierung der Mikrozirkulation mit O2C im Rahmen der Sympathikolyse zeigte in den statischen Messungen bei kleinem Patientenkollektiv (n=8) im Mittel keinen Unterschied.

In der funktionellen Messung mittels Provokationstest durch Ischämie und anschließender Reperfusion zeigte sich zwar eine tendentielle Zunahme des SO₂-Peaks, jedoch ohne statistische Signifikanz.

In einem weiteren funktionellen Test, der Ratschowschen Lagerungsprobe, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Gewebesättigung und des Gewebeflusses lediglich an Messpunkt 2 an der klinisch führenden Extremität.

Allerdings zeigte sich unter 65cm Beinhochlagerung bei Betrachtung aller Messpunkte ein signifikanter Unterschied der Gewebesättigung zwischen klinisch führender Extremität und der kontralateralen Extremität.

Dieser Unterschied war bei flacher Beinlagerung nicht zu verzeichnen.

O2C konnte dementsprechend eindeutig zwischen dem klinisch führenden Bein und der Gegenseite diskriminieren.

Es zeigte sich aber auch hier, dass funktionelle Messungen wie Ratschowsche Lagerungsprobe und Ischämie-Reperfusion-Provokationstest möglicherweise besser geeignet sind um Veränderungen in der Mikrozirkulation mit O2C zu bestimmen.

Bei Betrachtung der einzelnen Messpunkte zeigten sich die Werte im Vergleich untereinander relativ stabil und vergleichbar.

Allerdings konnte gezeigt werden, dass sich im Bereich der Zehen an den Messpunkten M1 und M2 Veränderungen der Mikrozirkulation am deutlichsten ablesen ließen. Möglicherweise sind diese Stellen zur Detektion der Mikrozirkulation am besten geeignet.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte die Veränderung der Mikrozirkulation mittels O2C an Patienten mit pAVK untersucht werden.

Die Messungen wurden vor, während und nach Therapie, in einem Patientenkollektiv mit intravenöser Prostavasingabe (PGE1) und in einem weiteren Patientkollektiv mit chemischer Sympathikolyse durchgeführt. Zur genaueren Evaluation wurden neben statischen Messungen auch funktionelle Messungen (Beinhochlagerung, Ischämie-Reperfusion angewendet.

Dazu wurden bei n=20 Patienten mit pAVK Stadium IIb bis IV, bei denen unabhängig von der Studie die Indikation zur stationären intravenösen Prostaglandintherapie gestellt wurde, nicht-invasive Messungen der Mikrozirkulation an jeweils 5 zuvor festgelegten Punkten der Fußsohle beider Füße durchgeführt. Zur Messung wurde O2C (O2C, LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland) verwendet. Dieses Gerät detektiert durch die Kombination von Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Flow-Metrie im Gewebe vier verschiedene Parameter: Sauerstoffsättigung (SO₂), relativer Hämoglobinwert (rHb), Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity).

Die Messungen erfolgten nach einem festgelegten Protokoll unter standardisierten Bedingungen zu 6 verschiedenen Zeitpunkten: Vor Therapiebeginn (Baseline), Tag 1, 3, 5, 7 während der Therapie sowie 6 Wochen nach Therapieende. Neben statischen Messungen im Liegen erfolgten auch funktionelle Messungen mit Beinhochlagerung auf einem

Schaumstoffkissen und während und nach Erzeugung einer zweiminütigen Ischämie mit reaktiver Hyperämie.

In einem weiteren Patientenkollektiv mit n=8 Patienten mit pAVK im Stadium III und IV, bei denen unabhängig von der Studie die Indikation zur CT-gesteuerten Sympathikolyse gestellt wurde, erfolgten die Messungen mit O2C nach dem selben standardisierten Protokoll.

Hierzu wurde in der Klinik für Radiologie auf der Seite der symptomatischen Extremität eine lumbale Punktion durchgeführt und zunächst der lumbale Sympathikus-Grenzstrang mit Lokalanästhetikum (Bupivacain 0,5%, 10ml) infiltriert. Bei klinischem Ansprechen erfolgte in einer weiteren Intervention die Infiltration mit Ethanol zur dauerhaften Sympathikolyse.

Die Messungen mit O2C erfolgten zu 3 verschiedenen Zeitpunkten: Vor Intervention (Baseline), nach Probedenervierung mit Lokalanästhetikum und nach endgültiger Denervierung mit Ethanol. [65]

Die Zusammenschau der Ergebnisse zeigte sich unter Prostglandintherapie und Sympathikolyse eine subjektive Beschwerdeverbesserung bei den Patienten. Dies wurde bereits in der Literatur mehrfach beschrieben. Eine signifikante Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke im standardisierten Gehstest konnte in dieser Arbeit in der Patientenkollektiv der Prostavasinstudie belegt werden (Baseline: 50m; Tag7: 78m; $p=0,0001$). Eine Veränderung der Dopplerverschlussdrucke und des mittleren arteriellen Drucks (MAD) war nicht zu verzeichnen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der statischen Messungen aller Patienten und aller Messpunkte im Mittel konnten keine signifikanten Veränderungen aller Parameter im Verlauf beobachtet werden. Daher erfolgte die Einteilung der Extremitäten in eine klinisch führende Seite und eine klinisch weniger symptomatische Seite, sowie die Einteilung

des Patientenkollektivs nach mikrozirkulatorischem Ansprechen in der Messung mit O2C in einer Responder- und Non-Responder-Gruppe.

Es zeigte nun sich bei den statischen Messungen ein statistisch signifikanter Anstieg der Sauerstoffsättigung (SO₂) in der Respondergruppe auf der klinisch führenden Seite (Baseline: 40,7%; Tag7: 53,6%; p=0,003). Zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Therapieende war kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert mehr nachweisbar.

Bei der Beinhochlagerung mit einem Schaumstoffkissen (65cm = 50mmHg) konnte zum einen ein signifikanter Abfall des SO₂-Wertes beider Extremitäten zum anderen ein signifikant größerer Abfall der Sauerstoffsättigung auf der klinisch führenden Seite beobachtet werden (klinisch führende Seite: Beinhochlagerung 27,8%; Beinflachlagerung 56,8%). [65]

Bei Betrachtung der Messwerte der Ischämie-Reperfusionstests nach zweiminütiger Ischämie, zeigte sich eine signifikante Zunahme der Sättigungsspitze (SO₂-Peak) während der reaktiven Hyperämie (Baseline: 11,4%; Tag7: 24,1%; p=0,01).

In einer kleinen Kontrollgruppe n=5 konnte durch repetitive Messungen mit hoher Korrelation bei Patienten mit pAVK ohne Prostavasintherapie eine hohe Reproduzierbarkeit der mit O2C gemessenen Parameter gezeigt werden.

Die Messung der Mikrozirkulation mit O2C stellt ein technisch einfaches, schnelles und bei den Patienten gut akzeptiertes Verfahren dar. Die Methode lässt sich gut in den klinischen Alltag integrieren. Das Verfahren ist valide und die Messwerte sind reliabel.

Nachteile ergeben sich aus der Tatsache, dass bestimmte Umgebungsbedingungen gegeben sein müssen. Streulicht bei zu heller Umgebung kann die Messergebnisse verändern. Eine optimale

Umgebungstemperatur von ca. 22°C sollte vorherrschen. Der Patient sollte eine gewisse Ruhezeit auf der Untersuchungsfläche zur „Kalibrierung“ einhalten. Induktion des vegetativen Nervensystems wie z.B. durch Schmerz können die Vasomotorik beeinflussen und somit die Messung der Mikroperfusion.

Auch die Veränderung des Anpressdrucks während und zwischen den Messungen führt zu Verfälschung der Messergebnisse.

Es ist ebenfalls von Nachteil, dass bislang keine Normwerte und prädiktive Werte bestehen. Außerdem gibt es keine Empfehlungen bezüglich eines standardisierten Messprotokolls.

In dieser Arbeit konnte nun gezeigt werden, dass standardisierte Messungen mit dieser Methode im klinischen Alltag möglich sind. Zur Quantifizierung der Mikrozirkulation in und ihrer Veränderung zeigten sich in dieser Arbeit funktionelle Tests wie Ratschowsche Lagerung und Ischämie-Reperfusion-Tests deutlich besser geeignet als statische Messungen. Ein Grund hierfür ist möglicherweise die Ausschaltung bzw. Minimierung des vegetativen Einflusses auf die Mikrozirkulation.

Außerdem war die Veränderung der Perfusion in der Peripherie im Bereich der Zehen am deutlichsten zu erkennen, so dass eventuell die Messung der Mikrozirkulation an der Plantarseite z.B. der Großzehe als zumindest ein standardisierter Messpunkt sinnvoll wäre.

Eine standardisierte, routinemäßige Untersuchung der Mikrozirkulation mit hoher Aussagekraft wäre für die Diagnostik in der Gefäßmedizin wünschenswert um die Lücke zwischen den hervorragenden Diagnostik-Standards der Makroperfusion und der Diagnostik zur Bewertung der Versorgung im Endstromgebiet zu schließen.

6 Anhang

6.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Klinikum der Universität München

Chirurgische Klinik und Poliklinik – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. K.W. Jauch

Studienleiter: Prof. Dr. med. J.N. Hoffmann

Tel. 089-7095-0, Funk 123-1244

Klinikum der Universität München • Chirurgische Klinik
Marchioninistraße 15 • D-81377 München

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Prospektive Untersuchung zur nicht- invasiven Messung der peripheren Sauerstoffgewebssättigung und mikrovaskulären Perfusion bei Patienten mit arteriellem Verschlussleiden Stadium IIb und III nach Fontaine bei Gabe von Prostavasin intravenös

Liebe Patientin, lieber Patient !

Ihnen wurde vorgeschlagen, an einer klinischen Untersuchung zur Messung der peripheren Sauerstoffgewebssättigung und der Durchblutung von kleinen und kleinsten Blutefäßen bei intravenöser Gabe von Prostavasin teilzunehmen. Die Gabe der Substanz Prostavasin wird nach dem hausüblichen Behandlungsschema unabhängig von der Durchführung der mikrozirkulatorischen Messungen erfolgen. Zusätzlich zu dieser Behandlung sollen im Rahmen der Studie im Voraus festgelegte geplante Durchblutungsmessungen mit einer neuen nicht belastenden, nicht schmerzhaften und ungefährlichen Technik durchgeführt werden.

Bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit, ist der Grad der Gewebessättigung mit Sauerstoff und des peripheren Blutflusses ein wichtiger Parameter für die Prognose des Krankheitsverlaufes. Man weiß, dass unter Prostavingabe meist eine Verbesserung der

Durchblutungssituation erzielt werden kann. Das Medikament kommt seit vielen Jahren bei AVK (arterieller Verschlusskrankheit) zum Einsatz. Sein Wirkstoff Prostaglandin E1 ist eine körpereigene Substanz, die wahrscheinlich über folgende Mechanismen wirkt: Es erweitert die arteriellen Blutgefäße und verbessert die Fließgeschwindigkeit des Blutes. Die gestörte Funktion der Gefäßinnenwand wird günstig beeinflusst und der Austausch von Sauerstoff und Nährstoffen in den durchblutungsgestörten Geweben verbessert. Durch Hemmung der Blutplättchen nimmt die Gerinnungsneigung des Blutes ab und die Auflösung kleiner Blutgerinnsel (Fibrinolyse) wird aktiviert. Um diese Wirkungen am Menschen zu belegen soll nun durch eine Messung ermittelt werden in welchem Maße die Durchblutungssituation verbessert wird. Die beschriebene Untersuchung soll Erfahrungen bringen, die in Zukunft eventuell als diagnostische Parameter in die Therapie miteinfließen können.

Es werden ausschließlich nicht in den Organismus eingreifende Untersuchungen, d.h. ohne Eröffnung von Haut oder von Körperhöhlen, zur Anwendung kommen. Dabei wird die Durchblutungssituation der Beine, der Füße und der Zehen mittels Blutflußgeschwindigkeitsmessung und Infrarotmessung (Laserdopplerflowmetrie, Oxygen-to See) bestimmt. Diese Werte werden zusammen mit den routinemäßig gemessenen Blutdruck-, und Dopplerdruckwerten aufgezeichnet und anschließend ausgewertet. Vor der Prostavasin Gabe und 6 Wochen nach der Gabe wird ein standardisierter Gehstest auf dem Laufband durchgeführt.

Verlauf der Untersuchung:

Zur Bestimmung der Durchblutungssituation des Beins wird eine Messsonde des Oxygen to See-Geräts an verschiedene Messpunkte des Fußes leicht aufgebracht. Die erste Messung findet vor der ersten Prostavingabe (Baseline) statt und wird einen, drei, fünf und sieben Tage danach jeweils wiederholt. Außerdem wird noch mal eine Messung nach einem Zeitraum von 6-8 Wochen durchgeführt.

Mögliche Risiken bei einer Studienteilnahme:

Es entstehen Ihnen durch die Studienteilnahme keinerlei Risiken. Eine Verletzung von Haut oder Gewebe kann nicht erfolgen.

Die Sauerstoffgewebssättigungsmessung hat auf Ihre Behandlung derzeit keinen Einfluss. Es ist allerdings anzunehmen, dass zukünftig durch diese Messung eine Zusatzinformation für den Patienten mit AVK erbracht werden kann. Diese Messungen könnten eine noch differenziertere Therapie mit Medikamenten, die einen günstigen Einfluss auf die Gewebsdurchblutung haben, erlauben.

Bei Fragen oder Problemen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung.

Aufzeichnung von Krankheitsdaten:

Ihre Befunde und die Daten aus Untersuchungen im Rahmen dieser Studie werden auf besonderen Dokumentationsbögen pseudonymisiert eingetragen und computerisiert verarbeitet. Die Bögen enthalten nur ihre Patientenummer und keine Daten, wie etwa Name und Anschrift, die eine Personenidentifizierung ermöglichen könnten. Die Dokumentationsbögen werden zu wissenschaftlichen Auswertungen und zum Verbleib in der Chirurgischen Klinik aufgehoben. Eine Weiterreichung an Dritte ist nicht vorgesehen.

Patient(in) (Nachname, Vorname)

Geburtsdatum.....

Ich habe die oben genannte Patientin/ den oben genannten Patienten in einem ausführlichen Gespräch über das Wesen, die Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt.

Die Gabe der Substanz Prostavasin wird unabhängig von der Durchführung der mikrozirkulatorischen Messungen erfolgen.

Ort, Datum:

.....

..... Name, Unterschrift des
aufklärenden Arztes

Hiermit erkläre ich

mich, als Patient einverstanden an der Untersuchung zur nicht- invasiven Messung der peripheren Sauerstoffgewebssättigung und der mikrovaskulären Perfusion bei intravenöser Gabe von Prostavasin teilzunehmen. Der Arzt / Ärztin hat mich in einem ausführlichen Gespräch über Sinn, Bedeutung und Ziel der Untersuchung informiert und mir Gelegenheit gegeben, meine Entscheidung zu überdenken. Sollte ich weitere Fragen haben, kann ich mich jederzeit an den behandelnden Arzt wenden. Ich habe die schriftliche Patienteninformation zu dieser Untersuchung erhalten. Die Informationen, die mir gegeben wurden, habe ich verstanden. Jede neu hinzukommende Information, die für mich wichtig sein könnte, wird mir mitgeteilt werden. Die Teilnahme ist freiwillig und ich kann sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne dass dabei irgendein Nachteil für die medizinische / ärztliche Versorgung entsteht.

Ort, Datum:

.....

Unterschrift der Patientin/des Patienten

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation nach Fontaine	11
Abbildung 2: Klassifikation nach Rutherford	12
Abbildung 3: Diagramm Studienablauf.....	28
Abbildung 4: Erfassung der Patientencharakteristika	29
Abbildung 5: Darstellung der Messpunkte	30
Abbildung 6: Ischämie/Reperfusion-Kurve (Beispiel)	33
Abbildung 7: Ablauf CT-gesteuerte Sympathikolyse (CS)	36
Abbildung 8: Patientenkollektiv (CS)	37
Abbildung 9: Messung O2C	40
Abbildung 10: Schematische Funktionszeichnung O2C (aus Manual O2C, LEA-Medizintechnik, Gießen, Germany)	42
Abbildung 11: Patientencharakteristika Behandlungsgruppe	46
Abbildung 12: Patientencharakteristika Kontrollgruppe	47
Abbildung 13: Mittlerer arterieller Druck vor PGE1-Therapie und an Tag 7	48
Abbildung 14: Dopplerverschlussdrucke vor Therapie und an Tag 7.....	49
Abbildung 15: Statische Messungen im Mittel beider Extremitäten und aller Messpunkte (MW \pm SEM)	50
Abbildung 16: Messung SO ₂ klinisch führende Seite vs. kontralaterale Seite	53
Abbildung 17: Messung Flow klinisch führende vs. kontralaterale Seite	53
Abbildung 18: Messung rHb klinische führende vs. kontralaterale Seite	54
Abbildung 19: Gewebesättigung Respondergruppe: klinisch führende vs. kontralaterale Extremität.....	56
Abbildung 20: Gewebesättigung Non-Responder: klinisch führende vs. kontralaterale Extremität.....	56
Abbildung 21: Standardisierter Gehstest: Baseline vs. Tag7	58
Abbildung 22: Max. Anstieg Gewebesättigung nach Ischämie: Baseline vs. Tag7	59
Abbildung 23: Gewebesättigung und Hautblutfluss klinisch führende Extremität bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit (AVK) mit Diabetes (DM) vs. ohne Diabetes (* p < 0,05)	61
Abbildung 24: Ratschowsche Lagerung: Klinisch führende Extremität vs. kontralaterale Extremität (* p < 0,01)	63
Abbildung 25: Kontrollgruppe: Korrelation SO ₂ (p < 0,0001)	65
Abbildung 26: Kontrollgruppe: Korrelation rHb	67
Abbildung 27: Kontrollgruppe: Korrelation Flow	67

8 Literaturverzeichnis:

1. Kröger, K., et al., *Die O2C-Messung*, in *Nicht invasive angiologische Diagnostik*, E. Gröcherling, Editor. 2007, ABW Wissenschaftsverlag GmbH: Berlin.
2. Uhlmann, D., S. Uhlmann, and H. Witzigmann, *Mikrozirkulationsforschung am Beispiel des Ischämie/Reperfusionsschadens der Leber*, in *Chirurgische Forschung*, M. Krukenmeyer and S. H., Editors. 2005, Thieme-Verlag: Stuttgart. p. 271.
3. Ellis, C.G., J. Jagger, and M. Sharpe, *The microcirculation as a functional system*. Crit Care, 2005. **9 Suppl 4**: p. S3-8.
4. Dietrich, H.H. and K. Tyml, *Capillary as a communicating medium in the microvasculature*. Microvasc Res, 1992. **43**(1): p. 87-99.
5. Abularrage, C.J., et al., *Evaluation of the microcirculation in vascular disease*. J Vasc Surg, 2005. **42**(3): p. 574-81.
6. Hunt, T. and S. Beckert, *The theoretical and practical aspects of oxygen in wound healing.*, in *The Wound Management Manual*, L. B., Editor. 2004, McGraw-Hill. p. 44-54.
7. Krug, A., *Quantitative optische Gewebemessungen am Herzen und an der Leber, Dissertation*. 1998, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
8. Ladurner, R., et al., *The impact of a micro-lightguide spectrophotometer on the intraoperative assessment of hepatic microcirculation: a pilot study*. Microvasc Res, 2009. **77**(3): p. 387-8.
9. Forst, T., et al., *Reliability of lightguide spectrophotometry (O2C) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects*. J Diabetes Sci Technol, 2008. **2**(6): p. 1151-6.
10. Buch, R., *Transcutane Partialdruckmessung*. Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik, 2009. **Band 35**(Heft s1): p. 24-26.
11. Kram, H.B. and W.C. Shoemaker, *Use of transcutaneous O2 monitoring in the intraoperative management of severe peripheral vascular disease*. Crit Care Med, 1983. **11**(6): p. 482-3.
12. Hauser, C.J. and W.C. Shoemaker, *Use of a transcutaneous PO2 regional perfusion index to quantify tissue perfusion in peripheral vascular disease*. Ann Surg, 1983. **197**(3): p. 337-43.
13. Shoemaker, W.C., *Transcutaneous PO2 sensors and their application to clinical monitoring and diagnosis*. Acute Care, 1983. **10**(2): p. 103-11.
14. Cina, C., et al., *Utility of transcutaneous oxygen tension measurements in peripheral arterial occlusive disease*. J Vasc Surg, 1984. **1**(2): p. 362-71.
15. Franzeck, U.K., et al., *Transcutaneous PO2 measurements in health and peripheral arterial occlusive disease*. Surgery, 1982. **91**(2): p. 156-63.

16. Lusiani, L., et al., *Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) measurement as a diagnostic tool in patients with peripheral vascular disease*. *Angiology*, 1988. **39**(10): p. 873-80.
17. Mannarino, E., et al., *Transcutaneous oxygen tension behavior in the different stages of peripheral vascular disease and its correlation with ankle/arm pressure ratio and calf blood flow*. *Angiology*, 1987. **38**(6): p. 463-8.
18. Scheffler, A. and H. Rieger, *Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcpO₂) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia)*. *Vasa*, 1992. **21**(2): p. 111-26.
19. Kröger, K. and S. Zimny, *Transkutaner Sauerstoffpartialdruck (TcPO₂)*, in *Nicht invasive angiologische Diagnostik*, E. Gröcherling, Editor. 2007, ABW Wissenschaftsverlag GmbH: Berlin.
20. Wutschert, R. and H. Bounameaux, *Determination of amputation level in ischemic limbs. Reappraisal of the measurement of TcPo₂*. *Diabetes Care*, 1997. **20**(8): p. 1315-8.
21. Ubbink, D.T., et al., *Prediction of imminent amputation in patients with non-reconstructible leg ischemia by means of microcirculatory investigations*. *J Vasc Surg*, 1999. **30**(1): p. 114-21.
22. Ratliff, D.A., et al., *Prediction of amputation wound healing: the role of transcutaneous pO₂ assessment*. *Br J Surg*, 1984. **71**(3): p. 219-22.
23. Gibbons, G.W., et al., *Noninvasive prediction of amputation level in diabetic patients*. *Arch Surg*, 1979. **114**(11): p. 1253-7.
24. Holler, D., C. Claes, and J.M. von der Schulenburg, *Treatment costs and quality of life of patients with peripheral arterial occlusive disease--the German perspective*. *Vasa*, 2004. **33**(3): p. 145-53.
25. Knipfer, E., et al., *[Assessment of generic and disease-specific health-related quality of life instruments in peripheral arterial disease]*. *Vasa*, 2008. **37**(2): p. 99-115.
26. Pschyrembel, W., *Klinisches Wörterbuch*. Vol. 261. 2007, Berlin: de Gruyter.
27. Müller, N., *Langzeitergebnisse der intraoperativen iliakalen Angioplastie bei der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vom Mehretagen-Typ durch Hybrideingriffe*, *Dissertation*. 2009, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Julius Maximilians Universität Würzburg: Würzburg.
28. Criqui, M.H., et al., *The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population*. *Circulation*, 1985. **71**(3): p. 510-5.
29. Hiatt, W.R., S. Hoag, and R.F. Hamman, *Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study*. *Circulation*, 1995. **91**(5): p. 1472-9.
30. Selvin, E. and T.P. Erlinger, *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*, 2004. **110**(6): p. 738-43.
31. Norgren, L., et al., *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. *J Vasc Surg*, 2007. **45 Suppl S**: p. S5-67.
32. McDermott, M.M., *The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance*. *Cleve Clin J Med*, 2006. **73 Suppl 4**: p. S2-7.
33. Bodikova, S. and L. Flak, *Ischemic disease of lower extremities--risk factors and ultrasound diagnostic*. *Bratisl Lek Listy*, 2007. **108**(2): p. 89-92.
34. Merino, J., et al., *Incidence and risk factors of peripheral arterial occlusive disease in a prospective cohort of 700 adult elderly men followed for 5 years*. *World J Surg*, 2010. **34**(8): p. 1975-9.
35. Amann-Vesti, B., *Ther Umsch*, 2013. **70**(10): p. 567-571.

36. Nicolai, S.P., et al., *Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a meta-regression analysis*. J Vasc Surg, 2009. **50**(2): p. 322-9.
37. Kim, E.S., K. Wattanakit, and H.L. Gornik, *Using the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease and assess cardiovascular risk*. Cleve Clin J Med, 2012. **79**(9): p. 651-61.
38. Dormandy, J.A. and G.D. Murray, *The fate of the claudicant--a prospective study of 1969 claudicants*. Eur J Vasc Surg, 1991. **5**(2): p. 131-3.
39. Fowkes, F.G., et al., *Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population*. Int J Epidemiol, 1991. **20**(2): p. 384-92.
40. Debus, E., *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. 2012, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
41. Girolami, B., et al., *Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 1999. **159**(4): p. 337-45.
42. Robless, P., D.P. Mikhailidis, and G.P. Stansby, *Cilostazol for peripheral arterial disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD003748.
43. Pittler, M.H. and E. Ernst, *Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials*. Am J Med, 2000. **108**(4): p. 276-81.
44. Nicolai, S.P., et al., *Ginkgo biloba for intermittent claudication*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD006888.
45. Melzer, J., et al., *Treating intermittent claudication with Tibetan medicine Padma 28: does it work?* Atherosclerosis, 2006. **189**(1): p. 39-46.
46. Belch, J.J., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication*. Circulation, 1997. **95**(9): p. 2298-302.
47. Diehm, C., et al., *Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial*. J Vasc Surg, 1997. **25**(3): p. 537-44.
48. Scheffler, P., et al., *Intensive vascular training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease. The additive effects of intravenous prostaglandin E1 or intravenous pentoxifylline during training*. Circulation, 1994. **90**(2): p. 818-22.
49. Scheffler, P., et al., *Progress in the prostaglandin E1-therapy of the intermittent claudication by means of bolus injections of LIPO-prostaglandin E1 (LIPO-PGE1)*. Eur J Clin Pharmacol, 1996. **51**(3-4): p. 235-9.
50. Lievre, M., et al., *Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I(2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group*. Circulation, 2000. **102**(4): p. 426-31.
51. Mohler, E.R., 3rd, et al., *Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(10): p. 1679-86.
52. Mlekusch, W., et al., *Effects of intravenous prostaglandin E1 on arterial compliance: a randomized controlled trial*. Vasa, 2004. **33**(3): p. 131-6.
53. Schror, K. and T. Hohlfeld, *Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E1 in peripheral arterial occlusive disease*. Vasa, 2004. **33**(3): p. 119-24.
54. Makino, H., et al., *Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor*. Hypertens Res, 2004. **27**(2): p. 85-91.

55. Inoue, H., et al., *Specific enhancement of vascular endothelial growth factor (VEGF) production in ischemic region by alprostadil--potential therapeutic application in pharmaceutical regenerative medicine.* J Pharmacol Sci, 2013. **122**(2): p. 158-61.
56. Gensch, C., et al., *Regulation of endothelial progenitor cells by prostaglandin E1 via inhibition of apoptosis.* J Mol Cell Cardiol, 2007. **42**(3): p. 670-7.
57. Thum, J., et al., *Intra-arterial and intravenous administration of prostaglandin E1 cause different changes to skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease.* Vasa, 1998. **27**(2): p. 100-5.
58. Creutzig, A., et al., *Skin oxygen pressure histograms in patients with peripheral arterial occlusive disease during intraarterial and intravenous prostaglandin E1 infusions of different dosages and their prognostic value.* Angiology, 1995. **46**(5): p. 357-67.
59. Stricker, H., et al., *Acute and long-term effects of prostaglandin E1 assessed by clinical and microcirculatory parameters in critical limb ischemia: a pilot study.* Int J Microcirc Clin Exp, 1996. **16**(2): p. 57-63.
60. Scheffler, P., D. de la Hamette, and G. Leipnitz, *[Placebo controlled study of the effect of intravenous PGE1 on macro- and microcirculation in patients with stage III/IV arterial occlusive disease].* Vasa Suppl, 1991. **33**: p. 343-4.
61. Ruffolo, A.J., M. Romano, and A. Ciapponi, *Prostanoids for critical limb ischaemia.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD006544.
62. Li, J., et al., *Therapeutic effect of liposomal prostaglandin E in acute lower limb ischemia as an adjuvant to hybrid procedures.* Exp Ther Med, 2013. **5**(6): p. 1760-1764.
63. Matsuo, H. and H. Shigematsu, *Patient-based outcomes using the Walking Impairment Questionnaire for patients with peripheral arterial occlusive disease treated with Lipo-PGE1.* Circ J, 2010. **74**(2): p. 365-70.
64. Gaus, P., et al., *[Repeated percutaneous chemical sympathectomy as a therapeutic option for treating PAD II].* Schmerz, 2010. **24**(6): p. 625-8.
65. Bernheim, J., et al., *"Oxygen to see" bei der computertomographiegesteuerten Sympathikolyse - Pilotstudie zur nichtinvasiven Messung der mikrovaskulären Gewebepерfusion.* Gefäßchirurgie, Zeitschrift für vaskuläre und endovaskuläre Medizin; Springer Medizin, 2014. **5/2014**.
66. Urbancic-Rovan, V., et al., *Macro- and microcirculation in the lower extremities--possible relationship.* Diabetes Res Clin Pract, 2006. **73**(2): p. 166-73.
67. Beckert, S., et al., *The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers.* Diabetes Care, 2004. **27**(12): p. 2863-7.
68. AC, B., *Resistance to flow in vascular beds.* Nature, 1958. **182**: p. 1456-7.
69. Brooks, B.A., et al., *Detection and characterisation of microcirculatory abnormalities in the skin of diabetic patients with microvascular complications.* Diab Vasc Dis Res, 2008. **5**(1): p. 30-5.
70. Pfutzner, A., et al., *The influence of isolated small nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with diabetes mellitus.* Diabet Med, 2001. **18**(6): p. 489-94.
71. Forst, T., et al., *Comparison of the microvascular response to transcutaneous electrical nerve stimulation and postocclusive ischemia in the diabetic foot.* J Diabetes Complications, 1997. **11**(5): p. 291-7.
72. Tee GB, R.A., Halim AS, et al., *Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time.* J Pharmacol Toxicol Methods, 2004. **73**(8).

9 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Johannes N. Hoffmann für die Überlassung des Themas, die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit, die Einarbeitung in die klinisch experimentellen Untersuchungen, die umfassende Betreuung sowie die effizienten Korrekturen.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Frau Dr. med. Kerstin Schick für die menschliche und fachliche Betreuung bei der Einarbeitung in die Funktionsweise und Anwendung des O2C-Geräts.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich jederzeit und uneingeschränkt motiviert und unterstützt haben und somit wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

PUBLIKATIONEN

August 2014

Veröffentlichung in Gefässchirurgie

Band 19, Heft 5, August 2014

„Oxygen to see bei der computertomographiegesteuerten Sympathikolyse. Pilotstudie zur nichtinvasiven Messung der mikrovaskulären Gewebepfusion.“

J.K. Bernheim, C. Trumm, A. Cyrek, B. Juntermanns, R. Reinhardt, W. Burzec, A. Paul, J.N. Hoffmann

September 2011

Vortrag und Abstract bei der 27. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Gefässchirurgie, Erlangen

„Messung von Hautblutfluss und Sauerstoffgewebssättigung mit O2C: Unterschiede der Mikroperfusion bei pAVK und Diabetes“

J. Bernheim, K.S. Schick, G. Meimarakis, T.A. Koepfel, J.N. Hoffmann

April 2010

Vortrag und Abstract Dreiländertagung
DGG, ÖGG, SGG, Berlin

*„Nicht-Invasive Messung der
mikrovaskulären Perfusion und der
Gewebs sättigung bei klinischer
Prostata vasintherapie: Rolle der
statischen und funktionellen Messung
mit O2C“*

*J. Bernheim, G. Meimarakis, R.
Weidenhagen, K.S. Schick, K.W.
Jauch, J.N. Hoffmann*

September 2010

Postervortrag und Abstract in
Langenbeck's Archives of Surgery bei den
14. Chirurgicalen Forschungstagen,
Rostock

*„Messung der Mikrozirkulation unter
Alprostadiltherapie mit O2C:
Funktionelle Messungen korrelieren
besser mit klinischer Response als
statische Messungen“*

*J. Bernheim, G. Meimarakis, R.
Weidenhagen, K.S. Schick, K.W.
Jauch, J.N. Hoffmann*

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Messung der Mikrozirkulation mit Oxygen To See (O2C) bei Patienten
mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Tag der mündlichen Promotionsprüfung: 26.04.2018

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren
Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz
oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und
nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln
nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in
gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung
eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.04.2018

Johannes Konstantin Bernheim