

Aus der der Klinik für Innere Medizin des Franziskus-Krankenhauses Berlin

DISSERTATION

Perfusionsänderungen der Mikrozirkulation der Beinmuskulatur nach
perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA),
gemessen mit intramuskulärem Laser-Doppler-Flux

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Lotz
aus Quedlinburg

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. J.-A. Schmidt-Lucke
 2. Prof. Dr. med. B. Rzany
 3. Prof. Dr. med. A. von Bierbrauer

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	5
2. Patienten und Methodik	10
2.1. Patientencharakteristik	10
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.3. Ultraschall-doppleruntersuchung	14
2.4. Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂)	15
2.5. Venenverschlussplethysmographie	16
2.6. Messung des Laser-Doppler-Flux	18
2.7. Versuchsablauf	23
2.8. Statistik	27
3. Ergebnisse	27
3.1. Ultraschall-doppler-Untersuchung und anke brachial-Index	28
Doppler-Ultraschall-Untersuchung am behandelten Bein	28
3.2. Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes	29
a) Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, Gesamtkollektiv	29
b) Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, Nicht-Diabetiker.....	29
c) Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, Diabetiker.....	30
3.3. Venenverschlussplethysmographie	31
3.4. Laser-Doppler-Flow-Messungen	33
a) Laser-Doppler-Flow-Messungen, Gesamtkollektiv	35
b) Laser-Doppler-Flow-Messungen, Nicht-Diabetiker	38
c) Laser-Doppler-Flow-Messungen, Diabetiker.....	41
4. Diskussion	43
4.1. Ultraschall-doppler-Untersuchung und Ermittlung des anke-brachial-Index	45
4.2. Transkutaner Sauerstoffpartialdruck	46
4.3. Venenverschlussplethysmographie	49
4.4. Laser-Doppler-Flow	50
4.4.1. Validierung der Methode in vivo	50
4.4.2. Instrumenten-Null und biologisches Null	51
4.4.3. Vergleich der Messungen des transkutanen und des intramuskulären Laser-Dopplers	51
4.4.4. Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Diabetes mellitus.....	52
4.4.5. Einfluss von Bewegungsartefakten	53
4.4.6. Weiterentwicklungen der Laser-Doppler-Technik und weitere Anwendungen.....	54
4.5. Fazit für die Praxis	55
5. Zusammenfassung	57
6. Abkürzungsverzeichnis	61
7. Literaturliste	62

8. Anhang.....	79
8.1. Danksagungen.....	79
8.2. Lebenslauf	80
8.3. Eidesstattliche Erklärung / Selbständigkeitserklärung	81

1. Einführung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) zeigt nicht zuletzt aufgrund veränderter Lebensgewohnheiten und der zunehmenden Lebenserwartung eine steigende Tendenz. So wird die aktuelle Prävalenz auf ca. 3-10% geschätzt, in der Gruppe der über 70-jährigen auf ca. 15-20%.

Die symptomatische Ausprägung einer PAVK, also die Claudicatio intermittens, verdoppelt sich von 3% in der Gruppe der 40-jährigen bei 60-jährigen Patienten, wobei überwiegend Männer betroffen sind (60).

Die wichtigste und gut etablierte Screeningmethode ist die Ermittlung des ankle-brachial-index (ABI), die zwar unkompliziert durchzuführen ist, jedoch nur eine Einschränkung der Makrozirkulation anzeigt.

Anders als man bei der Diagnose der Stenose eines großen Beinarterien vermuten möchte, ist der entscheidende Auslöser der Symptomatik bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit aber eben nicht nur die Obstruktion der Hauptgefäße und somit der Makrozirkulation der entsprechenden Region.

Wenn der Blutfluss in den versorgenden Kapillaren unter ein Minimalniveau fällt, das für die Ernährung des umgebenden Gewebes notwendig ist, treten die Symptome der Ischämie auf (23). So ist letztlich das Zusammenbrechen der Zirkulation in den versorgenden Hautkapillaren die direkte Ursache von Nekrose oder Gangrän.

Aber auch die Symptome bei venöser Insuffizienz, wie z.B. das Stauungsekzem, die Hyperpigmentierung der Haut, Ödembildung und Ulzerationen sind auf Mikrozirkulationsstörungen zurück zu führen (80).

Zum Verständnis der pathologischen Abläufe, insbesondere bei der PAVK, ist der Einsatz von Methoden, die die mikrozirkulatorischen Vorgänge erkennbar machen, unumgänglich.

So blieb die Mikrozirkulation aufgrund ihrer Unzugänglichkeit und ihrer Komplexität der Interaktionen lange Zeit kaum untersucht. Erst technische Entwicklungen der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts und hier insbesondere in den 80-er und 90-er Jahren,

ermöglichten die Erforschung der Vorgänge im Bereich der kleinen und kleinsten Gefäßabschnitte (24).

Methoden der Mikrozirkulation

Die ersten Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation waren ausschließlich indirekte Untersuchungen. Zu nennen sind hierbei insbesondere die Venenverschlussplethysmographie und die ^{133}Xe -Clearance .

Kontinuierliche Untersuchungen der Änderungen im kapillären Blutfluss waren mit diesen Methoden über einen längeren Zeitraum nicht zu realisieren.

Dies änderte sich mit der Entwicklung der Kapillarmikroskopie, der transkutanen Messung des Sauerstoffpartialdruckes (tcPO_2) und der Entwicklung des (zunächst transkutanen) Laser-Dopplers. Erstmals waren damit Methoden vorhanden, die eine kontinuierliche Abbildung der kapillären Flussgrößen über einen langen Zeitraum realisierbar machten und so die Entdeckung neuer Phänomene, wie z.B. der Vasomotion erst ermöglichten.

Die Laser-Doppler-Fluxmetrie, die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung und die Kapillarmikroskopie wurden danach zu häufig angewandten Techniken zur Darstellung mikrozirkulatorischer Größen (24).

Die Eindringtiefe dieser Methoden unterscheidet sich erheblich, so dass unterschiedliche vaskuläre Bereiche erfasst werden.

Wie von Fagrell et al. (25) beschrieben, wird das LDF-Signal vorwiegend durch den Blutfluss im nicht direkt nutritiven, subpapillären Gefäßbett erzeugt, wobei nur etwa 2-10% des Signales in den Kapillaren selbst erzeugt werden.

Die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes wurde erstmals 1978 durch Tonnensen (98) und später durch Matsen et al. (63) beschrieben. Clyne et. al. (12) beobachteten verminderte Werte bei PAVK-Patienten, wobei später Eickhoff und Engell (21) zeigten, dass der tcPO_2 bei PAVK-Patienten nach einer erfolgreichen Revaskularisation anstieg.

Das Prinzip der tcPO_2 -Messung beruht auf einer Quantifizierung der Sauerstoffmoleküle, die durch die Haut nach außen diffundieren. Dabei stammen die gemessenen Moleküle jedoch nicht nur ausschließlich aus den Hautkapillaren, sondern ebenfalls aus dem subpapillären

Gefäßbett. Die $tcPO_2$ -Messung stellt damit eine indirekte Methode dar, die die gesamte Menge, des Sauerstoffes misst, der die Hautoberfläche erreicht.

Die Kapillarmikroskopie wiederum liefert ausschließlich Einblicke in die obersten, nutritiven Kapillarabschnitte.

So wird besonders die Kombination verschiedener Methoden interessant, um Informationen über den Zustand des nutritiven Systems der Haut zu erhalten, aber auch aus Gebieten ohne blutgefüllte Kapillaren, wie von Bongard et al. (5) beschrieben.

Wie zu Beginn erwähnt, werden die klassischen Symptome der PAVK jedoch durch Verschlüsse der großen Beingefäße, wie auch durch Störungen der Mikrozirkulation ausgelöst. Der klinische Alltag legt jedoch nahe, dass meist verschiedene Gefäßabschnitte von pathologischen Veränderungen betroffen sein müssen, um z.B. Muskelschmerzen oder Ulcusbildung auszulösen.

Hier wird bereits ein weiteres Problem ersichtlich: Die bisher beschriebenen Methoden ermöglichen entweder nur indirekte Rückschlüsse auf die muskuläre Perfusion (VVP) oder bilden ausschließlich mögliche pathologische Veränderungen in den oberflächlichen Kapillaren ab (107). Die Eindringtiefen reichen auch beim transkutanen Laser-Doppler nur bis zu den arterio-venösen Shunts.

Jedoch, wie schon von Fontaine in der Stadieneinteilung der PAVK beschrieben, beginnt die klinische Symptomatik nicht mit der Bildung von Ulcera, sondern mit muskulären Beschwerden, die sich in zunehmenden Schmerzen meist im Wadenbereich in Abhängigkeit von der Gehstrecke äußern. Erst bei Fortschreiten der Mangelversorgung kommt es zur Bildung von Hautdefekten.

So stellt sich folgerichtig die Frage, ob damit transkutane Messmethoden allein Mittel der Wahl sein können, die pathologischen Prozesse der muskulären Mangelversorgung zu untersuchen und frühzeitig darzustellen.

Um die Durchblutungsverhältnisse im Muskelgewebe selbst abzubilden, ist also eine Methode notwendig, die vor Ort, somit intramuskulär, ansetzt.

Dies wurde durch die Weiterentwicklung der oben beschriebenen transkutanen Laser-Doppler-Technik möglich. Mittels einer Glasfaser-Sonde, die im Muskel platziert wird, konnten nun Messungen direkt im Muskelgewebe stattfinden. Hierzu wurden von den Arbeitsgruppen um Kvernebo et al. 1990 und um Staxrud et al. (93) 1991 Pilotversuche durchgeführt (88).

Dabei kann bei einer Eindringtiefe von 0,5 bis etwa 1,5 mm ein Volumen von ca. 1 mm³ untersucht werden, um die Mikrozirkulationsgrößen darzustellen (75, 86).

Interessant wird hier besonders der Vergleich der Parameter vor und nach einem therapeutischen Ereignis.

Die Bedeutung der verschiedenen Verfahren im klinischen Alltag hat sich insbesondere im Verlaufe der vergangenen 2 Jahrzehnte gewandelt. Nach wie vor häufig verwandt wird die Messung des anke-brachial-Index als unkompliziertem Verfahren.

Die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcpO₂) kommt als unkomplizierte und atraumatische Messmethode noch zur Abschätzung von Heilungserwartungen bei chronischen Ulzera und zur Indikationsstellung des Amputationsniveaus vor Unterschenkelamputationen zum Einsatz (19). Mit der tcpO₂-Bestimmung kann gut eine kontinuierliche Darstellung der Flussgrößen erfolgen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten untersucht, die sich einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) eines großen Beinarteries unterzogen.

Fragestellung:

In der vorgelegten Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob durch eine direkte Perfusionmessung im muskulären Kompartiments des M. tibialis anterior Vorteile in der Beurteilbarkeit des therapeutischen Erfolges einer PTA der unteren Extremität bei Patienten mit einer PAVK mittels intramuskulärem LDF zu erkennen sind und das muskuläre Kompartiment vorrangig profitiert. Dazu verglichen wir dieses Verfahren mit den nichtinvasiven Methoden des transkutanen Laser-Dopplers, der transkutanen Messung des Sauerstoffpartialdrucks, der Venenverschlussplethysmographie und dem im klinischen Alltag fest etabliertem konventionellen Ultraschall Doppler, incl. der Bestimmung des ABI.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patientencharakteristik

Zur Klärung der Fragestellung wurden Untersuchungen an 20 Patienten mit einer dilatationswürdigen Stenose eines großen Beinarteries bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit durchgeführt.

Die Rekrutierung erfolgte im Zeitraum von 03/1997 bis 12/1998 von der internistisch-angiologischen und der gefäßchirurgischen Station des Universitätsklinikums „Otto-von-Guericke“ Magdeburg, jeweils nach Absprache mit den Stationsverantwortlichen bzw. den behandelnden Ärzten und dem Pflegepersonal. Die Indikationen zur PTA wurden in den meisten Fällen auswärts gestellt.

Insgesamt wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen, jedoch konnte nur bei 20 der vollständige Untersuchungsablauf durchgeführt werden. Bei den verbliebenen 30 kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Untersuchungen. Die Gründe dafür waren sehr vielfältig: Am häufigsten wurde von Patienten der Oberschenkel-Manschettendruck als belastend bis stark schmerzhaft empfunden, so dass eine weitere Teilnahme abgelehnt wurde. An zweiter Stelle standen Sondenverluste aus verschiedenen Gründen, gefolgt von einem vorzeitigen Abbruch des stationären Settings, ohne dass die postinterventionelle Nachuntersuchung erfolgen konnte. Weiterhin zu nennen sind technische Probleme und zuletzt Zwischenfälle in der Therapie: So war bei zwei Patienten aufgrund von PTA-bedingten Komplikationen eine Lysetherapie notwendig, die zu einer Hämatombildung an der Sondenpunktionsstelle führte, womit ein wichtiges Abbruchkriterium erfüllt wurde.

Patient	Geschl.	Alter	Diabetes-status	Raucher-status	BMI	Verschluss-höhe	Fontaine-stadium
1	weiblich	44	D.m.	NR	35,3	3-Etagen, li.	IV b
2	männlich	60	D.m.	Raucher	25	3-Etagen, re.	IV b
3	männlich	72	Nicht-diabetiker	Raucher	27	Becken-typ, re.	II b
4	weiblich	74	D.m.	NR	25,5	Becken-typ, li.	II b
5	männlich	70	Nicht-Diabetiker	Raucher	29	Becken-typ, li.	II b
6	weiblich	69	D.m.	NR	23,1	3-Etagen, li.	IV a
7	männlich	72	D.m.	Raucher	18,9	Becken-typ, re.	IV a
8	männlich	65	D.m.	Raucher	29,4	Oberschenkel, li.	IV a
9	weiblich	72	Nicht-diabetiker	Raucher	27	3-Etagen, li.	II b
10	weiblich	41	Nicht-Diabetiker	Raucher	33,6	Oberschenkel-typ, re.	III
11	männlich	70	Nicht-Diabetiker	Raucher	29	Oberschenkel-typ, li	II b
12	männlich	62	D.m.	Raucher	31	Becken-typ, re.	II b
13	männlich	89	Nicht-Diabetiker	Raucher	27,5	3-Etagen, re.	IV a
14	männlich	73	Nicht-Diabetiker	Raucher	31,9	Oberschenkel-typ, re.	II b
15	männlich	61	D.m.	Raucher	27,6	dist. 2-Etagen, re.	IV a
16	männlich	60	D.m.	Raucher	29,4	prox. 2-Etagen, li.	II b
17	männlich	63	Nicht-Diabetiker	Raucher	24,6	Becken-typ, li.	II b
18	weiblich	56	D.m.	Raucher	38,3	3-Etagen, li.	II b
19	männlich	78	D.m.	Raucher	30,1	Oberschenkel-typ, re.	II b
20	männlich	62	D.m.	Raucher	21,1	3-Etagen, li.	II b

Tabelle 2.1.: Patientencharakteristik, Liste der Patienten

	Diabetiker			Nichtdiabetiker		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl der Patienten	12	8	4	8	6	2
(Mittelwert) Alter	63,6	65	60,8	68,8	72,8	56,5
(Spanne)	44-78	60-78	44-74	41-89	63-89	41-72

Tabelle 2.2.: Anzahl und Alter der Patienten, aufgeschlüsselt nach Diabetesstatus

	Raucher			Nichtraucher		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl der Patienten	17	14	3	3	0	3
(Mittelwert) Alter	66,2	68,4	56,3	62,3		62,3
(Spanne)	41-89	60-89	41-72	44-74		44-74

Tabelle 2.3.: Anzahl und Alter der Patienten, aufgeschlüsselt nach Raucherstatus

Fontaine-Stadium	Anzahl der Patienten	Alter (Mittelwert) (Spanne)
II b	12	67,7 56-78
III	1	41
IV a	5	71,2 61-89
IV b	2	52

Tabelle 2.4.: Patienten aufgeschlüsselt nach PAVK-Stadien nach Fontaine

24 Stunden im Vorfeld erfolgten eine mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten. Bei Einbringung der Sonde hatten alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis erklärt. Die Zustimmung der Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der „Otto-von-Guericke“ Universität Magdeburg lag vor.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- schriftliche Einverständniserklärung
- eingeschränkte periphere Perfusion der unteren Extremität, im Sinne einer arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium II b, III oder IV (nach Fontaine) mit dilatationswürdigem Befund im Becken- und Beinbereich (Indikationsstellung durch DSA)

Ausschlusskriterien:

- höhergradige venöse Durchblutungsstörung
- schwerer Diabetes mellitus mit Polyneuropathie
- bekannte oder potentielle Gerinnungsstörung
- floride Infektionskrankheit oder bekannte erhöhte Infektanfälligkeit, z.B. bei begleitender Immunschwäche
- bekannte Allergie gegen Xylocain
- Medikation mit folgenden Präparategruppen:
 - Vasoaktiva im weitesten Sinne
 - gerinnungshemmende Mittel

Abbruchkriterien:

- Wunsch des Patienten
- während der PTA stattgehabte Lyse
- sonstige PTA-Komplikationen

2.3. Ultraschall-doppleruntersuchung

Als Makrozirkulationsparameter der arteriellen Hämodynamik wurde der Perfusionsdruck an beiden Beinen bestimmt. Dafür wurde die seit Jahrzehnten im klinischen Alltag bewährte Methode der Dopplerdruckmessung und die Bestimmung des Knöcheldruck / Oberarmdruck - Indexes (ankle-brachial-index) benutzt. Sie ist wegen ihrer einfachen Verfügbarkeit und problemarmen Handhabung auch heute noch immer ein im klinischen Alltag fest verankertes Verfahren in der angiologischen Diagnostik.

Zuerst wurde der Blutdruck an beiden Oberarmen mit der Methode nach Riva-Rocci bestimmt. Im Folgenden wurde dann mit Hilfe einer stiftförmigen Dopplersonde (Periquant 815, Firma Guttman-Medizintechnik, Deutschland) der Blutdruck an A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis beider Beine / Füße gemessen. Dazu wurde am distalen Unterschenkel eine Blutdruckmanschette auf sicher übersystolische Werte aufgepumpt und der Druck

langsam wieder abgelassen. Der Wert bei Auftreten der ersten Strömungsgeräusche wurde registriert.

Daraus konnte, wie oben beschrieben, der ankle-brachial-index berechnet werden.

Beim Gefäßgesunden werden Werte zwischen 1 und leicht darüber gefunden. Ursache dieser „Augmentation“ ist, wie mit blutigen Messungen bestätigt werden konnte, wahrscheinlich eine Überlagerung von Refluxwellen am Fuß (50).

Ein Quotient zwischen 0,5 und 1 spricht für ein Ein-Etagen-Hindernis, Werte unter 0,5 für einen Mehretagenbefall. Die Zahlenwerte enthalten keine Einheit.

2.4. Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂)

Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂) beruht nach Creutzig und Caspary (17) darauf, dass physikalisch gelöste Sauerstoffmoleküle in elektrisch leitenden Medien (Kochsalzlösung) an Edelmetallkathoden selektiv reduziert werden. Dies beschreibt das Prinzip der Polarographie. Der dabei fließende Strom ist proportional der Zahl der Sauerstoffmoleküle. Bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit ist der tcPO₂ auf nicht erwärmter Haut (entsprechend 37°C) häufig < 3,5 mmHg. Änderungen unter Okklusion wären somit kaum festzustellen. Aus diesem Grunde wird die Elektrode und damit auch das darunter liegende Messgebiet von ca. 100 Mikrometer auf 44°C aufgeheizt.

Die gemessenen Werte stellen eine Bilanz von systemischen Faktoren, wie arterieller Sauerstoffspannung und Perfusionsdruck und lokalen Faktoren, wie Diffusionsbedingungen unter der Elektrode, Sauerstoffverbrauch und subepidermale Blutfluss dar (17). Unter den genannten Hyperämiebedingungen bei 44°C, stellen die tcPO₂-Messwerte ein Maß für den nutritiven Blutfluss dar.

Wir leiteten bei unseren Patienten den tcPO₂ mit einer Elektrode (Hersteller: Moor-Instruments, Vertrieb durch Firma Lawrenz- Medizinelektronik, Sulzbach, Deutschland) kontinuierlich vom Fußrücken des betroffenen Beines ab. Die Elektrodenheiztemperatur betrug 44°C, die Aufzeichnung erfolgte mit Hilfe des Computerprogrammes DRT4SOFT® derselben Firma.

Vor Anlegen der Sonde wurde diese gegen die Raumluft als bekanntem Medium, auf einen Wert von 21% des aktuellen Luftdruckes in mmHg (Torr) kalibriert. Als Kontaktmedium zur Haut diente physiologische Kochsalzlösung. Die Befestigung erfolgte mit doppelseitigem Ringklebeband, das für diese Sonde vom Hersteller vorgesehen war.

Danach wurden den Patienten 20 min Akklimatisationszeit gewährt, bis sich stabile tcPO₂-Werte eingestellt hatten. Nun wurden folgende Parameter abgeleitet:

- Ruhewert bei Messbeginn
- Minimum unter Stau
- Maximum unter reaktiver Hyperämie
- Zeit (in Sekunden) von Staubeginn bis Minimum
- Zeit (in Sekunden) von Stauende bis Maximum

Aus diesen Werten wurden berechnet:

- Steigung nach Stauende (in mmHg pro Sekunde)
- (Steigungsberechnung: Maximum – Minimum / Zeit)

2.5. Venenverschlussplethysmographie

Druck und Durchfluss (Stromvolumen) sind wichtige Parameter in der konventionellen Durchblutungsdiagnostik.

Ein seit vielen Jahren genutztes Verfahren zur Messung des Stromvolumens ist die Venenverschlussplethysmographie, insbesondere die Dehnungsstreifenmessmethode (strain-gauge-methode). Hierbei wird dem Patienten eine dehnbare Manschette um die Stelle des Unterschenkels mit dem größten Umfang gelegt. Sie enthält zwei Quecksilber-gefüllte Silikonschläuche, deren elektrischer Widerstand proportional ihrer Längenänderung ist.

Die Dehnungs- und Widerstandsänderungen werden mit Hilfe einer Wheatstoneschen Messbrücke und einem photographischen Galvanometer registriert (32).

Volumenschwankungen, die auf diese Weise aufgezeichnet wurden, sind zu 90 % auf Änderungen des Muskeldurchmessers und zu 10 % auf kutane Dickeänderungen zurückzuführen (50). Sehnen und übriges Bindegewebe können dabei vernachlässigt werden. Die Angabe der Messwerte erfolgt in Milliliter Blut / 100 Milliliter Gewebe.

Zur Abschätzung des Durchblutungsverhaltens ist es üblich, die Ruhedurchblutung und die reaktive Hyperämie nach einem Provokationsmanöver zu messen. Letztere nach einem 3-minütigen, übersystolischen Stau, der mit luftgefüllten Druckmanschetten an beiden Oberschenkeln erreicht wurde.

Wir verwendeten dazu ein Gerät der Firma Gutmann Deutschland (Periquant 815).

Zur Bestimmung des Ruheflusses wurde der Programmpunkt „arterielle Durchblutung in Ruhe“ gewählt. Dabei wird in einminütigem Abstand dreimal für 6 Sekunden ein Druck von 60 mmHg in den Oberschenkelmanschetten erzeugt (32).

Gemessen wird der Mittelwert des arteriellen Einstroms über 4 Sekunden, so dass die Einflüsse der Pulsation weitgehend ausgeschaltet werden. Das Registrierpapier läuft mit 5mm /Sekunde, die Empfindlichkeit beträgt 50mm für 1 ml / 100ml.

Die Normalwerte liegen bei dieser Methode bei 2 – 3,5 ml /100 ml und min.

Der Gefäßkranke vermag in Ruhe durch Reduktion der Widerstände in den kleinen und kleinsten Arterien die Durchblutungsbehinderung mehr oder weniger gut zu kompensieren. Gründe dafür liegen in lokalen metabolischen Regulationsvorgängen (50).

Diagnostisch entscheidend ist somit vor allem die Bestimmung der reaktiven Hyperämie nach übersystolischem Stau, als einem Stimulus zur Durchblutungssteigerung.

Wichtige Parameter sind dabei die Zeit bis zum Erstfluß nach Staulösung („first-flow“) und die Zeit bis zum Auftreten des Spitzenflusses („peak-flow“).

Dazu wurde am Periquant 815 der Programmpunkt „arterielle Reserve“ gewählt:

Das Gerät füllte nach Programmstart automatisch die Oberschenkelmanschetten auf übersystolische Werte. Nach 3 Minuten wurde der Druck schlagartig auf null abgelassen. Es folgten 5 Messungen der reaktiven Hyperämie im Abstand von jeweils 10 Sekunden.

Die klinisch entscheidenden Spitzenwerte „first-flow“ und „peak-flow“ fallen bei Gefäßgesunden im Regelfall zusammen und werden nach 5 – 20 Sekunden erreicht.

Nach 30 –40 Sekunden sollten sie wieder auf ihre Ausgangswerte zurückgekehrt sein.

Zusammengefasst wurden also folgende Parameter bestimmt:

- arterieller Einstrom, entspr. arteriellem Ruhefluß in ml / 100ml
- „first-flow“, entspr. Erstfluss nach Stau in ml / 100ml
- „peak-flow“, entspr. Spitzenfluss nach Stau in ml / 100ml
- „time to peak-flow“, entspr. Zeit bis zum Spitzenfluss in Sekunden

Diese Messungen wurden jeweils vor und nach PTA an beiden Beinen simultan durchgeführt.

2.6. Messung des Laser-Doppler-Flux

Die Laser-Doppler-Flussgeschwindigkeitsmessung (auch: Vélocimétrie, Flowmetrie oder Fluxmetrie, abgekürzt LDF) ist bei transkutaner Anwendung eine nichtinvasive Methode, die dynamischen Veränderungen der Gewebsdurchblutung semiquantitativ zu erfassen.

Stern et al. maßen damit 1975 als erste den transkutanen Blutfluss. Nach Berichten von Holloway and Watkins 1977 (41) begann das Verfahren, sich in der klinischen Forschung zu etablieren. So wurde der Nutzen dieser Methode zur Durchblutungsmessung bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bereits 1984 von Karanfilian et al. (51) beschrieben.

Besonders in der Dermatologie ist die Liste der Anwendungsmöglichkeiten im Rahmen der klinischen Forschung für den transkutanen Laser-Doppler lang (34): Er wird beispielsweise angewandt zum Monitoring von Entzündungen und zur Detektion der Wirkung verschiedener Medikamente und Allergene. In der Therapie der Psoriasis konnte dabei beispielsweise der Effekt diverser Behandlungen auf die Hyperperfusion der Plaques dargestellt werden (57).

Weiterhin wird die Methode genutzt, um den Erfolg der Therapie bei Feuermalen darzustellen und die Gefäßwirksamkeit von Substanzen zu untersuchen (34).

Die Zahnheilkunde verwendet das Verfahren, um das Outcome nach Zahnverletzungen mittels Pulpadurchblutungsmessung abzuschätzen (22) oder die Zahnfleischdurchblutung ohne Intervention (38) oder nach Lappenverpflanzungen zu messen (76).

Eine weitere interessante Arbeit beschreibt die Anwendung des Laser-Dopplers im Rahmen des Monitorings der Hämodialyse (67).

In der Chirurgie hat sich das Verfahren besonders etabliert im Monitoring und der Evaluation plastischer Rekonstruktionen (97), beim Einsatz von Gewebeexpandern und der Messung der Tiefe von Verbrennungen (35) bzw. der Heilungszeit (9), wie auch zur Ermittlung von Tumorperfusion (72), Organperfusionen (77) oder zur Beurteilung der Gewebserfusion während Kniearthroplastien (36) und bei Hüftkopfnekrosen (65)

In der Augenheilkunde findet die Methode Anwendung zur Bestimmung der Perfusion des Augenhintergrundes (78).

Ein weiteres Anwendungsgebiet tat sich mit Untersuchungen der Mikrozirkulation zur Bestimmung von Auswirkungen verschiedener Akupunkturverfahren auf (42, 43).

Einen wichtigen Stellenwert hat die Methode in der klinischen Grundlagenforschung, z.B. am Tiermodell (88, 15) bzw. zur Untersuchung von Vasomotionsphänomenen (13, 88, 89).

Das physikalische Prinzip beruht auf dem Dopplerprinzip (39):

Anstelle der üblicherweise verwendeten Ultraschallwellen werden monochromatische, hochfrequente Laserlichtwellen benutzt. Mit einer Faseroptiksonde wird das Licht zur Hautoberfläche geleitet, wo es diffus gestreut wird und unter verschiedensten Winkeln auf eine Vielzahl kleiner Blutgefäße trifft. Dort wird es von nicht-beweglichen (Gewebe) und beweglichen Teilchen (v.a. Erythrozyten) reflektiert. Das Licht wird proportional zu den sich im Gewebe bewegenden Teilchen einem Dopplershift unterzogen und nach Reflektion einem Photodetektor zugeleitet. Hierauf erfolgt eine Spektralanalyse. Die Bandbreite des Spektrums ist ein Maß für die mittlere Geschwindigkeit der Blutzellen im Messbereich. Die Leistung des Dopplerspektrums korreliert dagegen mit der Anzahl der Blutzellen im Messvolumen.

Das resultierende Signal ist somit ein Produkt aus Anzahl und Geschwindigkeit der sich im Messgebiet befindenden Teilchen. Da diese Messgröße weder der Blutflussgeschwindigkeit, noch dem Blutvolumen entspricht, bezeichnet man sie als „Blutzell-Flux“. Sie ist eine richtungslose, relative Messgröße für den mikrovaskulären Blutzelltransport.

Bei transkutaner Applikation dringt das Laserlicht abhängig von Hautbeschaffenheit und Pigmentierung etwa 1 – 1,5 mm tief in die Haut ein. Damit wird also sowohl der nutritive als auch der thermoregulatorische, subpapilläre Blutfluss erfasst, der bis zu 90 % des Gesamtflusses ausmachen kann.

Bei intramuskulärer Anwendung wird etwa ein Volumen von 1 mm³ berücksichtigt.

Vergleichende Studien konnten eine gute lineare Korrelation zwischen Laser-Doppler-Flux und gemessenem Fluss zeigen (41, 47), jedoch auch eine deutliche intra- und interindividuelle Variation.

Eine in-vitro-Kalibrierung des Laser-Doppler-Gerätes in konventionellen Flusseinheiten ist daher nicht möglich. Die Größenangabe erfolgt in mV oder in arbitrary units (AU). In dieser Arbeit werden AU verwendet.

Öberg (68) fasste in einer Übersicht die Vor – und Nachteile der Laser-Doppler-Technik zusammen. Sie seien hier modifiziert nach Schmidt (88) wiedergegeben:

- Vorteile:
- 1.) LDF kann kontinuierlich und nicht-invasiv angewandt werden.
 - 2.) LDF hat eine große dynamische Breite.
 - 3.) LDF kann gut für klinische Studien verwandt werden.

- 4.) Im Regelfall existiert eine lineare Beziehung zwischen kapillärem Erythrozytenfluss und dem LDF-Signal.
- 5.) Es kann ein stabiler Nullwert gefunden und definiert werden.

- Nachteile:
- 1.) LDF ist eine relative Methode und kann meist nicht auf Absolutwerte kalibriert werden.
 - 2.) Gewebbewegungen und äußere mechanische sowie Lichteinflüsse werden als Artefakte miterfaßt.
 - 3.) Die biologische Bedeutung des LDF-Signals ist nach wie vor noch ungenügend erforscht.

Sowohl bei Applikation des Lasers auf eine gleichmäßige, weiße Fläche, als auch unter vollständiger Okklusion des vaskulären Einstromes erhält man einen Messwert größer Null. Als Instrumenten-Null bezeichnet dabei man den Wert, den man erhält, wenn man die Sonde auf einer weißen Oberfläche befestigt. Dabei scheint es sich um einen Effekt der Brown'schen Molekularbewegung zu handeln (8). Das davon abzugrenzende biologische Null bezeichnet den Wert, den man während der vollständigen arteriellen Okklusion erhält.

Wir führten unsere Untersuchungen mit Hilfe des Laser-Doppler-Gerätes DRT4 und zweier dazugehöriger Sonden der Firma Moor Instruments, England durch.

Es handelte sich dabei um einen Helium-Neon-Laser mit einer Wellenlänge von 632,8 nm.

Akquisition, Verarbeitung, Wiedergabe und Speicherung der Daten erfolgte durch das Computerprogramm DRT4SOFT[®] der Firma Lawrenz Medizin-Elektronik, Sulzbach Deutschland.

Bei den beschriebenen Sonden handelte es sich um einen transkutanen und einen intramuskulären LDF-Sensor, die wir zur Durchblutungsmessung benutzten.

Der transkutane Sensor wurde mit doppelseitigem Klebeband auf einer vorher markierten Stelle am Fußrücken des betroffenen Beines befestigt.

Durch die zweite, neue „single-fibre“-Sonde sind auch Messungen unter der Körperoberfläche möglich. Durch die dabei auftretenden Traumatisierungen kommt es erwartungsgemäß zu Änderungen im lokalen Durchblutungsverhalten. Staxrud et al. (93) konnten dies jedoch in

Voruntersuchungen nur für eine Dauer von ca. 70 min registrieren. Um Beeinflussungen der Messergebnisse durch die Sondenanlage sicher zu vermeiden, legten wir diese am Vorabend des angiologischen Eingriffes.

Dazu führten wir zur direkten Messung der Muskeldurchblutung nach Lokalanästhesie mittels Xylocain eine Plastik-Glasfaser-Sonde (single-fibre) ca. 3 cm tief in den M. tibialis anterior desselben Beines ein. Die Anlage erfolgte mittig im Muskel, so dass Sondenverschiebungen durch Kontraktionen minimiert wurden. Ungefähr 3-4 cm ragten über das Hautniveau nach außen. Hieran konnte ein speziell modifizierter LDF-Sensor angeschlossen werden.

Die Aufzeichnung der Daten erfolgte simultan und kontinuierlich während 3 min vor übersystolischem Stau, während einer 3-minütigen Okklusion und in einer 20-minütigen Erholungszeit nach Stauende.

Folgende Parameter wurden gemessen:

- Ruhefluss vor Stau
- Minimalfluss unter Okklusion
- Maximalfluss nach Staulösung
- Zeit bis zum Spitzenfluss (time to peak flow, PF) in Sekunden
- halbe Zeit bis Spitzenfluss in Sekunden
- Ruhefluss nach Abklingen der Hyperämie
- Vasomotionsfrequenz
- Vasomotionsamplitude

Wie bereits in Voruntersuchungen beschrieben (8), weist der Ruhefluss je nach Messort teils große Schwankungen auf. Grund dafür sind physiologische inhomogene Verhältnisse der mikrozirkulatorischen Gefäß- und Flussverhältnisse, aber auch der verschiedenen optischen Gegebenheiten im Messvolumen.

So eignet sich der Ruhefluss also nicht zur Unterscheidung der Schweregrade einer Durchblutungsstörung oder als Maß für eine Änderung nach einer Intervention (38). Signifikant verminderte Werte kommen Hoff et al. zufolge nur bei bedrohlicher Bein-Ischämie an akralen Messpunkten vor.

Wie bei Creutzig und Caspary (18) beschrieben, sind auch absolute Flussmessungen wenig aussagekräftig, da die Gefäßarchitektur im Messbereich, der lokale Hämatokrit, der Hämoglobingehalt, die Epidermisdicke (bei der transkutanen Messung) und die Eindringtiefe des Laserstrahles im Einzelfall unbekannt sind. Erhebliche Schwankungen des Messsignals

bei nur geringfügigen Änderungen der Sondenlage, die Ausdruck dieser Einflussgrößen sowie besonders der krankheitsbedingten Inhomogenität der Mikrozirkulation sind, lassen Messungen unter Ruhebedingungen wenig sinnvoll erscheinen. Dagegen zeigten die Veränderungen des Signales unter standardisierten Reizen bei den vorgenannten Autoren eine akzeptable Reproduzierbarkeit.

So ergab sich die Notwendigkeit, zur Darstellung der verminderten vaskulären Reserve oder auch zur Abbildung von Änderungen nach einer Intervention, ein Provokationsmanöver in die Diagnostik einzuführen. Als einfach durchzuführender Belastungstest hat sich dabei die Okklusion auf übersystolische Werte mit nachfolgender Bestimmung der postokklusiven Hyperämie erwiesen. Andere Autoren benutzten dafür Okklusionszeiten zwischen 2 und 4 Minuten (73, 101 - 104).

Die Änderung der Durchblutung nach einer Okklusion hängt vom Schweregrad der PAVK ab. Als geeignete Messgrößen haben sich in der Vergangenheit der Maximalfluss, die Zeit bis zum Erreichen desselben und die Anstiegssteilheit erwiesen (39). Beim Gefäßgesunden wird der Spitzenfluss dabei nach wenigen Sekunden erreicht. Beim PAVK-Patienten ist dieser sowohl in seiner Höhe gemindert als auch die Zeit bis zu seinem Erreichen deutlich verlängert.

Ranft (73) verglich in seiner Untersuchung verschiedene Provokationsteste. Auch hier wurde die Okklusion (hier 2-minütig) im Vergleich mit einer Erhitzung der Laser-Sonde bis auf 44°C als zu bevorzugendes Verfahren beschrieben, um valide und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Dieser Befund deckt sich weiterhin mit einer Studie von Wahlberg et al. aus dem Jahre 1995 (103), in der die Autoren Patienten mit einer PAVK vor und 1-2 Tage nach einer chirurgischen Rekonstruktion eines großen arteriellen Beckengefäßes mittels transkutanem Laser-Doppler untersuchten. Sie befanden insbesondere die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses nach einem übersystolischen Stau als Provokationsmanöver als aussagekräftigsten Parameter zur Abbildung des Erfolges der chirurgischen Maßnahme.

In Bezug auf die vorgelegte Arbeit ist zu den Problemen der Laser-Doppler Flowmetrie folgendes festzuhalten:

- 1.) Es wurde nicht der Versuch unternommen, mittels LDF absolute Flusswerte zu messen.
- 2.) Bewegungsartefakte waren als solche erkenntlich und wurden nicht analysiert.
- 3.) Eventuell vorhanden Lichteinflüsse änderten sich während der Experimente nicht, so dass sich hier kein Einfluss auf die relative Laser-Doppler Flowänderung ergab.

2.7. Versuchsablauf

In den vorangegangenen Abschnitten wurden die verwandten Methoden und das Patientenkollektiv charakterisiert. Im Folgenden wird der Ablauf der Untersuchungen noch einmal zusammenfassend dargestellt:

Die Patientenrekrutierung erfolgte von der internistisch-angiologischen, als auch der gefäßchirurgischen Station des Universitätsklinikums der „Otto-von-Guericke-Universität“ Magdeburg. Alle Patienten waren längerfristig für eine PTA eines Beinarteries bei PAVK vorgesehen; sämtliche Dilatationen wurden in der radiologischen Abteilung desselben Klinikums durchgeführt.

Mindestens 24 Stunden vor der geplanten Intervention erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung. Im Folgenden wurde den Probanden zur späteren Messung des intramuskulären LDF eine ca. 7 cm lange und 0,5 mm dicke Plastik-Glasfaser-sonde möglichst genau in die Mitte des M. tibialis anterior des betroffenen Beines platziert. Dazu wurde nach lokaler Anästhesie mit 1 %-iger Xylocain-Lösung eine 18 GA-Flexüle (grün) im Winkel von 45° in den Muskel eingestochen und die metallene Nadel zurückgezogen. In den geschaffenen Führungskanal wurde die Sonde eingeschoben. Jetzt konnte der verbliebene Plastikteil der Flexüle entfernt werden; es verblieb als einziges die Plastik-Glasfaser-Sonde im Muskel (siehe Abbildung 1).

Zur Infektionsprophylaxe und Fixation wurde Betaisodona-Salbe auf die Einstichstelle aufgetragen und mit Aplika-Pflaster steril abgedeckt. Die Patienten wurden in der Versuchsanordnung zur weitmöglichen Immobilisation des Beines angehalten (siehe Abbildung 2).

Am darauffolgenden Morgen erfolgte zwei Stunden vor PTA-Beginn die erste Messung in einem separaten Untersuchungsraum mit einer konstanten Temperatur zwischen 21 – 23°C.

Nach halbstündiger Akklimatisation an Raum und Untersuchungssituation, begannen wir mit der Bestimmung der Dopplerdrücke an beiden Beinen, verbunden mit Blutdruckmessungen beider Arme.

Als nächstes wurden im Venenverschlussplethysmogramm die arterielle Ruhedurchblutung und die Hyperämiereaktion gemessen. Dafür wurden den Patienten pneumatische Staumanschetten an beide Oberschenkel direkt oberhalb der Knie angelegt. Um beide Unterschenkel wurden an der Stelle des größten Umfangs die beschriebenen Dehnungssensoren gelegt und mit dem Periquant 815 verbunden. Die Patienten lagen dabei entspannt auf einer Untersuchungsfläche, die Beine waren 30° hochgelagert, Hacken und Oberschenkel durch spezielle Schaumstoffpolster abgestützt.

Nach der Provokation durch den übersystolischen Stau, wie er zur VVP-Bestimmung der arteriellen Reserve (Hyperämiereaktion) nötig war, hatten die Patienten 30 min Zeit, so dass sich wieder die ursprünglichen Zirkulationswerte einstellen konnten. Währenddessen wurde auf dem Fußrücken des betroffenen Beines die vorher kalibrierte tcPO₂-Sonde angebracht; die Stelle wurde mit einem Stift markiert, um bei der Nachmessung die identische Lokalisation der Messsonde zu garantieren. Die transkutane LDF-Sonde wurde daneben befestigt und ebenfalls gekennzeichnet.

Jetzt konnte von der am Vorabend gelegten intramuskulären LDF-Sonde das Schutzpflaster entfernt werden, um den speziell angepassten Sensor am Ende der Glasfasersonde zu befestigen, der über das Hautniveau hinausragte. Alle angebrachten Kabel wurden mit Pflaster am Bein fixiert, um Bewegungsartefakte weitgehend zu vermeiden. Die folgende Ableitung der Parameter fand simultan und kontinuierlich statt.

Zur Ermittlung der Ruhedurchblutung wurde 5 Minuten vor übersystolischem Stau abgeleitet, dann während einer 3-minütigen Okklusionsphase und während weiterer 20 Minuten nach Lösung des Staus, um sowohl die reaktive Hyperämie als auch das Wiedereintreten der Ruhedurchblutung sicher erfassen zu können.

Die 2. Messung nach der therapeutischen Intervention erfolgte am Morgen des darauf folgenden Tages, also ca. 20-24 Stunden nach dem Eingriff entsprechend dem gleichen Ablaufschema wie zuvor beschrieben.

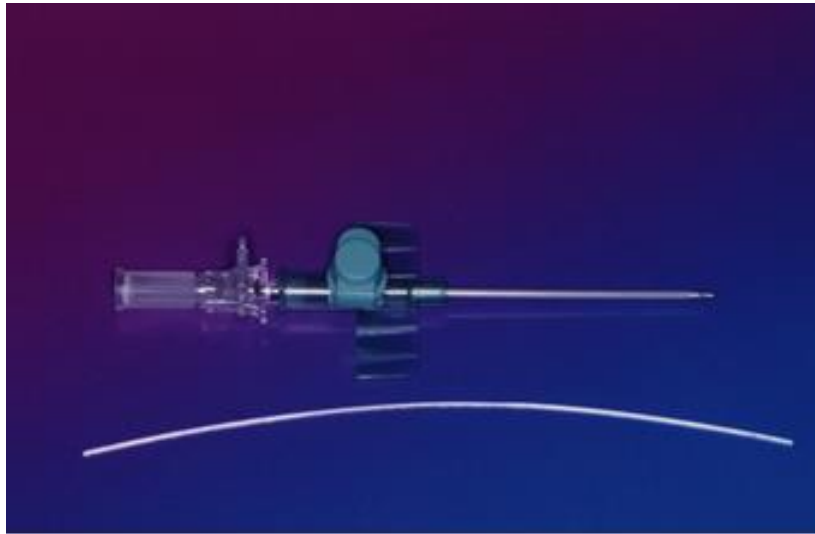


Abb. 1: Glasfasersonde und Braunüle zum Einbringen der Sonde in den M. tib. ant.

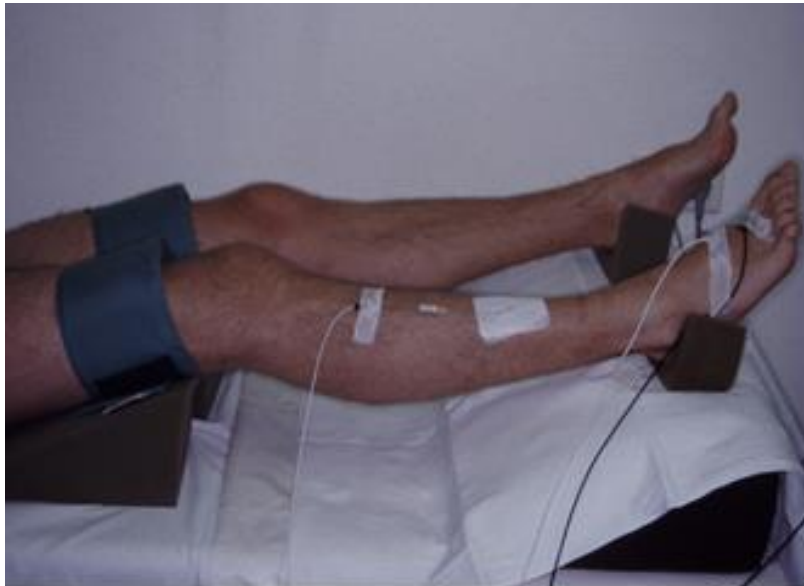
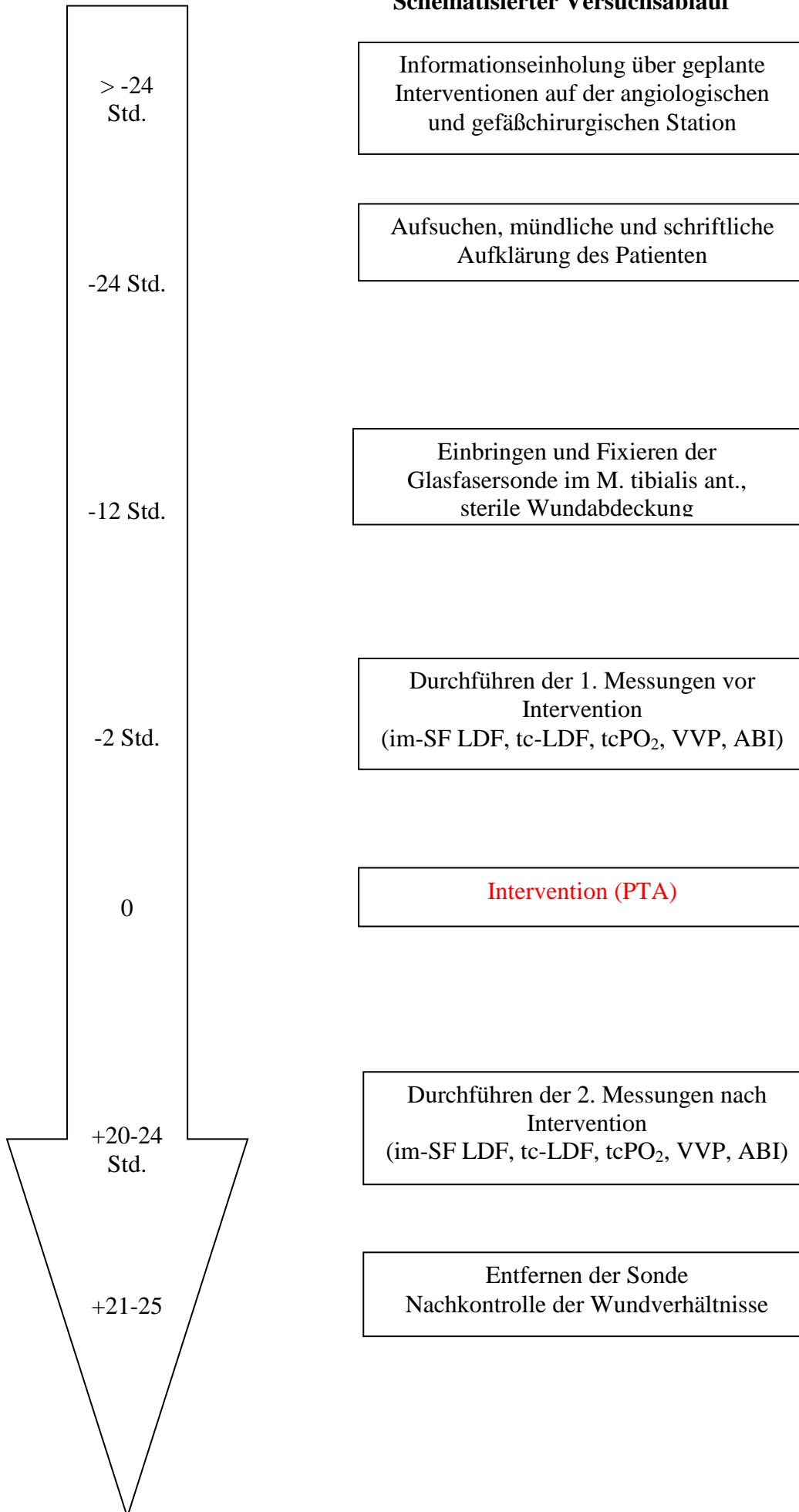


Abb. 2: Proband im Versuchsaufbau

Schematisierter Versuchsablauf



2.8. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS (Version 8.0). Für den vorher–nachher-Vergleich wurde, da eine annähernd symmetrische Verteilung der Werte vorlag, der T-Test für verbundene Stichproben verwendet (Signifikanzniveau $p < 0,05$). Für die Korrelationsuntersuchungen wurde der Pearson'schen Korrelationskoeffizient angegeben.

3. Ergebnisse

Zur Klärung der Frage, ob Vorteile in der Beurteilbarkeit des therapeutischen Erfolges nach der Rekanalisation eines stenosierten Beinarteries mittels PTA durch die intramuskuläre Messung der Mikrozirkulation durch LDF im Vergleich zu anderen Messmethoden für Durchblutungsparameter der Makro- und die Mikrozirkulation darstellbar werden und inwieweit insbesondere das muskuläre Kompartiment von der Intervention profitiert, wurden bei allen 20 Probanden statistische Tests sowohl im Gesamtkollektiv, als auch unter Berücksichtigung der Untergruppen (Diabetiker, Nicht-Diabetiker) durchgeführt.

Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

3.1. Ultraschall-doppler-Untersuchung und ankle brachial-Index

Doppler-Ultraschall-Untersuchung am behandelten Bein

Parameter		Alle	Nichtdiabetiker	Diabetiker
Dopplerdrücke vor PTA (mmHg)	X	79,8	77,5	81,2
	SD	35,8	40,3	34,3
<hr/>				
Dopplerdrücke nach PTA (mmHg)	X	94,8	92,5	96,3
	SD	41,3	30,0	48,7
p		0,04	0,2	0,1
<hr/>				
ABI vor PTA	X	0,5	0,53	0,5
	SD	0,28	0,28	0,2
<hr/>				
ABI nach PTA	X	0,7	0,67	0,7
	SD	0,2	0,27	0,3
p		< 0,0001	0,05	0,005

Tab. 3.1.: Dopplerdrücke und ankle-brachial-Index am behandelten Bein

Dargestellt sind die Dopplerdrücke und der daraus errechnete ankle-brachial-Index (ABI) am mit der PTA behandelten Bein, aufgeteilt in das Gesamtkollektiv, die Gruppe der Diabetiker und der Nicht-Diabetiker.

Wir fanden eine signifikante Verbesserung der absoluten Druckwerte im Gesamtkollektiv, sowie eine signifikante Verbesserung des ankle-brachial-Index in allen drei Patientengruppen.

Am unbehandelten Bein zeigte die PTA keine Auswirkungen auf die systolische Druckwerte am Knöchel oder den daraus berechneten ankle-brachial-Index.

Dies galt gleichermaßen für alle drei Patientengruppen.

3.2. Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes

Nach einer Akklimatisationsphase von 20 min, bestimmten wir den Ruhefluss, den Minimalfluss unter übersystolischem Stau (ausgelöst durch eine Beinmanschette) sowie den maximalen Fluss nach Staulösung und berechneten aus den erhaltenen Werten den Grad der Steigung. Die Ergebnisse sind in nachfolgenden Tabellen dargestellt, die die Entwicklung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes vor und nach PTA, unterteilt in die Patientengruppen: Gesamtkollektiv (alle Patienten), Nicht-Diabetiker und Diabetiker aufzeigen.

a) Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, Gesamtkollektiv

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so waren keine signifikanten Unterschiede des Sauerstoffpartialdruckes vor und nach PTA messbar.

		Ruhe-tcpO ₂ (mmHg)	minimaler tcpO ₂ - Druck unter Stau (mmHg)	maximaler tcpO ₂ - Druck in Hyper- ämie (mmHg)	Steigung nach Staulösung
vor PTA	X	26,1	11,3	43,1	0,09
	SD	18,8	14,3	11,1	0,07
nach PTA	X	26,7	5,8	43,2	0,1
	SD	15,3	3,9	17,4	0,05
P		0,9	0,1	1,0	0,5

Tab. 3.2.: Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, Gesamtkollektiv

b) Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, Nicht-Diabetiker

In der Gruppe der Nicht-Diabetiker zeigten sich gleichfalls keine signifikanten Verbesserungen des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes im Vergleich vor und nach einer PTA, jedoch eine Tendenz ($p = 0,06$) zur Verbesserung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes in der Hyperämie nach übersystolischem Stau.

		Ruhe-tcpO2 (mmHg)	minimaler tcpO2- Druck unter Stau (mmHg)	maximaler tcpO2- Druck in Hyper- ämie (mmHg)	Steigung nach Staulösung
vor PTA	X	33,9	13,2	45,6	0,12
	SD	20,2	15,5	9,8	0,09
nach PTA	X	32,9	6,4	54,5	0,14
	SD	14,7	4,3	13,2	0,05
p		0,3	0,3	0,06	0,5

Tab. 3.3.: Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, nur Nicht-Diabetiker

c) Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, Diabetiker

Auch die Gruppe der Diabetiker konnte keine signifikanten Unterschiede vor und nach einer PTA bezüglich der gemessenen Sauerstoffpartialdrücke aufweisen.

		Ruhe-tcpO2 (mmHg)	minimaler tcpO2- Druck unter Stau (mmHg)	maximaler tcpO2- Druck in Hyper- ämie (mmHg)	Steigung nach Staulösung
vor PTA	X	20,9	9,4	40,7	0,08
	SD	16,7	13,4	12,6	0,03
nach PTA	X	22,5	5,3	31,9	0,08
	SD	14,8	3,9	13,6	0,05
p		0,6	0,4	0,3	1,0

Tab. 3.4.: Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, nur Diabetiker

3.3. Venenverschlussplethysmographie

Um zu prüfen, ob sich mittels Venenverschlussplethysmographie (VVP) Verbesserungen der Durchblutung im betroffenen Bein nach einer PTA nachweisen lassen, bestimmten wir den arteriellen Einstrom, den Erstfluss der arteriellen Reserve (FF – first flow), den Spitzenfluss der arteriellen Reserve (PF-peak flow) und maßen die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses. Die Werte wurden in ml/100ml und Minute bzw. bei der Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses in Sekunden angegeben.

Wir unterteilten die Ergebnisdarstellung erneut in drei Kollektive: Gesamtkollektiv, die Gruppe der Nicht-Diabetiker und die Gruppe der Diabetiker.

Dabei konnten in keinem der bestimmten Parameter signifikante Unterschiede im Vergleich vor und nach einer PTA gesehen werden. Auch die Untergliederung in die unten genannten Kollektive erbrachte keine Hinweise auf eine Perfusionsänderung, die sich mit Hilfe der VVP hätte nachweisen lassen.

			art. Einstrom (ml/100 ml je min.)	art. Reserve FF (ml/100 ml je min.)	art. Reserve PF (ml/100ml je min.)	time to PF (Sek.)
	Behandeltes Bein	vor PTA	X	2,4	5,3	6,6
SD			1,6	4,4	3,7	14,7
nach PTA		X	2,5	6,5	7,3	18,2
		SD	1,5	4,9	4,3	15,7
p			1,0	0,3	0,4	0,8
Unbehandeltes Bein	vor PTA	X	1,9	4,8	6,1	19,2
		SD	1,3	3,7	3,4	11,2
	nach PTA	X	1,9	5,6	6,4	18,2
		SD	1,4	3,9	3,5	14,9
	p			1,0	0,2	0,5

Tab. 3.5.: Venenverschlussplethysmographie, Gesamtkollektiv

			art. Einstrom (ml/100 ml je min.)	art. Reserve FF (ml/100 ml je min.)	art. Reserve PF (ml/100 ml je min.)	time to PF (Sek.)	
	Behandeltes Bein	vor PTA	X	2,2	5,4	6,9	19,3
SD			1,0	5,3	4,3	18,1	
nach PTA		X	2,1	6,2	7,5	19,3	
		SD	0,9	4,8	4,1	16,2	
p			0,9	0,7	0,6	1,0	
Unbehandeltes Bein	vor PTA	X	1,6	3,8	5,3	20,7	
		SD	0,8	2,4	2,5	11,3	
	nach PTA	X	1,5	5,5	6,1	12,1	
		SD	0,8	3,0	2,2	9,5	
	p			0,6	0,1	0,4	0,09

Tab. 3.6.: Venenverschlussplethysmographie, Nicht-Diabetiker

			art. Einstrom (ml/100 ml je min.)	art. Reserve FF (ml/100 ml je min.)	art. Reserve PF (ml/100 ml je min.)	time to PF (Sek.)	
	Behandeltes Bein	vor PTA	X	2,5	5,2	6,4	15,8
SD			1,9	4,1	3,5	13,1	
nach PTA		X	2,7	6,6	7,3	17,5	
		SD	1,9	5,2	4,6	16,0	
p			0,8	0,4	0,5	0,7	
Unbehandeltes Bein	vor PTA	X	2,1	5,4	6,5	18,3	
		SD	1,5	4,2	3,8	11,5	
	nach PTA	X	2,2	5,7	6,6	21,7	
		SD	1,7	4,5	4,1	16,7	
	p			0,8	0,8	0,9	0,5

Tab. 3.7.: Venenverschlussplethysmographie, Diabetiker

3.4. Laser-Doppler-Flow-Messungen

Die folgenden drei Tabellen beschreiben die während, bzw. nach der Laser-Doppler-Flow-Messung (LDF) bestimmten Parameter: Ruhefluss, den Minimalfluss während des dreiminütigen übersystolischen Staus, den Maximal-Fluss nach Staulösung und den nach 20 Minuten gemessenen sogenannten Postfluss. Wir bestimmten die Hyperämiedauer.

Weiterhin berechneten wir die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses und die halbe Zeit bis zum Spitzenfluss, um die Steilheit des Anstiegs bestimmen zu können.

Wir verglichen nun die Ergebnisse vor und nach einer PTA sowie zwischen intramuskulärer und transkutaner Laser-Doppler-Flow-Messung. Die Angabe der Einheiten fand, soweit nicht anders angegeben, in AU (arbitrary units, willkürlichen Einheiten) statt. Zeiten wurden in Sekunden angegeben.

Dabei zeigten sich folgende Resultate:

a) Tabelle 3.8.: Im Gesamtkollektiv (alle Patienten) konnte eine signifikante Verbesserung der Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses von 120 auf 73 sec. nach PTA in der intramuskulären Messung nachgewiesen werden. Die Dauer der Hyperämie im Vergleich intramuskulär zu transkutan zeigte eine hohe Korrelation vom 0,9 bei einer Signifikanz von $p=0,01$.

Im im-LDF zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz ($p=0,05$) hinsichtlich einer Verbesserung der Werte der time to PF nach der therapeutischen Intervention.

Signifikante Verbesserungen des Ruheflusses oder der Anstiegssteilheit ($\frac{1}{2}$ time to PF) ließen sich nicht nachweisen.

Betrachtet man die Einzelergebnisse hinsichtlich des Ausmaßes des Maximal-Flusses und der Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses nach Staulösung als Parameter für einen möglichen Benefit durch die PTA, so fanden sich sehr heterogene Verläufe. Bei jeweils 9 (teils verschiedenen) Probanden zeigte sich nach der PTA ein verbesserter Wert für den Ruhefluß im muskulären und/oder im transkutanen Kompartiment, 12 Probanden zeigten eine Verkürzung der time to PF im muskulären und 10 im transkutanen Kompartiment.

6 Probanden zeigten Verläufe, die eine Verbesserung der Hyperämie nach Staulösung simultan in beiden Kompartimenten aufwiesen.

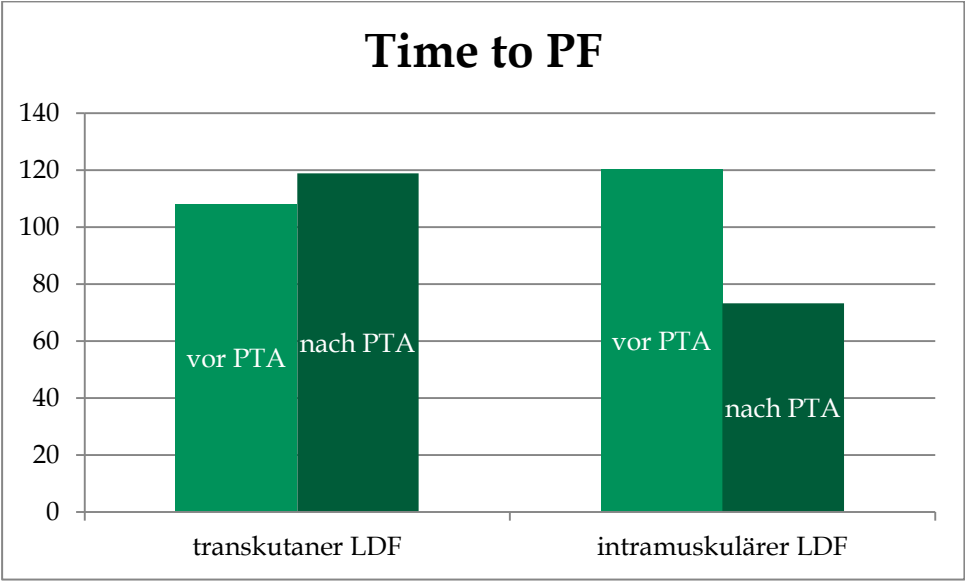
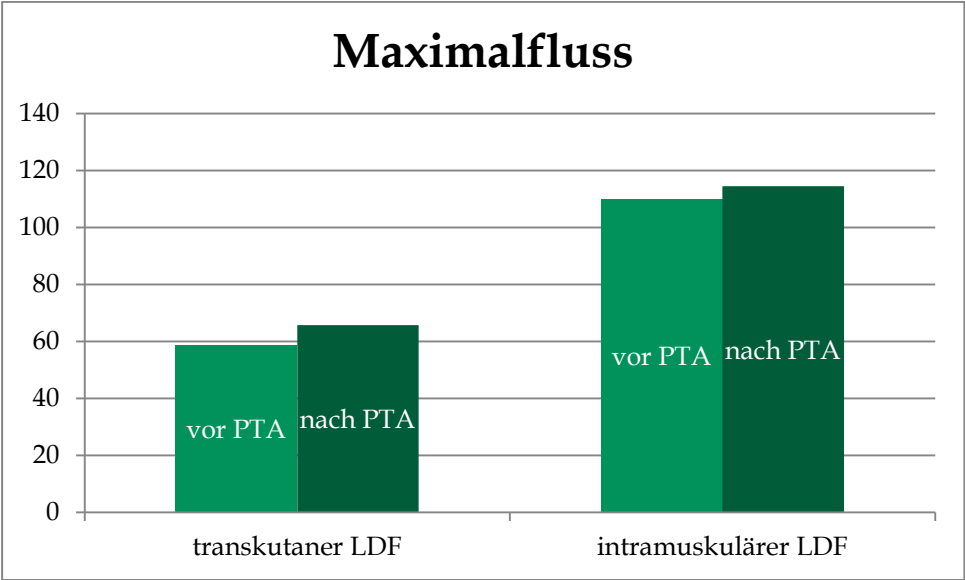
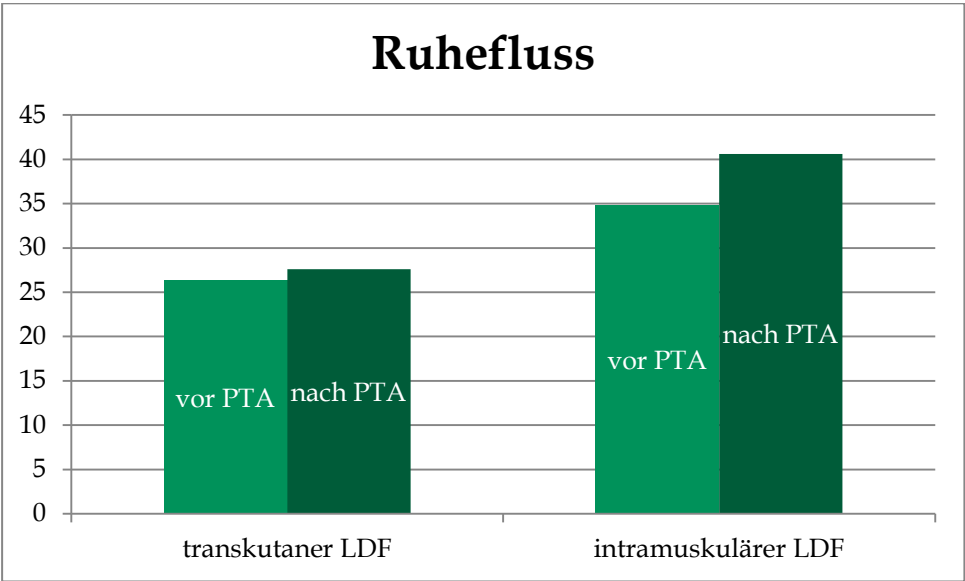
Lediglich bei 4 Probanden waren Verbesserungen des Spitzenflusses nach der Intervention in beiden Kompartimenten, verbunden mit einer gleichzeitigen Verbesserung der time to PF ebenfalls in beiden Kompartimenten nachweisbar.

a) Laser-Doppler-Flow-Messungen, Gesamtkollektiv

		Ruhefluss (in AU)	Minimalfluss unter Stau (in AU)	Maximalfluss nach Stau (in AU)	Postfluss (in AU)	Time to PF (in sec)	½ Time to PF (in sec)	Hyperämie- dauer (in sec)	
transkutaner LDF	vor PTA	X	26,3	6,1	58,9	27,6	108,0	48,7	209,7
		SD	21,9	2,8	36,4	21,4	96,8	43,7	126,3
	nach PTA	X	27,6	6,4	65,7	29,6	118,9	48,8	197,0
		SD	21,5	5,6	68,8	21,6	83,5	40,9	64,2
	p		0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	1,0	0,7
intra- muskulärer LDF	vor PTA	X	34,8	10,8	110,0	36,7	120,4	68,8	287,7
		SD	21,7	7,1	93,6	25,6	126,5	97,8	213,9
	nach PTA	X	40,6	9,9	114,5	40,4	73,3	40,2	293,1
		SD	32,7	7,4	113,3	35,4	62,8	39,3	255,6
	p		0,4	0,7	0,9	0,7	0,05	0,2	0,9
Korrelation intramuskulär / transkutan	K	0,1	0,5	-0,07	0,07	0,2	0,08	0,9	
	p	0,6	0,04	0,7	0,8	0,4	0,7	0,01	

Tabelle 3.8.: Parameter der Laser-Doppler-Flow-Messungen, Gesamtkollektiv

Grafik zu Tabelle 3.8.: Laser-Doppler-Flow-Messungen, Gesamtkollektiv



b) Tabelle 3.9.: In der Untergruppe der nicht an Diabetes erkrankten Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Maximalflusses nach Lösung des übersystolischen Staus nach PTA von 43 auf 58 AU bei $p=0,03$.

Ruhefluss und Hyperämiedauer zeigten intramuskulär und transkutan eine hohe Korrelation von 0,8 bzw. 0,9 im Vergleich vor und nach der PTA.

Es ergaben sich keine weiteren Signifikanzen.

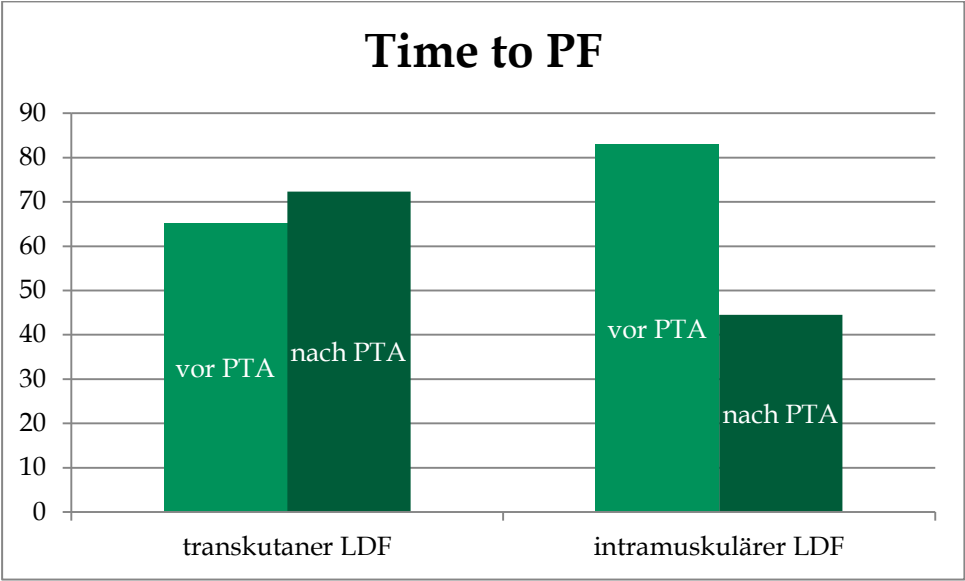
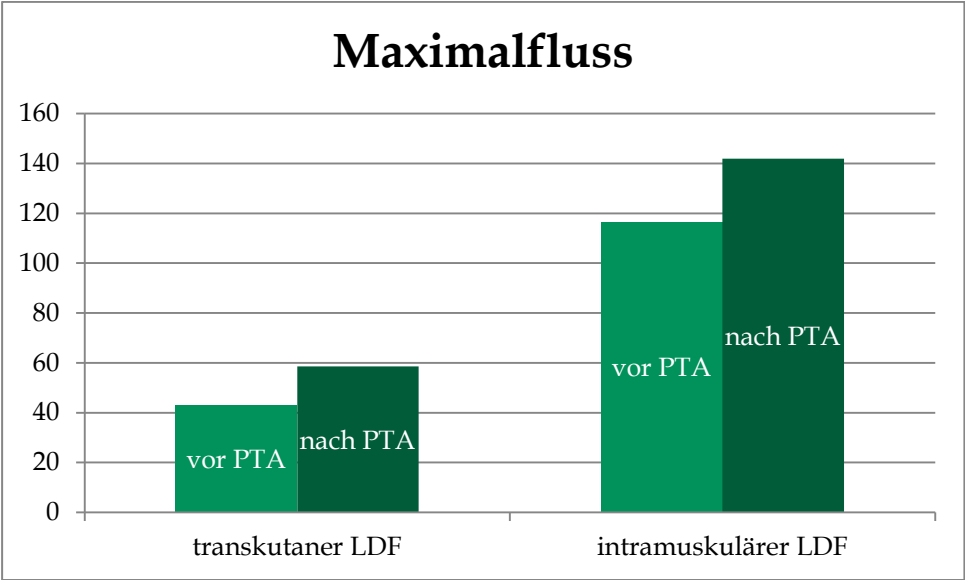
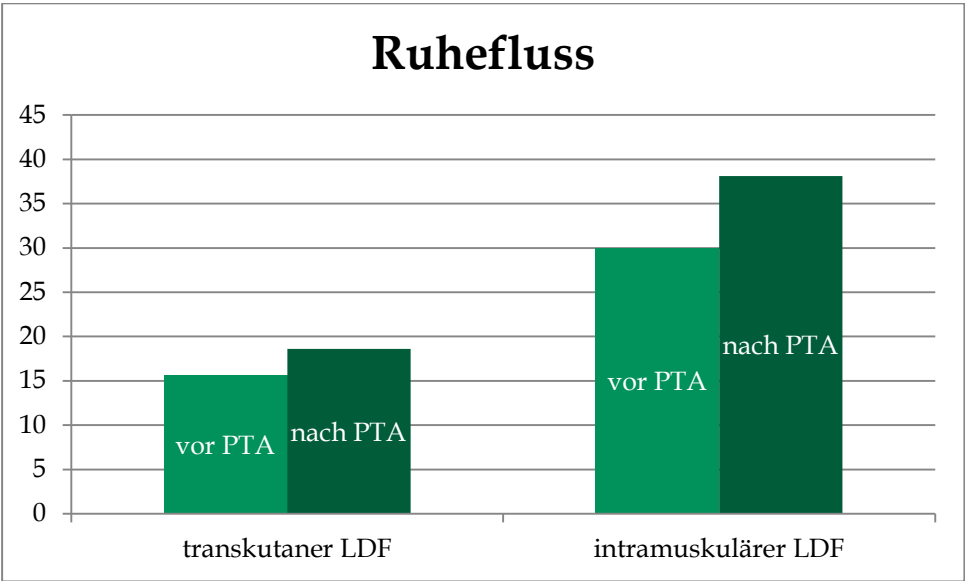
Ein Blick in die individuellen Ergebnisse zeigt bei 6 der 8 Probanden eine Verbesserung des Spitzenflusses im muskulären und bei 5 Probanden im transkutanen Kompartiment. Bei 3 Probanden fand sich diese Verbesserung in beiden untersuchten Kompartimenten gleichzeitig. 5 Probanden zeigten eine Verbesserung der time to PF im muskulären und 4 im transkutanen Kompartiment.

b) Laser-Doppler-Flow-Messungen, Nicht-Diabetiker

		Ruhefluss (in AU)	Minimalfluss unter Stau (in AU)	Maximalfluss nach Stau (in AU)	Postfluss (in AU)	Time to PF (in Sek.)	½ Time to PF (in Sek.)	Hyperämie- dauer (in Sek.)	
transkutaner LDF	vor PTA	X	15,6	6,0	43,0	17,0	65,1	36,1	216,0
		SD	5,9	1,8	18,4	6,6	43,5	27,8	154,0
	nach PTA	X	18,6	4,6	58,6	20,0	72,3	39,9	210,3
		SD	9,4	1,1	23,1	10,6	36,2	18,3	64,6
	p		0,3	0,08	0,03	0,4	0,4	0,6	0,9
intra- muskulärer LDF	vor PTA	X	30,0	10,6	116,5	25,5	82,9	53,9	316,3
		SD	14,3	8,8	107,5	17,8	79,8	66,2	240,6
	nach PTA	X	38,1	8,1	141,9	41,1	44,5	28,2	292,3
		SD	36,5	5,6	135,3	37,7	25,1	20,2	245,5
	p		0,5	0,4	0,7	0,1	0,1	0,2	0,8
Korrelation intramuskulär / transkutan	K	0,8	0,1	0,2	0,2	0,4	0,2	0,9	
	p	0,03	0,7	0,7	0,6	0,3	0,7	0,01	

Tabelle 3.9.: Parameter der Laser-Doppler-Flow-Messungen, nur Nicht-Diabetiker

Grafik zu Tabelle 3.9.: Laser-Doppler-Flow-Messungen, Nicht-Diabetiker



c) Tabelle 3.10.: In der Untergruppe der an Diabetes erkrankten Patienten konnte lediglich eine hohe Korrelation intramuskulär zu transkutan vor und nach PTA in der Anstiegsteilheit $\frac{1}{2}$ time to PF gefunden werden. Weitere Signifikanzen ergaben sich nicht.

Betrachtet man auch hier die Einzelergebnisse der Probanden so zeigten sich sehr unterschiedliche Resultate.

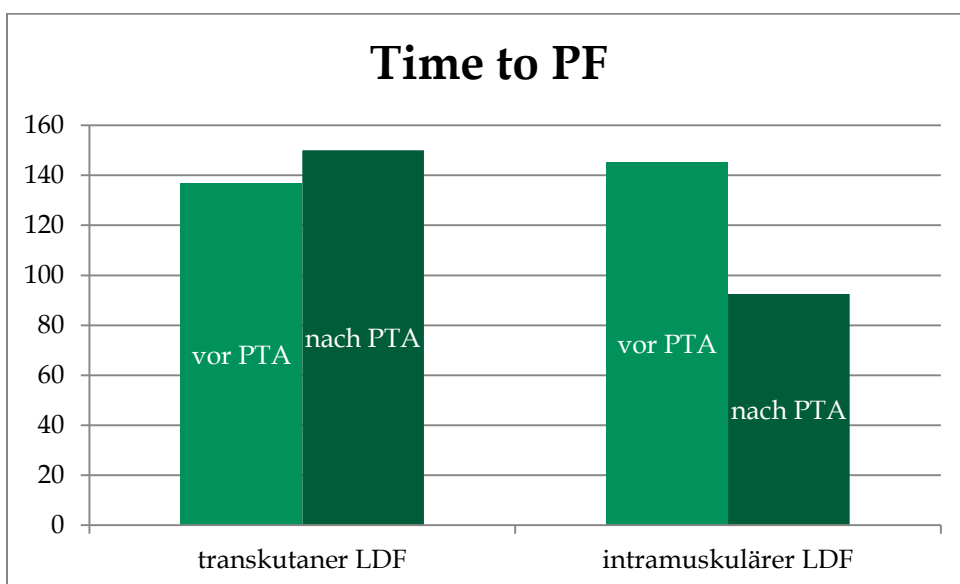
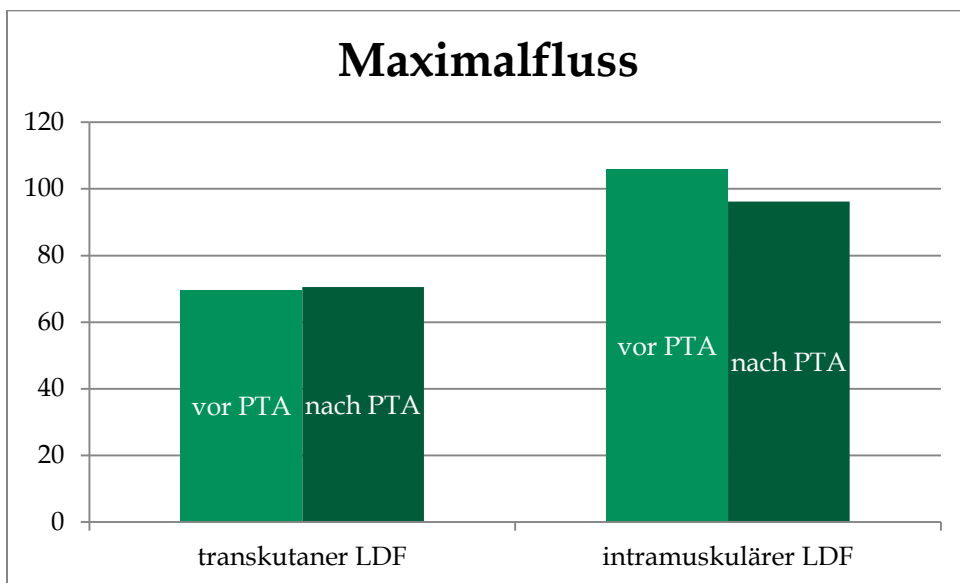
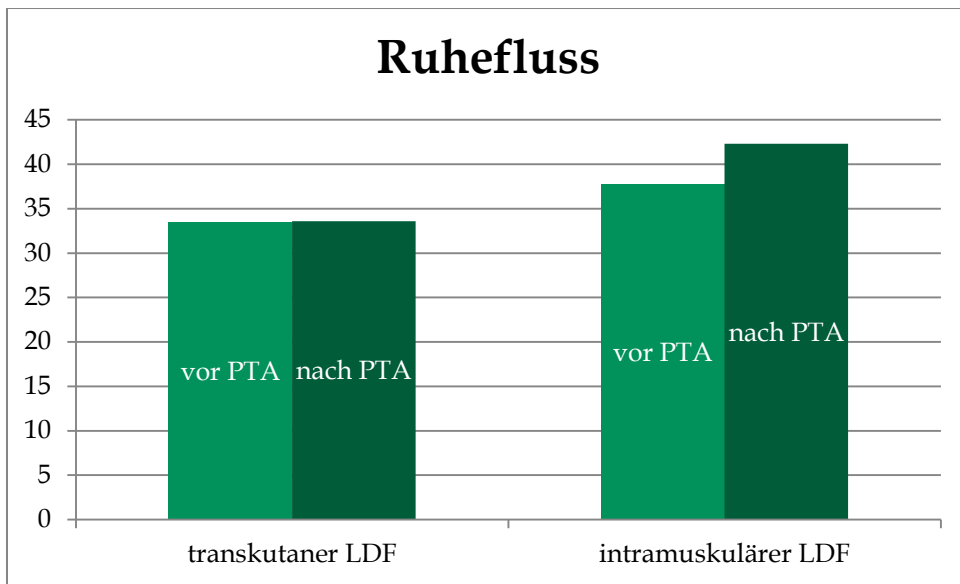
3 Probanden profitierten im intramuskulären und 4 im transkutanen Kompartiment hinsichtlich des Ruheflusses von der Intervention. Bei 3 der Probanden konnten wir sowohl in der transkutanen wie auch in der intramuskulären Messung eine Verbesserung nachweisen. Bei einem Probanden war dies nur in der transkutanen Messung nachweisbar. Hinsichtlich der time to PF fanden sich bei 7 Probanden in der intramuskulären Messung und bei 6 in der transkutanen Messung Verbesserungen der Messwerte.

c) Laser-Doppler-Flow-Messungen, Diabetiker

		Ruhefluss (in AU)	Minimalfluss unter Stau (in AU)	Maximalfluss nach Stau (in AU)	Postfluss (in AU)	Time to PF (in Sek.)	½ Time to PF (in Sek)	Hyperämie- dauer (in Sek.)	
transkutaner LDF	vor PTA	X	33,5	6,2	69,5	34,6	136,7	57,1	200,8
		SD	26,0	3,4	42,0	25,1	112,8	51,1	90,8
	nach PTA	X	33,6	7,6	70,5	36,0	150,0	54,8	178,4
		SD	25,3	7,1	88,1	25,0	92,6	50,8	65,8
	p		1,0	0,3	0,9	0,9	0,7	0,9	0,5
intra- muskulärer LDF	vor PTA	X	37,8	10,9	105,7	44,2	145,3	78,7	263,1
		SD	25,6	6,2	87,9	27,8	147,9	116,0	204,4
	nach PTA	X	42,3	11,2	96,2	39,8	92,5	48,3	293,7
		SD	31,6	8,5	98,0	35,5	73,6	47,2	283,5
	p		0,7	0,9	0,8	0,7	0,2	0,4	0,7
Korrelation intramuskulär / transkutan	K	-0,05	0,5	-0,1	0,03	-0,07	0,9	0,8	
	p	0,9	0,08	0,7	0,9	0,8	0,0001	0,4	

Tabelle 3.10.: Parameter der Laser-Doppler-Flow-Messungen, Diabetiker

Grafik zu Tabelle 3.10.: Laser-Doppler-Flow-Messungen, Diabetiker



4. Diskussion

Die Funktionen aller Organe hängen von einer gut funktionierenden Mikrozirkulation ab, die Blut ins Gewebe hinein und wieder abtransportiert.

Wie aus Voruntersuchungen bekannt (66), liegt bei Einsetzen der ersten Beschwerden der PAVK meist schon ein jahrzehntelanger Entwicklungsweg der Verschlusskrankheit vor, der bis dahin ohne klinische Symptomatik blieb. Gründe dafür sind oft die fehlende Ausbelastung im Alltag, die Durchblutungsreserve (beispielsweise 400% bei den Koronargefäßen) und die Ausbaufähigkeit von Kollateralkreisläufen. Relevant ist hier vor allem die Geschwindigkeit des Eintrittes der Gefäßveränderungen. Für die Ausfallserscheinungen sind neben der Geschwindigkeit der Entwicklung, Ausdehnung und Ausmaß der Wandveränderungen wichtig.

Bei den großen Beingefäßen beispielsweise ist deshalb eine allmählich einsetzende Lumeneinengung bis zu 70% gewöhnlich nicht mit einer Einschränkung der Durchblutungsreserve und vielfach auch nicht mit einer Änderung des Druckgefälles verbunden. Somit ist die des öfteren ersichtliche Diskrepanz zwischen erheblichem pathologisch-anatomischen Befund und Fehlen jeglicher klinischer Anzeichen überraschend, aber erklärbar.

Der allmählichen Entwicklung eines arteriellen Verschlusses entspricht demnach zunächst nur die Einschränkung der Durchblutungsreserve, d.h. die Fähigkeit, die Durchblutung maximal zu steigern und somit dem eventuell geforderten entsprechenden Bedarf anzupassen.

H. Mörl (66) empfahl bereits 1985 unter anderem die Messung der reaktiven Hyperämie (damals mittels VVP und Xenon 133-Gewebsclearance) zur Frühdiagnostik der PAVK.

Besonders seit den 80-er Jahren haben bzw. hatten verschiedenste Verfahren zur Darstellung arterieller Flussgrößen bei der Untersuchung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in den klinischen Alltag Eingang gefunden (10, 33, 39, 69, 73, 74, 87). Durchgesetzt haben sich bis heute jedoch überwiegend noninvasive und im Praxisalltag einfach durchzuführende Techniken wie die ABI-Bestimmung, die farbkodierte Duplexsonographie, ferner Weiterentwicklungen radiologischer Verfahren wie die kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie und die computertomographische Angiographie. Die klassische Angiographie birgt bei deutlich höherem Risiko jedoch die Möglichkeit einer gleichzeitigen Intervention im Rahmen der Untersuchung (60). Venenverschlussplethysmographie, Sauerstoffpartialdruckmessung und Laser-Doppler-Fluxmessungen haben im alltäglichen

Patientenmanagement keinen hervorgehobenen Stellenwert, werden jedoch auch aktuell in der Grundlagenforschung und Durchführung klinischer Studien weiterhin angewandt (7, 9, 11, 27, 31, 36, 37, 42, 43, 61, 62, 70, 71, 72, 76, 77, 79, 81, 82, 83, 85, 94, 96, 97, 105).

Eines der Verfahren ist dabei die intramuskuläre Messung des Laser-Doppler-Flow, die auf den Erfahrungen mit transkutanen Messmethoden basiert. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl bereits länger angewandte Verfahren wie die Bestimmung des ankle-brachial-Index (ABI) mittels Ultraschall-Doppler, die transkutane Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes und die Venenverschlussplethysmographie (VVP), aber auch die intramuskuläre und transkutane Laser-Doppler-Flux-Messung dahingehend untersucht, ob Vorteile in der Abbildung von Perfusionsänderungen nach der PTA eines großen Beinarteries bei an PAVK erkrankten Patienten durch die intramuskuläre Messung der Mikrozirkulation im Musculus tibialis anterior mittels intramuskulärem LDF zu erfassen sind und inwieweit das muskuläre Kompartiment profitiert.

Insgesamt wurden dazu 20 Patienten (14 (60%) davon männlich) vor und nach dem Eingriff mit den vorgenannten Methoden untersucht. Die Patientengruppe wurde dabei sowohl als Gesamtkollektiv betrachtet, als auch getrennt nach Diabetikern und Nicht-Diabetikern untersucht.

Die Aufteilung der Patienten nach den Erkrankungsstadien nach Fontaine zeigte mit einer Verteilung über die Stadien II b bis IV mit einem Schwerpunkt der Verteilung im Stadium II b eine Heterogenität, die die klinische Situation widerspiegelt.

Wir untersuchten in der Auswertung der Daten nach Diabetikern und Nicht-Diabetikern, da aus Voruntersuchungen (49, 64) bekannt ist, dass eine diabetische Mikroangiopathie bereits ohne nachweisliches Vorliegen einer höhergradigen Stenosierung eines größeren Gefäßes zu Mikrozirkulationsstörungen führt, die beispielsweise zu einer Beeinträchtigung der postokklusiven reaktiven Hyperämie beitragen. Als Ursache kommen dafür in frühen Stadien der Diabetes-Erkrankung Endotheldysfunktionen in Frage, die den Tonus der glatten Gefäßwandmuskulatur beeinflussen, weiterhin eine Erhöhung der Blutviskosität und des Fibrinogenspiegels sowie eine reduzierte Erythrozytenverformbarkeit (26).

Eine Unterteilung des Patientenkollektives in Raucher und Nichtraucher zur getrennten Auswertung der Ergebnisse wurde aufgrund des hohen Anteiles von Rauchern im Patientenkollektiv und der sich daraus ergebenden geringen Fallzahl der Nichtraucher nicht durchgeführt.

4.1. Ultraschall-doppler-Untersuchung und Ermittlung des ankle-brachial-Index

Beim Ultraschall-doppler zur Bestimmung des ABI fanden wir nach der PTA eine signifikante Verbesserung der absoluten Druckwerte im Gesamtkollektiv, sowie eine signifikante Verbesserung des ankle-brachial-Index in allen drei Patientengruppen.

Am unbehandelten Bein zeigte die PTA keine Auswirkungen auf die systolische Druckwerte am Knöchel oder den daraus berechneten ankle-brachial-Index.

Unsere Ergebnisse decken sich hier mit den Resultaten einer Studie von Wahlberg et al. (103). Die Autoren erhielten dabei signifikante Verbesserungen des ankle-brachial-Index vor und nach einer Gefäßrekonstruktion eines großen arteriellen Beckengefäßes.

Normalerweise ist der mit dem Doppler-Detektor gemessene Knöchelarteriendruck in Ruhe mindestens gleich hoch oder sogar höher als der systolische Blutdruck im Oberarm.

Der Quotient Knöcheldruck / Oberarmdruck liegt beim Gefäßgesunden um 1 oder höher, was wahrscheinlich durch Überlagerung von Refluxwellen aus dem Fuß verursacht wird (50).

Mit dem Auftreten einer arteriellen Minderdurchblutung im Bereich der unteren Körperhälfte fällt er auf der betroffenen Seite deutlich unter 1.

H. Mörl (66) beschrieb in seiner Arbeit zur Frühdiagnose der peripheren Arteriosklerose die periphere Druckmessung mit Hilfe der Ultraschall-doppler-Sonde als noch zu unzuverlässig.

De Graaff et al. (30) konnten 2001 jedoch eine gute inter- wie auch intraobserver Reproduzierbarkeit für den ABI nachweisen, was die Anwendbarkeit der Methode untermauert. So wird auch in aktuellen Arbeiten die Bestimmung des ABI als bewährter Makrozirkulationsparameter zum Vergleich mit Methoden der Mikrozirkulationsmessung herangezogen (52).

Dies spiegelt sich auch im hohen Stellenwert wider, den die ABI-Bestimmung in den aktuellen Leitlinien zur Diagnose der PAVK hat (60). Grund ist zweifelsohne, dass diese Methode bei einer Sensitivität bis 68% und einer Spezifität der Befunde bis fast 100 % einfach durchzuführen ist, für den Patienten quasi keine Belastung oder Gefährdung darstellt und ausgesprochen kostenarm ist.

Einschränkend muss bei Vorliegen einer Mönckeberg-Mediasklerose auf eine eingeschränkte Aussagekraft der Methode hingewiesen werden (52).

4.2. Transkutaner Sauerstoffpartialdruck

Unsere Untersuchungen zeigten in allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes ($tcPO_2$) vor und nach der Intervention. Hierfür kommen unter Berücksichtigung unseres Studiendesigns und der Literatur mehrere Gründe in Betracht.

Bracht et al. (6) fanden in einer Untersuchung von Probanden mit einer PAVK nach Intervention eine signifikante Verbesserung des transkutanen $tcPO_2$, führten die Nachuntersuchung jedoch erst am zweiten Tag nach Intervention durch. Es wurde hierbei diskutiert, ob die zögerliche Besserung der Hautmikrozirkulation durch einen vorübergehenden Reperfusionsschaden mit daraus folgender (teils minimaler) Ödembildung resultiert oder ob eine sich nicht sofort nach Intervention einstellende Steigerung der nutritiven auf Kosten der nicht-nutritiven Hautdurchblutung dies bedingte. Insgesamt erwies sich bei den Autoren die Methode zur Verlaufskontrolle jedoch als geeignet.

Eine weitere Möglichkeit der Verzögerung des Anstieges der Mikrozirkulationswerte könnte die Ablösung von Mikrothromben unter der Intervention sein (4, 56).

Nach Creutzig und Caspary (18) zeigten Messungen des $tcPO_2$ im zeitlichen Verlauf eine akzeptable Reproduzierbarkeit, so dass der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung eine gewisse Stellung in der klinischen Praxis zukommt. Ausschlaggebend dafür ist auch die einfache, unkomplizierte, schmerz- und risikofreie Anwendbarkeit am Patienten. So wiesen auch Schmidt et al. (90) auf die gute Anwendbarkeit der Methode hin, um Gefäßgesunde mittels eines einfachen Provokationsmanövers (Laufband) von Patienten mit PAVK Stadium I und II nach Fontaine zu unterscheiden. Sie fanden hierfür eine 100-prozentige Spezifität und Sensitivität.

Wie gleichfalls bei Creutzig und Caspary (17) beschrieben, lässt sich der Erfolg oder Misserfolg einer PTA gut mit der $tcPO_2$ -Methode belegen. Jedoch scheint die Endstrombahn wie oben bereits beschrieben erst nach Tagen auf den lumeneröffnenden Eingriff zu reagieren.

Dies war möglicherweise der Grund, dass wir in unseren Untersuchungen des $tcPO_2$ keine signifikanten Veränderungen beobachten konnten. (In unserer Studie fand die Nachmessung 24 Stunden nach der Intervention statt.) Eine Zielsetzung unserer Untersuchung bestand darin,

die akuten Veränderungen nach einer PTA zu erfassen, hierfür muss die Methode somit als ungeeignet angesehen werden.

So beschreiben auch Wagner et al. (101) eine nicht signifikante Verbesserung der tcPO₂-Werte bereits am Folgetag nach einer PTA, bei weiterer und dann signifikanter Verbesserung der Werte in einer nach sechs Wochen nach dem Eingriff durchgeführten Nachuntersuchung und konnten mit der Methode den positiven Effekt der PTA auf die Sauerstoffversorgung der Haut bei Patienten mit PAVK nachweisen. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Stalc und Poredos (91).

Wagner et al. (101) schlussfolgerten weiterhin auf den positiven Effekt einer PTA nicht nur auf die Makrozirkulation sondern ebenso auf die kutane Mikrozirkulation.

Die Autoren verglichen hier die PTA-Interventionsgruppe mit einer Kontrollgruppe, bei der lediglich eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt wurde. Überraschenderweise fanden sich bei der Kontrollgruppe nach DSA teils signifikant verschlechtere tcPO₂-Werte, was auf die Wirkung des Kontrastmittels zurückgeführt wurde.

Möglicherweise liegt auch hierin zumindest teilweise die Erklärung für die verzögerten Änderungen der tcPO₂-Werte nach einer PTA.

De Graaff et al. (30) fanden einschränkend für die Methode eine nur geringe inter- und intraobserver Reproduzierbarkeit, die deutlich geringer ausfiel als beispielsweise bei der Bestimmung des ABI.

Ähnlich äußerten sich Creutzig et al. (18), die eine große Variabilität der Messergebnisse im Longitudinalverlauf einer kontinuierlich durchgeführten Messung aufzeigten. Dies zeigte sich auch in den großen Standardabweichungen bei unseren Ergebnissen (z.B. beim Ruhe- tcPO₂, mit $X = 26,1$ und $SD = 18,8$), die somit nicht nur auf die kleine Fallzahl zurückzuführen sein könnten.

Interessant sind hierzu auch die Ergebnisse von Svalestad und Hellem (95), die nach Untersuchungen von Gesichtshaut und Zahnfleisch darauf hinwiesen, dass vergleichende Messungen des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes zur selben Tageszeit durchgeführt werden sollten, da vermutlich in Folge einer circadianen Rhythmik signifikante Veränderungen der Messergebnisse vorlagen. In unserer Untersuchung waren wir aufgrund der zeitlichen Koordination mit der klinischen Versorgung der Patienten an Vorgaben der

Behandler gebunden. Innerhalb des Zeitfensters der Nachuntersuchung von 20-24 Stunden nach Intervention war somit eine exakte Einhaltung derselben Tageszeit nicht immer möglich.

B. Fagrell und M. Intaglietta (26) beschrieben die Methode des $tcPO_2$ als nützlich in der Unterscheidung zwischen den Stadien der Ischämie, sowohl bei Diabetikern wie Nicht-Diabetikern, wobei jedoch die Korrelation des ABI und des $tcPO_2$ bei diabetischen Patienten ziemlich schwach sei. Nach Interventionen wie der Erzeugung einer übersystolischen Okklusion oder der Inhalation von 100% Sauerstoff zeigte sich den vorgenannten Autoren zufolge jedoch, dass diese Methode ausgezeichnet geeignet sei für die Bestimmung der Prognose eines schwer ischämisch beeinträchtigten Beines, hinsichtlich des Risikos einer Amputation und den Erfolg eines gefäßchirurgischen Eingriffes.

Zur Problematik der Amputationshöhenbestimmung mittels dieser Methode gingen Caspary und Creutzig (17) davon aus, dass neben dem Kriterium der zu erwartenden Wundheilung andere Faktoren, wie die Möglichkeit einer prothetischen Versorgung eine große Rolle spielen und wesentlich in die klinische Festlegung der Amputationshöhen eingehen sollten.

Auch die aktuelle Leitlinie (60) der PAVK nimmt Bezug auf die Abschätzung des Amputationsrisikos mittels transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung, empfiehlt jedoch aufgrund der eingeschränkten Sensibilität und Spezifität die Kombination mit anderen Untersuchungsverfahren.

Noch diskutiert wird die Wertigkeit des $tcPO_2$ in der Vorhersage eines Wundheilungserfolges bei Extremitätenamputation. Karanfilian et al. (51) beschrieben die Bestimmung des $tcPO_2$ als eine Methode mit gutem Vorhersagewert für die Ulcus-Heilung bei Diabetikern mit chronischen Ulcera der unteren Extremitäten.

4.3. Venenverschlussplethysmographie

In der Untersuchung mittels Venenverschlussplethysmographie konnten in keinem der bestimmten Parameter signifikante Unterschiede im Vergleich vor und nach einer PTA gesehen werden. Auch die Untergliederung in die oben genannten Kollektive erbrachte keine Hinweise auf eine Perfusionsänderung, die sich mit Hilfe der VVP hätte nachweisen lassen.

Dies deckt sich mit bereits mit den von H. Mörl (66) beschriebenen Resultaten, dass mittels VVP gemessene Werte der Ruhedurchblutung nicht aussagekräftig sind.

Schlegel (87) verwies weiterhin bereits 1985 auf eine deutliche Altersabhängigkeit der Methode, was die Normwertbestimmung sehr erschwerte.

In die Resultate der VVP fließen methodenbedingt sowohl Parameter der Makro- wie der Mikrozirkulation ein. Sie misst überwiegend das Muskelkompartiment. Die Patienten erhielten Staumanschetten an beiden Beinen angelegt, die auf einen übersystolischen Druck aufgepumpt wurden. Möglich ist daher ebenso, dass ein Steal-Phänomen hin zum gesunden Bein die Effekte der Revaskularisation im untersuchten Bein verwischte. Weiterhin muss für den gleichen Effekt auch die Möglichkeit eines zur Nachuntersuchung am Folgetag noch bestehenden Reperfusionsoödems in Betracht gezogen werden. Bei vergleichbar belastenden Untersuchungsbedingungen und ebenso zu erwartendem Effekt des Reperfusionsoödems erhielten wir in der intramuskulären LDF-Messung in der time to PF dennoch ein signifikantes Ergebnis. Möglicherweise spielt hier der Einfluss des durch die intramuskuläre Sondenapplikation bestehenden Verletzungsödems eine Rolle, das bei Erstuntersuchung vermutlich bestand, sich aber bis zur Nachuntersuchung schon zurückgebildet hatte.

Zu Besonderheiten bei Diabetikern fanden Jaap et al. (44), dass bei den von ihnen untersuchten Patienten, Diabetiker eine um das 3-fache erhöhte Permeabilität der Mikrogefäße im Vergleich zu altersentsprechenden und gefäßgesunden Probanden aufwiesen. Hier zeichnen sich bereits die Schwierigkeiten der Methode ab. Wir fanden ausgeprägte Schwankungsbreiten, die möglicherweise in Anbetracht der untersuchten Fallzahl eine Signifikanz ausschlossen. Die Anwendbarkeit der Methode im klinischen Alltag ist schwierig. Viele der untersuchten Patienten zeigten eine geringe Toleranz gegenüber dem Manschettendruck, was sich meist in Anspannungen der Unterschenkelmuskeln äußerte. Bei dieser Methode, die bereits kleinste Volumenschwankungen der untersuchten Extremität anzeigt, wirkte sich dies deutlich verfälschend aus.

Ihr kommt daher aktuell auch im klinischen Alltag wie auch in der Forschung nur noch eine eingeschränkte Bedeutung (53) zu, deren Schwerpunkt überwiegend in der Beurteilung venös bedingter Erkrankungen der Unterschenkel liegt.

4.4. Laser-Doppler-Flow

Die Mikrozirkulationsmessungen bestätigen, dass bei mittelschwerer PAVK vor allem das Kompartiment der Muskelperfusion von der PTA profitiert.

Unsere Untersuchungen des intramuskulären und transkutanen LDF-Flows erbrachten jedoch keine sicheren und einheitlichen Ergebnisse zum Nachweis eines aussagefähigen Effektes der perkutanen transluminalen Angioplastie auf die Mikrozirkulationsgrößen der Haut und der Muskulatur. Lediglich konnte im Gesamtkollektiv beim intramuskulären LDF eine signifikante Verbesserung der Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses von 120 auf 73 Sekunden nach PTA nachgewiesen werden. Nur in der Dauer der Hyperämie fand sich eine ausreichende Korrelation von 0,9 im Vergleich der transkutanen zur intramuskulären Messung. Auch die Unterteilungen in die Gruppen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker erbrachte nur vereinzelte Signifikanzen wie unter 3.4. beschrieben.

Hierfür kommen mehrere Gründe in Betracht, die im Folgenden beleuchtet werden sollen.

4.4.1. Validierung der Methode in vivo

Bereits frühzeitig wurden Validierungsstudien des LDF mit etablierten Methoden zur Messung der Hautperfusion durchgeführt. Diese zeigten zwar eine gute lineare Korrelation zwischen Laser-Doppler-Flux und gemessenem Flux (Tabelle 4.1.), jedoch zeigte sich eine ausgeprägte intra- und interindividuelle Variabilität dieser Beziehung, was mit verschiedenen Messvolumina und der Heterogenität des mikrozirkulatorischen Netzes erklärt wurde.

Methode	Korrelationskoeffizient	Literatur
Venenverschlussplethymographie	0,94-0,98	Johnson et al. 1984 (47)
¹³³ Xenon-Clearence	0,89	Holloway jr. und Watson 1977 (41)

Tabelle 4.1.: Vergleichende Messungen der Hautdurchblutung zur Validierung der Laser-Doppler-Technik

4.4.2. Instrumenten-Null und biologisches Null

In der von Öberg (68) in einer Übersicht zusammengefassten und von Schmidt et al. (88) modifizierten Fassung der Vor – und Nachteile der Laser-Doppler-Technik (siehe 2.6.) wird die Möglichkeit einer stabilen Nullwertfindung als Vorteil des LDF formuliert. Nach einer von Binzoni et al. (3) 2012 veröffentlichten Arbeit muss hier jedoch einschränkend darauf hingewiesen werden, dass hinsichtlich des biologischen Nullwertes (Definition siehe 2.6.) davon ausgegangen werden muss, dass nicht nur die Temperatur des Muskels selbst die Höhe des biologischen Nullwertes beeinflusst, sondern ebenso die Hauttemperatur. Damit vergrößert sich die Anzahl der Einflussfaktoren auf die notwendige stabile Nullwertfindung, was die Möglichkeit von fehlerbehafteten Messergebnissen erhöht. Diese Erkenntnisse lagen zum Zeitpunkt der Untersuchungsdurchführungen noch nicht vor. Eine separate Bestimmung der Hauttemperatur wurde von uns daher nicht durchgeführt.

4.4.3. Vergleich der Messungen des transkutanen und des intramuskulären Laser-Dopplers

In einer Voruntersuchung beschrieben Hoffmann et al. (40) die vergleichende Messung von transkutanem und intramuskulärem Laser-Doppler. Dazu wurden 20 gefäßgesunde Probanden einem 3-minütigen übersytolischen Stau mittels einer Oberschenkelmanschette ausgesetzt und verschiedene Flussparameter (reaktive Hyperämie mit Spitzenfluss, time to peak flow etc.) simultan mittels einer transkutanen Sonde am Vorfuß und mittels einer intramuskulären Sonde in der Wade des Probanden bestimmt. Die Autoren fanden dabei 3,5 bis 4 mal höhere

Flusswerte bei der intramuskulären Bestimmung als bei der transkutanen Messung. Die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses war bei der intramuskulären Sonde jedoch länger. Sie schlussfolgerten, dass ein direkter Vergleich der absoluten Flusswerte zwar wenig, jedoch der Vergleich der relativen Flussänderung sowohl in der transkutanen wie auch in der intramuskulären Messung durchaus sinnvoll sei.

Dies deckt sich nur teilweise mit unseren Ergebnissen: Auch wir konnten eine positive Korrelation von intramuskulärem und transkutanem Laser-Doppler-Fluss im Vergleich der Änderungen vor und nach der durchgeführten PTA feststellen, jedoch zeigten die absoluten Flusswerte bei der intramuskulären und transkutanen Sonde keine signifikanten Unterschiede. Allerdings bestand unser Patientengut im Gegensatz zur vorgenannten Studie nicht aus gefäßgesunden, sondern als Abbild des klinischen Alltags überwiegend aus älteren Probanden mit verschiedenen Komorbiditäten.

4.4.4. Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Diabetes mellitus

Wie aus Voruntersuchungen (47, 48, 59, 64, 92) bekannt, unterscheiden sich die mikrozirkulatorischen Flussverhältnisse deutlich bei Gefäßgesunden oder Patienten mit nicht-diabetischer PAVK und Diabetikern.

Wir führten daher eine Aufschlüsselung des Patientengutes hinsichtlich des Diabetesstatus durch. Es zeigte sich jedoch nur in der Anstiegssteilheit nach dem Provokationsmanöver ($\frac{1}{2}$ time to PF) eine Korrelation des Ergebnisses in transkutanem und intramuskulärem LDF.

Die diabetische Mikroangiopathie ist ein generalisierter Prozess, von dem grundsätzlich jedes Kapillargebiet des menschlichen Körpers betroffen sein kann. Ganz im Vordergrund stehen jedoch die Kapillaren der Retina und die Nierenglomeruli, was sich in den bekannten Bildern der diabetischen Retinopathie und Nephropathie äußert. Aber auch an den Füßen und am Herzen der Patienten, im Bereich der Muskelkapillaren, der Vasa vasorum et nervorum und der Nagelfalzkapillaren können sie nachgewiesen werden.

So ist der Blutfluss in der Haut von Diabetikern eher erhöht. Weiterführende Untersuchungen von Jongh et al. (46) konnten dies 2004 mittels intramuskulärer Messung auch für die Muskeldurchblutung nachweisen. Als wahrscheinlichste Ursache dessen gilt eine Neuropathie mit Beteiligung sympathischer Nervenbahnen. Dabei kommt es zur Öffnung arteriovenöser Shunts. Jedoch scheint auch die Hyperinsulinämie beim Typ-II Diabetiker direkt eine Rolle zu spielen. Der Verlust der Autoregulation spiegelt sich auch in der postokklusiven Hyperämie

wider, die Hee Chul Eun (34) zufolge sich in einer längeren Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses äußert. In unserem Patientengut fanden sich 12 Diabetiker, wobei es sich ausschließlich um Patienten mit Typ-II Diabetes handelte.

Besonders die Methode der transkutanen Laser-Doppler-Flow-Messung ist demnach bei Diabetikern in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, da hier aufgrund der Eindringtiefe auch die (besonders durchbluteten) arteriovenösen Shunts miterfasst und somit Werte ermittelt werden, die für die Abschätzung der nutritiven Versorgung der Haut nur bedingt verwertbar sind.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Colberg et al. 2003 (14), die deutlich verminderte Änderungen des Hautflusses, gemessen mittels Laser-Doppler-Flowmetry, bei Diabetikern sowohl in Ruhe, unter Erwärmung auf 44°C als auch nach einer Ergometerbelastung zeigten.

Wie bei Creutzig und Caspary (17) beschrieben gehen biochemische und morphologische Veränderungen mit gravierenden Veränderungen im Bereich der Hämodynamik einher. Im Mittelpunkt stehen dabei der Anstieg des kapillären Blutflusses und eine kapilläre Hypertonie. Nach der hämodynamischen Hypothese der diabetischen Mikroangiopathie ist bereits im frühen Stadium das Kapillarbett relevanter Organe einem erhöhten Druck ausgesetzt. Diese Veränderungen führen zur Entwicklung der Kapillarsklerose. Schließlich resultiert eine mikrovaskuläre Vasodilatation mit einer Verlängerung der Diffusionsstrecken und der Verlust der Autoregulation (26).

Durch direkte Druckmessung konnte ein erhöhter Druck in den Nagelfalzkapillaren bei Diabetikern nachgewiesen werden, wobei die Druckerhöhung bei optimierter Stoffwechseleinstellung teils reversibel war (84).

4.4.5. Einfluss von Bewegungsartefakten

Verschiedene Untersuchungen konnten mittels intramuskulärer Messungen deutliche Veränderungen der Mikrozirkulation unter Muskelanspannung nachweisen. So fanden Larsson et al. (58) bei isometrischen Muskelanspannungen Zuwächse der Perfusion im Muskel bis 200% bei einer großen Variabilität der Durchblutung nach der Kontraktion. Jensen et al. (45) fanden reaktive Hyperämien von etwa 1 Minute Dauer nach Kontraktionen.

Dies bestätigt die ausgeprägten Auswirkungen von muskulärer Aktivität auf unsere Ergebnisse. Da es sich bei unserem Patientengut um zumeist ältere Patienten handelte, die die Provokationsmanöver und die Liegezeit während der Untersuchung nur schlecht tolerierten, kam es trotz ausführlicher und wiederholter Aufklärung über die Notwendigkeit muskulärer Ruhe insbesondere während der Aufzeichnungsphase zu zahlreichen muskulär bedingten

Artefakten, von denen angenommen werden kann, dass sie sich deutlich auf die Qualität der Messergebnisse auswirkten.

4.4.6. Weiterentwicklungen der Laser-Doppler-Technik und weitere Anwendungen

Die zuvor beschriebenen und auch in unseren Untersuchungen gefundenen Einschränkungen der Laser-Doppler-Technik führten zu Versuchen der Weiterentwicklung und Vereinfachung. So beschrieben Yamamoto-Suganuma und Aso 2008 (106) einen sensitiveren Messparameter als die bisher verwendete time to peak flow oder die Höhe des peak flow. Sie setzen dazu die Flächen unter der Kurve 1 Minute nach Staulösung zu der 1 Minute vor Stau ins Verhältnis (PORH-Index).

Die Arbeitsgruppen von Fredrikson im Jahr 2009 (29) und Figueras im Jahr 2012 (27) beschrieben neue Verfahren, Messtiefe und Messvolumen basierend auf der Monte-Carlo-Simulation für Lichtausbreitung im Gewebe durch Verwendung der Kombination verschiedenen Wellenlängen des Laserlichts zu quantifizieren.

Eine weitere Entwicklungsrichtung ist das Laser-speckle-imaging, das auf der Laser-speckle Kontrastanalyse beruht und eine Methode darstellt, mit der berührungsfrei und in Echtzeit eine Abbildung des Blutflusses im Gewebe dargestellt werden kann (100).

Einen wichtigen Stellenwert hat die Methode jedoch zweifelsfrei in der klinischen Grundlagenforschung, z.B. am Tiermodell (88, 15) bzw. zur Untersuchung von Vasomotionsphänomenen (13, 88, 89).

Zur Anwendung bei intramuskuläre Messungen der Mikrozirkulation mittels Laser-Doppler finden sich in der aktuellen Literatur nur wenige Angaben. So wurde die Methode beispielsweise verwendet, um die Durchblutungssituation beim Kompartmentsyndrom (1), die Effekte von Niedrigdosis-Laserstrahlung und Muskelschmerz (2,99) oder das Verhalten der Mikrozirkulation unter isometrischer Muskelanspannung (45,58) zu untersuchen. Einen anderen Aspekt beleuchtet die Arbeit von Fors aus dem Jahr 2007 (28), die unmittelbare Untersuchungen der Myokardperfusion an klinischen Patienten mittels intramuskulärem LDF durchführte.

Eine weitere interessante und weiterführende Anwendung transkutaner Durchblutungsmessungen mittels Laser-Doppler ist die Entwicklung und Beschreibung von Messgrößen und Beziehungen zur Vorhersage kardiovaskulärer Risiken (16, 20, 53, 55). So beschrieben z.B. Edvinson et al. die Messung des transkutanen LDF am Unterarm nach einem

Provokationsmanöver als prädiktiven Wert für Patienten mit einer KHK, während Kruger et al. wie auch Coulon et al. die Bestimmung von Hautmikrozirkulationsparametern mittels dieses Verfahrens mit renalen Mikrozirkulationseinschränkungen korrelieren konnten, um so für nephrologische Patienten eine wenig belastende Früherkennungsuntersuchung hinsichtlich renaler Mikrozirkulationsstörungen zu entwickeln. Die Autoren sehen die kutane Mikrozirkulation als Modell für die Mikrozirkulation des restlichen Körpers an. Hier kann in den nächsten Jahren mit einer Weiterentwicklung und möglicherweise mit einer Etablierung im klinischen Alltag gerechnet werden.

4.5. Fazit für die Praxis

Insbesondere die Methode der intramuskulären LDF-Messung wird von uns aufgrund des hohen technischen und zeitlichen Aufwandes, als auch wegen der nicht unerheblichen Belastung für das Patientenkollektiv und daraus resultierender, ausgeprägter Störfaktoren als ungeeignet für den regulären Einsatz im klinischen Alltag betrachtet. Weiterhin muss auf die Risiken hingewiesen werden, die mit der Invasivität der Methode verbunden sind: So besteht grundsätzlich eine Blutungs- und Infektionsgefahr sowie ein Risiko für Sondenverluste.

Als Methode zur Detektion von Änderungen der Mikrozirkulation im Rahmen von wissenschaftlichen Fragestellungen ist sie anderen Verfahren aufgrund der Möglichkeit, die mikrozirkulatorischen Flussverhältnisse direkt messen zu können und auch kurzfristige Änderungen direkt zu erfassen, jedoch in vielem überlegen.

Die transkutane LDF-Messung vermeidet die Risiken der Invasivität, ist jedoch nicht in der Lage, Änderungen der Mikrozirkulation direkt im intramuskulären Kompartiment zu erfassen. So folgerten auch Creutzig und Caspary (17) aus den Ergebnissen ihrer Untersuchungen zu Durchblutungsmessungen mit der Laser-Doppler-Methode, dass diese auf allen Organen und Schleimhäuten theoretisch möglich sei, um insbesondere schnelle Änderungen zu registrieren, die Methode aber wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten sein sollte (z.B. der Wirkkontrolle eines Pharmakons) und für den klinischen Alltag nicht empfehlenswert sei.

Die tcPO₂-Messung bietet ebenfalls den Vorteil der Nichtinvasivität. Jedoch konnten wir auch hierfür keine ausreichenden Signifikanzen nachweisen, so dass die Methode von uns insbesondere unter schwer zu kontrollierenden Bedingungen in der täglichen Patientenversorgung nur eingeschränkt empfohlen werden kann.

Gleiches gilt auch für die Methode der Venenverschlussplethysmographie in der Diagnostik der PAVK. Besonders bei einem multimorbiden Patientengut ist die Anwendbarkeit eingeschränkt, da auch hier der notwendige übersystolische Stau von den Patienten schlecht toleriert wurde und durch die Schmerzen ausgelöste Kontraktionen der Unterschenkelmuskulatur zu massiven Artefakten führten.

Die Ermittlung des Ultraschall-Doppler-Druckes hat sich in unseren Ergebnissen als praktikabelste Methode erwiesen, den Erfolg oder Nichterfolg der Rekanalisation eines großen Beingefäßes zu zeigen. Die Methode ist nichtinvasiv, schnell und einfach durchzuführen und wenig störanfällig bei Patienten mit eingeschränkter Untersuchungscompliance. Dies wird durch den nach wie vor hohen Stellenwert untermauert, den diese Untersuchung im klinischen Alltag genießt (60).

Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass damit keine Aussagen über die mikrozirkulatorischen Flussverhältnisse getroffen werden können, die jedoch das entscheidende Gebiet in der Genese gangränöser Veränderungen sind und bei Vorliegen einer Mönckeberg-Mediasklerose falsch hohe Werte gemessen werden, was unter Umständen ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen verzögern kann.

5. Zusammenfassung

Fragestellung:

Wie aus Voruntersuchungen (51) bekannt, ändern sich nach einer PTA der Beinarterien die Messgrößen der großen und der Widerstandsgefäße (Dopplerdruck und arterielle Reserve).

Wir untersuchten mittels intramuskulärer Singel-Fibre Laser-Doppler-Flowmetrie (im-SFLDF) ob diese invasive Methode Vorteile in der Beurteilbarkeit des therapeutischen Erfolges einer PTA im Vergleich mit nichtinvasiven Methoden wie dem transkutanen Laser-Doppler, der transkutanen Messung des Sauerstoffpartialdrucks, der Venenverschlussplethysmographie und dem konventionellen Ultraschall-Doppler, incl. der Bestimmung des ABI erkennen lässt und inwieweit das muskuläre Kompartiment von der Intervention profitierte.

Methodik:

Wir verglichen die im-SFLDF mit anderen Verfahren, die schon länger zur Diagnostik einer PAVK bzw. zur Dokumentation des therapeutischen Erfolges einer PTA angewandt wurden. Dazu gehörten die Messung der Mikrozirkulation mit transkutanem Laser-Doppler, der transkutanen Sauerstoffsättigung (tcPO₂) mit einer vorgeheizten Sonde bei 44°C am Vorfuß, die Venenverschlussplethysmographie (VVP) und die Bestimmung makrozirkulatorischer Parameter wie des Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-Index bzw. ABI) mittels Blutdruckmessung am Arm nach Riva-Rocci und Ultraschall-Doppler-Messung des Blutdruckes am Bein.

Zur Messung des im-SFLDF wurde den Probanden am Vortag eine Glasfaser-Sonde in den M. tibialis anterior des betroffenen Beines gelegt und am Untersuchungstag weiterhin eine zweite herkömmliche LDF-Sonde auf der Haut des Vorfußes derselben Extremität angebracht.

Als Provokationstest verwandten wir eine 3-minütige Stauung am Oberschenkel auf übersystolische Werte.

Dazu wurden 20 Patienten im Alter zwischen 41 und 89 Jahren untersucht. Das Verhältnis männliche zu weibliche Probanden war 14 zu 6, das Verhältnis Diabetiker zu Nicht-Diabetiker 12 zu 8.

Die Rekrutierung erfolgte von der internistisch-angiologischen und der gefäßchirurgischen Station des Universitätsklinikums „Otto-von-Guericke“ Magdeburg.

Ergebnisse:

In den untersuchten Makro- und Mikrozirkulationsparametern zeigten sich im Gesamtkollektiv folgende Details:

Parameter	vorher	nachher	Signifikanz p
Ankle-brachial-Index (US-Doppler)	0,5	0,7	<0,0001
VVP-PF in ml/100ml	6,6	7,3	0,4
tcPO ₂ (mmHg)	26,1	26,7	0,9
im-SFLDF rel PF in %	370	333	0,6
tc-LDF rel PF in %	275	299	0,5
im-LDF time to PF (sec)	120	73	<0,05
tcLDF time to PF (sec)	108	118	0,6

Tabelle 5.1. : Zusammenfassung der Ergebnisse

Diskussion und Schlussfolgerung:

Erwartungsgemäß führte eine erfolgreiche PTA der Beinarterien zu einer Verbesserung der Makrozirkulation. Dies konnte gut mit der Bestimmung des ankle-brachial-Index nachgewiesen werden, wo sich eine signifikante Verbesserung der makrozirkulatorischen Druckwerte am Unterschenkel aufzeigen ließ ($p < 0,0001$), so dass sie sich in unseren Ergebnissen zwar als praktikabelste Methode erwies, den Erfolg oder Nichterfolg der Rekanalisation eines großen Beingefäßes zu zeigen, jedoch einschränkend gesagt werden muss, dass damit nur Informationen über die Reperfusion der großen Gefäße erlangt, aber keine Aussagen über die mikrozirkulatorischen Flussverhältnisse getroffen werden können, die hingegen das entscheidende Gebiet in der Genese gangränöser Veränderungen sind.

Im VVP ließen sich keine signifikanten Verbesserungen nachweisen. Die Methode erwies sich als sehr störanfällig und artefaktreich, was die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Besonders bei einem multimorbiden Patientengut ist die Anwendbarkeit eingeschränkt, da der notwendige übersystolische Stau von den Patienten schlecht toleriert wurde und durch die Schmerzen ausgelöste Kontraktionen der Unterschenkelmuskulatur zu massiven Artefakten führten, die möglicherweise den Grund darstellten, dass keine signifikanten Verbesserungen der Parameter nachgewiesen werden konnten. Weiterhin ist die VVP eine Messmethode, die sowohl Makro- wie auch Mikrozirkulationsparameter vereint.

Betrachtet man bei der transkutanen Sauerstoffmessung das Gesamtkollektiv, so waren keine signifikanten Unterschiede des $tcPO_2$ vor und nach PTA messbar.

In der Gruppe der Nicht-Diabetiker zeigten sich gleichfalls keine signifikanten Verbesserungen des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes im Vergleich vor und nach einer PTA. Jedoch fand sich eine Tendenz ($p = 0,06$) zur Verbesserung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes in der Hyperämie nach übersystolischem Stau.

Auch in der Gruppe der Diabetiker konnten keine signifikanten Unterschiede vor und nach einer PTA bezüglich der gemessenen Sauerstoffpartialdrücke gemessen werden.

Hier stehen unsere Ergebnisse im Widerspruch zu Resultaten aus anderen Studien von Bongard et al. (5) und Bracht et al. (6).

In den Messungen mittels im-SFLDF und tc-LDF zeigten sich im Gesamtkollektiv signifikante Verbesserung der Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses (time to PF) nach der PTA, sowie eine signifikante Verbesserung des Maximalflusses nach erfolgreicher PTA bei der Gruppe der Nicht-Diabetiker. Bei Diabetikern muss die bekannte Pseudohyperämie durch Eröffnung arteriovenöser Shunts berücksichtigt werden, die u.a. auf eine diabetische Neuropathie zurückzuführen sein kann.

Die Mikrozirkulationsmessungen bestätigen, dass bei mittelschwerer PAVK vor allem das Kompartiment der Muskelperfusion von der PTA profitiert.

Die Methode ist für den Einsatz unter gut kontrollierbaren Bedingungen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen und Fragestellungen geeignet.

Für die Anwendung im klinischen Alltag erwies sie sich jedoch aufgrund folgender Gründe als weniger geeignet:

- hoher technischer und zeitlicher Aufwand
- erhebliche Belastung des Patienten durch unangenehme bis schmerzhaft Untersuchung
- hohe Störanfälligkeit durch Bewegungsartefakte, die besonders bei Schmerzen ausgeprägt waren
- Risiko von Infektion, Blutung und Sondenverlust

6. Abkürzungsverzeichnis

ABI	ankle-brachial-Index
AU	arbitrary units
D.m.	Diabetes mellitus (in der vorgelegten Arbeit ausschließlich Typ II)
FF	First Flow
im-SFLDF	intramuskulärer singel-fibre-Laser-Doppler-Flux
im-SFLDF rel PF	intramuskulärer singel-fibre-Laser-Doppler-Flux relativ zum Peak Flow
LDF	Laser-Doppler-Flux (transkutan und intramuskulär bestimmt)
p	Signifikanz
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PF	Peak Flow / Spitzenfluss
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
SD	standart deviation / Standartabweichung
tc-LDF	transkutaner Laser-Doppler-Flux
tc-LDF rel PF	transkutaner Laser-Doppler-Flux relativ zum Peak Flow
tcPO ₂	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
time to PF	Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses
VVP	Venenverschlussplethysmographie
X	Mittelwert

7. Literaturliste

1. Abraham P., Leftheriotis G., Saumet J.L.
Laser Doppler flowmetry in the diagnosis of chronic compartment syndrome
Journal of Bone and Joint Surgery, 1998, 80-B: 356-9
2. Arima T., Arendt-Nielsen L., Minagi S., Svensson P.
Effect of capsaicin-evoked jaw-muscle pain on intramuscular blood-flow
Archives of Oral Biology 2009, 54(3): 241-9
3. Binzoni T., Tchernin D., Richiardi J. et al.
Haemodynamic responses to temperature changes of human skeletal muscle studied by laser-Doppler flowmetry
Physiological Measurements 2012, 33: 1181-1197
4. Bongard O., Didier D., Bonnameaux H.
Effects of percutaneous transluminal angioplasty on skin microcirculation in patients with disabling peripheral arterial occlusive disease
International Journal of Microcirculation : Clinical and experimental
1994 Nov-Dec, 14 (6) : 319-26
5. Bongard O., Bonnameaux H., Fagrell B.
Effects of oxygen inhalation on skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease
Circulation 1992, 86: 878-886
6. Bracht C., Schmidt J.A., Pölnitz A.V., Höfling B.
Transkutaner Sauerstoffpartialdruck am Fuss unter Laufbandbelastung vor und nach perkutaner Atherektomie
Vasa, 21/3, 1992: 258-62
7. Cankar K., Struci M.
The effect of glibencalmide on cutaneous laser-Doppler flux.
Microvascular Research 2008 Jan; 75 (1): 97-103

8. Caspary L., Creutzig A., Alexander K.
Biological zero in laser-doppler-fluxmetry
International journal of microcirculation
1988; 7, 367

9. Cho J.K., Moon D.J., Kim S.G. et al.
Relationship between healing time and mean perfusion units of laser Doppler imaging (LDI) in pediatric burns
Burns 2009 Sep; 35 (6): 818-23

10. Christ F.
Methoden des mikrozirkulatorischen Monitorings
(Laser-Doppler Fluxmetrie, Photoplethysmographie, computergestützte venöse Verschußplethysmographie)
Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie
1996 Sonderheft 1, 31 : 37-4

11. Chu Y.H., Lu D.W., Wang H.W.
Ambient cold air decreased nasal blood flow measured by laser Doppler flowmeter.
Rhinology 2010 Jun; 48 (2): 160-2

12. Clyne C.A., Ryan J., Webster J.H., Chant A.D.
Oxygen tension on the skin of ischemic legs
American Journal of Surgery
1982, 143: 315-8

13. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M.
Microvascular Vasomotion : origin of Laser-Doppler Fluxmotion
International Journal of Microcirculation : Clinical and experimental
1994 May-Jun, 14 (3) : 151-8

14. Colberg S.R., Parson H.K., Holton D.R., Nunnold, T., Vinik A.
Cutaneous blood flow in typ 2 diabetic individuals after an acute bout
of maximal exercise
Diabetes care
Volume 26, number 6, june 2003: 1883-1888

15. Corcoran H.A., Smith B.E., Mathers P. et al.
Laser Doppler imaging of reactive hyperemia exposes blood flow deficits in a rat
model of experimental limb ischemia
Journal of Cardiovascular Pharmacology 2009 Jun; 53 (6): 446-51

16. Coulon P., Constans J., Gosse P.
Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by
laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index
Journal of Human Hypertension, 26 (2012), 56-63

17. Creutzig A., Caspary L.
Mikrozirkulationsstörungen der Haut
Internist-Berl. 1994 Jun., 35 (6) : 546-56

18. Creutzig A., Caspary L., Alexander A.
Zur Reproduzierbarkeit des transkutanen Sauerstoffdrucks bei fortlaufender
Registrierung
Vasa Suppl. 23, 51, 1988

19. Eckhardt R., Reichel H.
Die Bedeutung der transcutanen Sauerstoffmessung für die Unterschenkelamputation
Meeting Abstract, Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie
(24.-27.10.2007 Berlin)
<http://www.egms.de7de/meetings/dkou2007/07dkou087.shtml>

20. Edvinsson M.-L., Uddman E., Andersson S.
Deteriorated function of cutaneous microcirculation in chronic congestive heart failure
Journal of Geriatric Cardiology, June 2011, 8 (2): 82-87

21. Eickhoff, J.H. Engell H.C.
Transcutaneous oxygen tension measurements on the foot in normal subjects and in patients with peripheral arterial disease admitted for vascular surgery
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations
1981, 41: 743-8

22. Emshoff R., Moschen I., Oberrauch A., Gerhard. S., Strobl H.
Outcomes of dental fracture injury as related to laser-doppler flow measurements of pulpal blood-flow level
Dental Traumatology 2008 Jul, 24(4), 416-21

23. Espinola-Klein C., Savvidis S.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Der Internist 2009, 8, 919-26

24. Fagrell B.
Advances in microcirculation network evaluation : an update
International Journal of microcirculation : Clinical and experimental
1995, 15 (Supplement 1) : 34-40

25. Fagrell B.
Dynamics on skin microcirculation in humans
Journal of cardiovascular Pharmacology
1985 (Supplement 3) : 53-8

26. Fagrell B., Intaglietta M.
Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine
Journal of Internal Medicine 1997, 241. 349-62

27. Figueiras E., Roustit M., Semedo S. et al.
Sample entropy of laser Doppler flowmetry signals increases in patients with systemic sclerosis
Microvascular Research, 2011 Sep.; 82 (2): 152-5

28. Fors C.
Evaluation of a Laser Doppler System for Myocardial Perfusion Monitoring
Linköping Studies in Science and Technology 2007, Thesis No. 1326
ISBN 978-91-85831-16-6

29. Fredriksson I., Larsson M., Strömberg T.
Model-based quantitative laser Doppler flowmetry in skin
Journal of Biomedical Optics 2010 (Sept./Oct.), Vol. 15(5), 057002-1 – 12

30. de Graaff J., Ubbink D.T., Legemate D.A., de Haan R.J., Jacobs J.H.M.
Interobserver and intraobserver reproducibility of peripheral blood and oxygen pressure measurements in the assessment of lower extremity arterial disease
Journal of Vascular Surgery 2001, 33: 1033-40

31. Grudianov A.I., Kemulariia I.V.
Laser Doppler estimation of the influence of tobacco-smoking on the blood microcirculation in the periodont at the patients with the different stages of periodontal diseases
Stomatologiia, 2010; 89 (6): 10-4

32. Gutmann-Medizinelektronik
Handbuch mit Gebrauchsanweisung, Periquant 815
Eurasburg 1995

33. Hanssler L., Hendricks O., Ranft J., Blank M.
Reaktive Hyperämie nach arterieller Okklusion : Vergleich der Infrarot-Telethermographie und der Laser-Doppler Fluxmetrie
Vasa. 1995, 24 (2) : 148-54

34. Hee Chul Eun
Evaluation of skin blood flow by Laser-Doppler Flowmetry
Clinics in Dermatology 1995 Jul-Aug, 13 (4) : 336-40

35. Hellekes D., Hettich R.
Continuous Laser-Doppler free-flaps monitoring via the telephoneline
International Journal of Clinical Monitoring and Computing
1995, 12 : 241-44

36. Hempfing A., Schoeninger R., Koch P.P et al.
Patellar blood flow during knee arthroplasty surgical exposure: Intraoperative monitoring by laser Doppler flowmetry.
Journal of Orthopaedic Research 2007 oct; 25 (10): 1389-94

37. Henrikson J., Tesselaar E., Baiat Y., Nilsson G., Sjöberg F.
Local heating as a predilatation method for measurement of vasoconstrictor responses with laser-Doppler flowmetry
Microcirculation, 2011 Apr; 18 (3): 214-20

38. Hoff D.A., Gregersen H., Hatlebakk J.G.
Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring
World Journal of Gastroenterology 2009 Jan 14; 15 (2): 198-203

39. Hoffmann U., Franzeck U.K., Bollinger A.
Laser-Doppler-Technik bei Krankheiten peripherer Gefäße
Deutsche Medizinische Wochenschrift
1992 Dec 4, 117 (49) : 1889-97

40. Hoffmann U., Uckay J., Fischer M., Wen S., Franzeck U.K., Bollinger A.
Simultaneous assessment of muscle and skin blood fluxes with the Laser-Doppler technique
International Journal of microcirculation : Clinical and experimental
1995 Mar-Apr, 15 (2) : 53-9

41. Holloway jr. G.A., Watkins D.W.
Laser-Doppler-measurements of cutaneous blood flow
Journal of Investigative Dermatology 1977, 69, 306

42. Hsiu H., Hsu W.C., Hsu C.L. et al.
Microcirculatory changes by laser Doppler after infrared heating over acupuncture points – relevance to moxibustion
Photomedicine and Laser Surgery 2009 Dec; 27 (6): 855-61
43. Hsiu H., Hsu W.C., Hsu C.L. et al.
Spectral analysis on the microcirculatory laser Doppler signal of the acupuncture effect
Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society
2008; 2008: 2916-9
44. Jaap A.J., Shore A.C., Gartside I.B., Gamble J.
Increased microvascular fluid permeability in young type I diabetic patients
Diabetologica 1993, 36: 648-52
45. Jensen B.R., Sjøgard G., Bornmyr S.
Intramuscular laser-Doppler flowmetry in the supraspinatus muscle during isometric contractions
European Journal of Physiology 1995, 71: 373-378
46. Jongh R., Clark A., Ijzerman R., Serne E. et al.
Physiological hyperinsulinaemia increases intramuscular microvascular reactive hyperaemia and vasomotion in healthy volunteers
Diabetologia, June 2004, Volume 47, Issue 6: 978-986
47. Johnson J.M., Taylor W.F., Sheperd A.P., Park M.P.
Laser-Doppler measurements of skin blood flow:
comparison with plethysmography
Journal of Applied Physiology 1984, 56 (3): 798-803
48. Jörneskog G., Brismar K., Fagrell B.
Skin capillary circulation is more impaired in the toes of diabetic than non-diabetic patients with peripheral vascular disease
Diabetic Medicine 1995 Jan., 12 (1): 36-41

49. Jörneskog G., Brismar K., Fagrell B.
Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications
Diabetologia 1995, 38: 474-480
50. Kappert A.
Lehrbuch und Atlas der Angiologie, 10. Auflage 1981
Verlag Hans Huber
51. Karanfilian R.G., Lynch T.G., Zirul Y.T., Padberg F.T., Jamil Z.
Hobson R.W.
The value of Laser-Doppler velocimetry and transcutaneous oxygen tension determination in predicting healing of ischemic forefoot ulcerations and amputations in diabetic and nondiabetic patients
Journal of Vascular Surgery 1986, 4 (5): 511-516
52. Kawarada O., Yokoi Y., Higashimori A. et al.
Assessment of macro- and microcirculation in contemporary critical limb ischemia
Catheterization and Cardiovascular Interventions
Vol. 78, Issue 7, Pages 1051-1058, December 2011
53. Keymel S., Sichwardt J., Balzer J., Stegemann E. et al.
Characterization of the Non-Invasive Assessment of the Cutaneous Microcirculation by Laser Doppler Perfusion Scanner
Microcirculation 2010, 17, 358-366
54. Klonizakis M., Maning G., Donnelly R.
Assessment of lower limb microcirculation: exploring the reproducibility and clinical application of laser Doppler techniques.
Skin Pharmacology and Physiology 2011; 24 (3): 136-43

55. Kruger A., Stewart J., Sahityani R. et al.
Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk
Kidney International 2006 Jul; 70 (1): 157-64
56. Labropoulos N., Giannoukas A.D., Volteas S.K., Kutoubi A.
Complications of the ballon assisted percutaneous transluminal angioplasty
Journal of cardiovascular Surgery 1994 Dec, 35 (6) : 475-89
57. Lacharriere O., Kalis B.,
Measurement of cutaneous microcirculation in dermatology and dermatophysiology
In: Lévêque J., editor.
Measurement of skin microcirculation in cutaneous investigation in health and disease
New York, Basel: Marcel Dekker, 1998; 15: 385-420
58. Larsson S.-E., Zhang Q., Larsson R. et al.
Single-fibre laser Doppler flowmetry and electromyography for evaluating microcirculation in forearm muscle during static and continuous handgrip contraction
European Journal of Physiology 1996, 73: 219-224
59. Lawall H., Amnn B., Rottmann M., Angelkort B.
The role of microcirculatory techniques in patients with diabetic foot syndrome
Vasa 2000, 29: 191-197
60. Lawall H., Ruck H., Dieh C.
Deutsche Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)
Bearbeitungsstand 27.04.2009, AWMF-Register Nr. 065/003, 27.04.2009
(gültig bis 01.03.2014)

61. Levy O., Relmani J., Zaman T. et al.
Measurement of blood flow in the rotator cuff using laser Doppler flowmetry
The Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 2008 Jul ; 90 (7) : 893-8
62. Li X.F., Wang Y.P.
Laser Doppler flowmetry for assessment of myocardial microperfusion in the beating rat heart
Vascular Pharmacology 2007 Mar ; 46 (3) : 207-14
63. Matsen F.A., Wyss C.R., Pedegana L.R., Krugmire R.B., Simmons C.W., King R.V., Burgess E.M.
Transcutaneous oxygen tension measurement in peripheral vascular disease
Surgery, Gynaecology and Obstetrics 1980, 150: 525-8
64. Meyer F.M., Pfohl M., Schatz H.
Nachweis diabetischer Mikrozirkulationsveränderungen mittels Laser-Doppler-Anemometrie
Medizinische Klinik 2001; 96: 71-7 (Nr. 2)
65. Min H.W., Li Z.R., Cheng L.M., Shi Z.C.
Measuring blood flow change of osteonecrosis of femoral head with laser Doppler flowmetry
Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2008 Aug 1; 46 (15): 1171-3
66. Mörl H.
Periphere Arteriosklerose
Frühdiagnose
Wiener Medizinische Wochenschrift 1985, Aug. 31, 135 (15-16): 364-368
67. Niwayama J., Sanaka T.
Development of a new method for monitoring blood purification:
The blood flow analysis of the head and foot by laser Doppler flowmetry during hemodialysis
Hemodialysis International 2005 Jan; 9 (1):56-62

68. Öberg P.A.
Laser Doppler Flowmetry
Critical Reviews in biomedical Engineering 1990, 18: 125-63
69. Östergren J., Schöps P., Fagrell B.
Evaluation of a Laser-Doppler multiprobe for detecting skin microcirculatory disturbances in patients with obliterative arteriosclerosis
International Angiology 1988 Jan-Mar, 7 (1): 37-41
70. Osipova A.I., Aniutin R.G.
Results of treatment of patients with chronic purulent maxillary sinusitis evaluated by laser Doppler flowmetry
Vestnik otorinolaringologii 2009, (3): 11-3
71. Pavlov V.N., Kazikhinurov A.A, Ishemgulov R.R. et al
The role of laser Doppler flowmetry as a diagnostic criterion of impaired microcirculation of vesico-urethral segment and prostatic gland
Urologiia 2008 Jul-Aug; (4): 27-30
72. Precup C.G., Gongonau-Nitu D., Scurtu R.R. et al.
Assessment by laser Doppler of the peripheral tumour perfusion after radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis – experimental study
Chirurgia (Bucur) 2010 Jan-Feb; 105 (1): 71-6
73. Ranft J.
Stellenwert der Laser-Doppler Untersuchung bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit
Herz. 1988 Dec, 13 (6) : 382-391
74. Ranft J., Heidrich H., Peters A., Trampisch H.
Laser-Doppler examinations in persons with healthy vasculature and in patients with peripheral arterial occlusive disease
Angiology 1986, 37: 818-827

75. Rajan V., Varghese, B., van Leeuwen, T., Steenbergen W.
Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry
Lasers in Medical Science (2009) 24: 269-283
76. Retzepe M., Tonetti M., Donos N.
Gingival blood flow changes following periodontal access flap surgery using laser
Doppler flowmetry
Journal of Clinical Periodontology 2007 May; 34 (5): 437-43
77. Richter S., Sperling J., Kollmar O. et al.
Laser Doppler flowmetry of hepatic microcirculation during Pringle's maneuver:
determination of spatial and temporal liver tissue perfusion heterogeneity.
European Surgical Research 2010; 44 (3-4): 152-8
78. Ritt M., Harazny J.M., Schlaich M.P., Schneider M.P., Michelson G., Schmieder R.E.
Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential
hypertension
Journal of hypertension 2008 Jul., 26 (7), 1427-34
79. Rosato E., Rossi C., Molinaro I. et al.
Laser Doppler perfusion imaging in systemic sclerosis impaired response to cold
stimulation involves digits and hand dorsum
Rheumatology, 2011 Sep; 50 (9): 1654-8
80. Rosén I., Östergren J., Fagrell B., Strandén E.
Mechanisms for edema formation in normal pregnancy and
preeclampsia evaluated by skin capillary dynamics
International Journal of microcirculation : Clinical and experimental
1990, 9: 257-266
81. Roustit M., Blaise S., Millet C. Cracowski J.L.
Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal
hyperaemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry
Microvascular research 2010 Mar; 79 (2): 102-8

82. Rubin P.M., Bogoliubov S.V., Dmitriev B.V.
Laser Doppler flowmetry in differential diagnosis of organic erectile dysfunction
Urologiia 2008 May-Jun; (3): 52-5
83. Sagi H.C., Papp S., Dipasquale T.
The effect of suture pattern and tension on cutaneous blood flow as assessed by laser
Doppler flowmetry in a pig model
Journal of Orthopaedic Trauma, 2008 Mar; 22 (3): 171-5
84. Sandemann D.D., Shore A.C., Tooke J.E.
Relation of the skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes
mellitus to complications und metabolic control
New England Journal of Medicin 1992, 327: 160-164
85. Sapelkin S.V., Dan V.N., Kul'chitskaia D.B. et al.
The role of laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculatory disturbances
at angiodyplasias
Angiologiia i sosudistaia khirurgiia, 2007; 13 (4): 46-50
86. Sarnik S., Hofirek I., Sochor O.
Laser Doppler Fluxmetry
Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc,
Czechoslovakia, 2007, 151 (1): 143-146
87. Schlegel V.
Durchblutungsgrößen der oberen Extremität – Ergebnisse mittels
Venenverschußplethysmographie bei gefäßgesunden normotonen
und hypertonen Personen
Zeitschrift der gesamten Inneren Medizin 1985 Oct 15, 40 (20) : 602-604

88. Schmidt J.A.
Tierexperimentelle und klinisch-angiologische Mikrozirkulationsstudien zur periodischen Hämodynamik bei verschiedenen Formen arterieller Minderperfusion
Habilitationsschrift; Medizinische Poliklinik der Philipps-Universität Marburg
1993: 27
89. Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M.
The vascular origin of slow waves flowmotion in skeletal muscle during local hypotension
International Journal of microcirculation:
Clinical and experimental 1993 Jun, 12 (3): 287-297
90. Schmidt J.A., Bracht C., Leyhe A., Wichert P. von
Transcutaneous measurement of oxygen and carbon dioxide (tcPO₂ and tcPCO₂) during treadmill exercise in patients with arterial occlusive disease (AOD)-stages I and II
Angiology 1990, 41, 547-552
91. Stalc M., Poredos P.
The usefulness of transcutaneous oximetry in assessing the success of percutaneous transluminal angioplasty
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery
2002, 24: 528-532
92. Stansberry K.B., Shapiro S.A., Hill M.A., McNitt P.M., Meyer M.D., Vinik A.I.
Impaired peripheral vasomotion in diabetes
Diabetes Care 1996 Jul. 19 (7) : 715-21
93. Staxrud L.E., Kvernebo K., Salerud E.G.
Acute effects of local tissue trauma in skin perfusion evaluated with laser-Doppler flowmetry
Microvascular Research 42, 179-86, 1991

94. Stiefel P., Moreno-Luna R., Vallejo-Vaz A.J. et al.
Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-Doppler flowmetry?
Coronary Arterial Disease, Jan. 2012, 23 (1): 57-61
95. Svalestad J., Hellem S., Vaagbø G., Irgens Å., Thorsen e.
Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser Doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue
Microvascular Research, Vol. 79, Issue 1, January 2010, Pages 29-33
96. Tew G.A., Klonizakis M., Moss J. et al.
Reproducibility of cutaneous thermal hyperaemia assessed by laser Doppler flowmetry in young and older adults
Microvascular research 2011 Mar; 81 (2): 177-82
97. Tindholdt T.T., Saldian S., Tønseth K.A.
Microcirculatory evaluation of deep inferior epigastric artery perforator flaps with laser Doppler perfusion imaging in breast reconstruction
Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery
2011 June; 45 (3): 143-7
98. Tonnensen K.H.
Transcutaneous oxygen tension in imminent foot gangrene
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1978, Suppl. 68:107-110
99. Tullberg M., Alstergren P.J., Ernberg M.M.
Effects of low-power laser exposure on masseter muscle pain and microcirculation
Pain 2003, 105 (1-2): 89-96
100. Vinayakrishnan R., Varghese B.
Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry
Lasers in medical Science 2009, 24: 269-283

101. Wagner H.-J., Schmitz R., Alfke H., Klose K.-J.
Influence of percutaneous transluminal angioplasty on transcutaneous oxygen pressure
in patients with peripheral arterial occlusive disease
Radiology 2003; 226: 791-797
102. Wahlberg E., Olofsson P., Swedenborg J., Fagrell B.
Level of arterial obstruction in patients with peripheral arterial
occlusive disease (PAOD) determined by Laser-Doppler Fluxmetry
European Journal of Vascular Surgery 1993 Nov, 7 (6) : 684-689
103. Wahlberg E., Olofsson P., Swedenborg J., Fagrell B.
Changes in postocclusive reactive hyperaemic values as
measured with Laser-Doppler Fluxmetry after infrainguinal arterial
reconstruction
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery
1995 Feb, 9 (2) : 197-203
104. Wahlberg E., Jörneskog G., Olofsson P., Swedenborg J., Fagrell B.
The influence of reactive hyperaemia in leg dependency on
microcirculation in patients with arterial occlusive disease (PAOD),
with and without diabetes
Vasa. 1990, 19 (4) : 301-306
105. Wellhöner P., Rolle D., Lönnroth P. et al.
Laser-Doppler flowmetry reveals rapid perfusion changes in adipose tissue of lean and
obese femals
American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism
2006 Nov; 291 (85): E 1025-30
106. Yamamoto-Suganuma R., Aso Y.
Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular
disease in patients with Type 2 diabetes – a novel index for detecting micro- and
macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry
Diabetic Medicine 2009, 26, 83-88

107.Zeghal K., Geslin P., Maurel A., Langrue G., Lhoste F.

La vélocimétrie Laser-Doppler : nouvelle technique d'évaluation
de la microcirculation

La Presse Médicale 1986, Nov, 15 (40) : 1997-2000

8. Anhang

8.1. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit in verschiedener Weise beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem klinischen Lehrer Herrn Prof. Dr. med. J. A. Schmidt-Lucke, der den internistischen Teil meiner Ausbildung nachhaltig beeinflusst hat, mein Interesse für die Angiologie und insbesondere die Mikrozirkulation weckte, diese Arbeit initiierte und betreute.

Dank auch an die Leiter der Klinik für Angiologie, Pneumologie und Kardiologie und der Klinik für Viszeral-, Allgemein- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg, dass sie mir den Zugang zu den Patienten ermöglichten.

Weiterhin gilt mein herzlicher Dank Frau Dr. med. Caroline Schmidt-Lucke für die Einführung in die praktische Umsetzung des Untersuchungsablaufes und die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen. Ihre stete Ansprechbarkeit bei Fragen und Problemen war mir eine große Hilfe, ferner Herrn Dr. Bertold Höcker und Herrn D.S. Härtel für Zuspruch und Begleitung auf dem Weg zur Fertigstellung der Arbeit.

Auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der angiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Magdeburg sei mein Dank ausgesprochen. Hier erfuhr ich tatkräftige Unterstützung bei der Betreuung und dem Management der Probanden. Ferner sei auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der angiologischen und gefäßchirurgischen Stationen des Universitätsklinikums Magdeburg gedankt, die mich bei der Patientenrekrutierung unterstützten.

Schließlich danke ich noch ganz besonders herzlich meinen Eltern, die zum Zustandekommen dieser Arbeit in unabdingbarer Weise und am längsten beigetragen haben.

8.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Berlin, den 25.10.2013

8.3. Eidesstattliche Erklärung / Selbständigkeitserklärung

Ich, Christian Lotz, erkläre, dass ich die an der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Perfusionsänderungen der Mikrozirkulation der Beinmuskulatur nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA), gemessen mit intramuskulärem Laser-Doppler-Flux

selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Bibliothek der Charité, der Universitätsbibliothek der Freien Universität Berlin, der Deutschen Nationalbibliothek in Frankfurt/M./Leipzig und der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin in Köln das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben, sowie die elektronische Version in Datennetzen zu veröffentlichen.

Berlin, den 25.10.2013

Christian Lotz