

Aus der Abteilung Gefäßchirurgie des  
Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge

# Dissertation

**Auswirkungen der intravenösen Gabe von Iloprost und  
Alprostadil auf den intraoperativ gemessenen peripheren  
arteriellen Widerstand während femoro-distaler  
Rekonstruktionen**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt der

**Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

**Herrn Peter Adeberg**

aus Merseburg

**Gutachter:** 1. Priv. Doz. Dr. med. H. Scholz  

---

2. Prof. Dr. med. U. Settmacher  

---

3. Prof. Dr. med. H. Landgraf  

---

**Datum der Promotion:** 30.01.2009

# Danksagung

Herrn PD Dr. med. Hans Scholz, Chefarzt der Abteilung für Gefäßchirurgie des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge, bin ich für die Überlassung des Themas und die geduldige Betreuung bei der Anfertigung der Dissertation zu großem Dank verpflichtet.

Für theoretische und praktische Hinweise, der Fehlerabschätzung der Messmethode sowie für die Durchsicht des Manuskripts danke ich Herrn Dr. rer. medic. Ulf Krüger außerordentlich.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Jürgen Zanow und Herrn Dr. med. Michael Petzold für die Durchführung der Messungen.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich Herrn Dr. rer. nat. Jochen Both und Herrn Dr. rer. nat. Volkmar Adeberg.

Meiner Familie danke ich für die erwiesene Unterstützung.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)	1
1.2	Die kritische Extremitätenischämie	1
1.3	Behandlung der kritischen Extremitätenischämie	2
1.4	Prostanoide	3
1.4.1	Iloprost	4
1.4.2	Alprostadil	7
1.5	Der periphere arterielle Widerstand	9
1.5.1	Bedeutung des peripheren arteriellen Widerstandes	10
1.5.2	Messung des peripheren arteriellen Widerstandes	11
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung der Arbeit</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>Patientengut, Methoden und Materialien</b>	<b>13</b>
3.1	Patientengut	13
3.1.1	Gruppe Iloprost	14
3.1.2	Gruppe Alprostadil	14
3.1.3	Untergruppenbildung	15
3.2	Operationstechnik	15
3.3	Methode	16
3.3.1	Der extrakorporale Bypass	16
3.3.2	Grundlagen zur Fehlerabschätzung der Methode	19
3.4	Gabe der Pharmaka und Ablauf der Messungen	20
3.5	Datenerfassung und statistische Analyse	21
3.5.1	Statistische Auswertung der Messdaten	22
3.5.2	Stufenbetrachtung	22
3.5.3	Trendbetrachtung	23
3.5.4	Vergleich der Richtungsfaktoren	25
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1	Gruppe Iloprost	27
4.1.1	Iloprost-Gesamtgruppe	27

4.1.2 Iloprost-Nichtdiabetiker . . . . .	28
4.1.3 Iloprost-Diabetiker . . . . .	29
4.1.4 Iloprost Datenauswertung . . . . .	30
4.2 Gruppe Alprostadil . . . . .	33
4.2.1 Alprostadil-Gesamtgruppe . . . . .	33
4.2.2 Alprostadil-Nichtdiabetiker . . . . .	34
4.2.3 Alprostadil-Diabetiker . . . . .	35
4.2.4 Alprostadil Datenauswertung . . . . .	36
4.3 Vergleich von Iloprost und Alprostadil . . . . .	39
4.3.1 Vergleich der Ausgangssituationen . . . . .	39
4.3.2 Vergleich der Wirksamkeit auf den peripheren arteriellen Widerstand . . . . .	39
4.4 Fehlerabschätzung . . . . .	42
<b>5 Diskussion</b>	<b>43</b>
5.1 Studienaufbau . . . . .	43
5.2 Messmethode . . . . .	43
5.3 Fehlerbetrachtung der Messmethode . . . . .	44
5.4 Patienten . . . . .	45
5.5 Messergebnisse . . . . .	46
5.5.1 Ergebnisse Iloprost . . . . .	47
5.5.2 Ergebnisse Alprostadil . . . . .	47
5.6 Vergleich von Iloprost und Alprostadil . . . . .	48
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>49</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>51</b>

# Abbildungsverzeichnis

3.1	Schema der Messanordnung . . . . .	17
3.2	Intraoperative Anordnung der Messapparaturen . . . . .	17
3.3	Typischer Kurvenverlauf vor Pharmakagabe . . . . .	18
3.4	Schematische Darstellung des Ablaufs der Messung . . . . .	21
4.1	Messwerte mit Stufe Gruppe Iloprost-Gesamtgruppe . . . . .	27
4.2	Messwerte mit Stufe Iloprost-Nichtdiabetiker . . . . .	28
4.3	Messwerte mit Stufe Iloprost-Diabetiker . . . . .	29
4.4	Messwerte mit Regressionsgerade Alprostadil-Gesamtgruppe . . . . .	33
4.5	Messwerte mit Regressionsgerade Alprostadil-Nichtdiabetiker . . . . .	34
4.6	Messwerte mit Regressionsgerade Alprostadil-Diabetiker . . . . .	35
4.7	Messwerte nach Ausreisserbereinigung Alprostadil-Diabetiker . . . . .	37
4.8	Vergleichende Darstellung der Messwerte $x_{ij}$ der Gesamtgruppen . . . . .	40
4.9	Vergleichende Darstellung der Messwerte $x_{ij}$ für die Gruppen der Diabetiker . . . . .	41
4.10	Vergleichende Darstellung der Messwerte $x_{ij}$ für die Gruppen der Nicht- diabetiker . . . . .	41

# Tabellenverzeichnis

1.1	Risiko für die Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie . . . . .	2
3.1	Patientendaten der Gruppen Iloprost und Alprostadil . . . . .	14
3.2	Patientendaten nach Untergruppenbildung . . . . .	15
4.1	Messwerte Iloprost-Gesamtgruppe . . . . .	27
4.2	Messwerte Gruppe Iloprost-Nichtdiabetiker . . . . .	28
4.3	Messwerte Gruppe Iloprost-Diabetiker . . . . .	29
4.4	Stufenauswertung Gruppe Iloprost . . . . .	31
4.5	Vergleich Ausgangs- und Endwert Gruppe Iloprost . . . . .	32
4.6	Messwerte Gruppe Alprostadil-Gesamtgruppe . . . . .	33
4.7	Messwerte Nichtdiabetiker Gruppe Alprostadil . . . . .	34
4.8	Messwerte der Gruppe Alprostadil-Diabetiker . . . . .	35
4.9	Wirkung von Alprostadil . . . . .	38
4.10	Ergebnisse des $t - Test$ der Messwerte zu Beginn der Prostanoidinfusion	39
4.11	Vergleich von Iloprost und Alprostadil . . . . .	39
4.12	Fehlerbetrachtung für verschiedene Werte von Blutdruck und Blutfluss .	42

# Symbolverzeichnis

$\bar{x}_\vartheta = x_\vartheta$  Mittelwert zum Zeitpunkt  $\vartheta$

$\bar{x}_{st_1}$  Mittelwert Stufe 1

$\bar{x}_{st_2}$  Mittelwert Stufe 2

$\Delta P$  Fehler der Druckmessung

$\Delta p$  Druckdifferenz

$\Delta p_{art}$  arterielle Druckdifferenz

$\Delta PR$  Absoluter Fehler bei der Bestimmung von  $PR$

$\Delta Q$  Fehler der Flussmessung

$\Delta x_\vartheta$  Differenz von Ausgangs ( $x_{\vartheta_0}$ ) und Endwert ( $x_{\vartheta_{15}}$ )

$\Delta Y$  Differenz von  $Y_{\vartheta_0}$  und  $Y_{\vartheta_{15}}$  in der Gruppe Alprostadil

$\Delta \bar{x}_{st}$  Differenz der Stufen in der Gruppe Iloprost

$\Delta p_o$  Differenz der kolloidosmotischen Drücke von Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit

$\eta$  Dynamische Viskosität

$\frac{\Delta V}{V}$  Relative Volumenänderung

$\frac{\partial PR}{\partial p}$  Partielle Ableitung von  $PR$  nach  $p$

$\frac{\partial PR}{\partial Q}$  Partielle Ableitung von  $PR$  nach  $Q$

$\partial$  Zeichen für die partielle Ableitung

$\vartheta$  Zeitpunkt der Messwerterfassung

$a$  Absolutglied der Geradengleichung

<i>ATA</i>	A. tibialis anterior
<i>ATP</i>	A. tibialis posterior
<i>b</i>	Anstieg der Regressionsgeraden
<i>cAMP</i>	Cyclisches Adenosin-Monophosphat
<i>D</i>	Diabetiker
<i>DM</i>	Diabetes mellitus
<i>F</i>	Ergebnis des <i>F – Test</i>
$F(p, f_1, f_2)$	Tabellenwert <i>F – Test</i> für die Irrtumswahrscheinlichkeit $p$ mit $f_1$ und $f_2$ Freiheitsgraden
<i>FG</i>	Freiheitsgrade
<i>Gl.</i>	Gleichung
<i>i.a.</i>	intraarteriell
<i>i.o.</i>	intraoperativ
<i>i.v.</i>	intravenös
<i>L</i>	Länge
<i>lt.</i>	laut
<i>M</i>	Dehnbarkeit der Gefäßwand
<i>Max</i>	Maximalwert der Einzelmessung
<i>Min</i>	Minimalwert der Einzelmessung
<i>N</i>	Anzahl der Patienten
$n_1$	Anzahl der Werte Stufe 1
$n_2$	Anzahl der Werte Stufe 2
<i>ND</i>	Nichtdiabetiker
<i>OP</i>	Operation

$P1$	Proximales Segment der A. poplitea
$P3$	Distales Segment der A. poplitea
$p_{art}$	Arterieller Druck
$p_f$	Filtrationsdruck
$p_t$	Transmuraler Druck
$paVK$	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
$PG$	Prüfgröße Ausreißertest
$PGE_1$	Prostaglandin $E_1$
$PGI_2$	Prostaglandin $I_2$
$PR$	Peripherer arterieller Widerstand
$PRU$	Peripheral Resistance Unit (1 PRU = 1 mmHg /ml / min)
$Q$	Blutfluss
$R$	Widerstand
$r$	Radius des Gefäßes
$S$	Wandspannung
$s$	Standardabweichung des $t - Test$
$s.$	siehe
$s_0^2$	Varianz zwischen gemessenem $y_i$ und berechnetem $Y_i$ Wert
$s_b$	Standardabweichung des Anstiegs der Regressionsgeraden
$s_{st1}^2$	Varianz Stufe 1
$s_{st2}^2$	Varianz Stufe 2
$Sd$	Standardabweichung
$t(p, f)$	Tabellenwert für $t - Test$ mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p$ und $f$ Freiheitsgraden
$V$	Volumen

$v$	Wirksamkeitsvorteil
$x_{\vartheta_i}$	Messwert des einzelnen Patienten zum Zeitpunkt $\vartheta$
$x_{i_{st_1}}$	Messwert $i$ Stufe 1
$x_{i_{st_2}}$	Messwert $i$ Stufe 2
$y$	Wert der Geradengleichung
$Y_{\vartheta}$	Aus der Geradengleichung berechneter Wert des peripheren arteriellen Widerstandes

# 1 Einleitung

## 1.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)

Der bereits von Ratschow 1952 eingeführte Begriff der „arteriellen Verschlusskrankheit“ subsummiert alle organischen arteriellen Durchblutungsstörungen, die durch stenosierende und obliterierende Gefäßprozesse verursacht werden.

Die WHO definiert die Atherosklerose als eine variable Kombination von Veränderungen der Intima und der Media der großen und mittleren Arterien. Es kommt hierbei zur lokalen Ansammlung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blutprodukten, Calciumkomplexen und Bindegewebe. Die Atherosklerose ist eine chronische, schubhaft verlaufende, jedoch durch akute Ereignisse beeinflusste multifaktorielle Gefäßerkrankung [1, 2, 3].

Die noch heute gültige Stadieneinteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurde 1954 durch Fontain vorgenommen [1, 4]:

<b>Stadium I</b>	keine klinischen Symptome
<b>Stadium IIa</b>	schmerzfremie Gehstrecke $> 200m$
<b>Stadium IIb</b>	schmerzfremie Gehstrecke $< 200m$
<b>Stadium III</b>	kritische Ischämie mit Ruheschmerzen
<b>Stadium IV</b>	kritische Ischämie mit Gewebsuntergang.

## 1.2 Die kritische Extremitätenischämie

Die kritische Extremitätenischämie ist das Ergebnis von Verschlüssen im Bereich der arteriellen Strombahn. Diese sind nicht oder nur unzureichend durch Kollateralkreisläufe kompensiert. Dies betrifft sowohl die Makro- als auch die Mikrozirkulation.

Die Atherosklerose ist der fundamentale Prozeß in der Pathogenese der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die Veränderungen führen zu einer Verminderung des Blutflusses und damit der Perfusion durch Verschluss oder einer Einengung der Strombahn. Dies führt als voran schreitender Prozess dazu, dass die nutritiven Bedürfnisse der Peripherie nicht mehr ausreichend befriedigt werden können. Es kommt zu einer kritischen Extremitätenischämie.

Um die pathologischen Veränderungen, welche bei kritischer Extremitätenischämie auftreten, zu beschreiben, ist es notwendig, zwei Regulationssysteme zu betrachten. Man unterscheidet zwischen dem mikrovaskulären Flussregulationssystem und dem mikrovaskulären Schutzsystem [5].

Das **mikrovaskuläre Flussregulationssystem** ist charakterisiert durch die normale Vasomotorik auf der Ebene der Arteriolen, die die bedarfsgerechte Durchblutung der Kapillarsysteme reguliert. Hier spielt neben dem Endothelium Derived Relaxing Factor und Endothelium Derived Constricting Factor auch Prostaglandin  $I_2$  eine Rolle.

Den Leukozyten und Blutplättchen kommt primär eine Funktion im **mikrovaskulären Schutzsystem** zu. Bei Aktivierung interagieren sie mit dem intakten Endothel als normale Reaktion auf Verletzungen und Infektionen. Hierbei werden Thromboxane und Leukotriene ausgeschüttet.

Es wird angenommen, dass es bei kritischer Extremitätenischämie zu einem Zusammenbruch dieser beiden Regulations- und Schutzsysteme kommt [5].

Ursächlich ist ein dramatischer Abfall des arteriellen Perfusionsdruckes aufgrund des artherosklerotischen Verschlusses der größeren proximalen Arterien.

Insbesondere bei Diabetikern sind diese Systeme durch die Mediasklerose bei Mikro- und Makroangiopathie nachhaltig gestört [1, 3, 6, 7].

Als Risikofaktoren für die Ausbildung einer kritischen Extremitätenischämie sind Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Alter zu nennen. Die Risikoerhöhung des jeweiligen Faktors zeigt Tabelle 1.1.

<b>Risikofaktor</b>	<b>Risikoerhöhung</b>
Diabetes mellitus	4 - fach
Zigarettenrauchen	3 - fach
Alter > 65 Jahre	2 - fach
Knöchel-Arm-Index < 0,7	2 - fach
Knöchel-Arm-Index < 0,5	2,5 - fach

Tabelle 1.1: Ungefähre Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie bei verschiedenen Risikofaktoren [2].

### 1.3 Behandlung der kritischen Extremitätenischämie

Zur Behandlung der kritischen Extremitätenischämie stehen verschiedene interventionelle und operative Verfahren zur Verfügung. Zu nennen sind hier die perkutane transluminale

Angioplastie als interventionelles Verfahren und die Anlage von Venen- oder Prothesenbypässen im Rahmen eines operativen Vorgehens. Ziel dieser Verfahren ist eine Revaskularisation des von der kritischen Ischämie betroffenen Gefäßabschnittes [1, 3, 6, 8].

Prostanoide, wie Iloprost oder Alprostadil, haben trotz der vorhandenen lumeneröffnenden und operativen Therpieverfahren einen festen Stellenwert bei der Behandlung der kritischen Extremitätenischämie. Sie kommen in Situationen zum Einsatz, bei denen operative oder interventionelle Verfahren nicht durchführbar oder kontraindiziert sind, nicht zum gewünschten Ergebnis führen oder nur wenig Erfolg versprechen [2, 3].

## 1.4 Prostanoide

Prostanoide hemmen die Plättchen- und Leukozytenaktivierung und schützen das Gefäßendothel [2, 5, 7].

Zur medikamentösen Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, vornehmlich in den Stadien III und IV nach Fontaine, stehen nach Ausreizung aller operativen wie interventionellen Methoden zwei Medikamente, nämlich Iloprost und Alprostadil aus der Stoffklasse der Prostanoide zur Verfügung, deren Wirksamkeit durch klinische Studien belegt ist [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Diese Studien beziehen sich auf die intravenöse Gabe der Prostanoide und beschreiben eine Wirksamkeit in Form von Schmerzlinderung und Ulcusabheilung. Eine Metaanalyse der Studienergebnisse zeigte, dass Patienten mit einer aktiven Behandlung eine größere Chance haben, innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes zu überleben und das betroffene Bein zu behalten [2, 18].

In einer vergleichenden klinischen Studie wurde ein therapeutischer Vorteil von Iloprost gegenüber Alprostadil bei intravenöser Gabe in der Gruppe der Diabetiker nachgewiesen [19].

Einen statistisch signifikanten Vorteil von Iloprost gegenüber Placebo in Bezug auf Ulcusabheilung und Schmerzlinderung bei Diabetikern konnte Brock finden [11]. Shindo et al. fanden in einer offenen klinischen Untersuchung bei Patienten mit diabetischer Neuropathie nach 20  $\mu\text{g}$  Iloprost täglich über 14 Tage einen Rückgang der hauptsächlichen Beschwerden wie Schmerz und Parästhesien [20].

Bei der Durchsicht der Literatur gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit bei der intraarteriellen Gabe der Medikamente Iloprost und Alprostadil keine unterschiedlichen Ergebnisse. In verschiedenen Untersuchungen wurde ein Effekt von Iloprost und Alprostadil bei intraarterieller Gabe in Form eines erhöhten Blutflusses und damit einer Widerstandssenkung durch Vasodilatation belegt [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

### 1.4.1 Iloprost

Iloprost ist ein chemisch stabiles, synthetisches Carbazyklin-Derivat des natürlich vorkommenden Arachidonsäuremetaboliten Prostacyclin (Prostaglandin  $I_2$  ( $PGI_2$ ), Epoprostenol). In seinen Wirkungen ist Iloprost identisch zum Prostacyclin. Alle Wirkungen sind, vereinfacht dargestellt, im Sinne von Schutz und Reparaturmechanismen des Gefäßsystems zu verstehen.

Iloprost wird hepatisch und extrahepatisch vollständig durch  $\beta$ -Oxidation metabolisiert, konjugiert und überwiegend renal ausgeschieden [5, 31, 32].

In der Klinik setzt man Iloprost vornehmlich zur Behandlung der fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium III und IV (wenn eine lumeneröffnende Therapie nicht möglich ist), bei der Thrombangitis obliterans und dem sekundären Raynaud-Phänomen unter dem Handelsnamen Ilomedin<sup>®</sup> ein [1, 2, 3].

Ein weiteres Anwendungsfeld stellt die Behandlung der pulmonalen Hypertonie dar [33, 34].

#### Wirkungen von Iloprost

In der Literatur sind folgende Wirkungen von Iloprost beschrieben [1, 5, 7, 6, 22, 26, 31, 35]:

**Hämodynamische Effekte:** Iloprost ist ein potenter Vasodilatator. Bei Patienten mit Atherosklerose wurde durch Iloprost dosisabhängig eine Vasodilatation ausgelöst. Der periphere Widerstand bei intraarterieller Gabe verringerte sich drastisch [22, 26]. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde gesenkt. Herzfrequenz und Cardiac index wurden gesteigert. Der Pulmonalarteriendruck wird dosisabhängig gesenkt.

**Wirkung auf die Thrombozyten:** Iloprost hemmt die Thrombozytenfunktion. Es ist eines der potentesten Medikamente mit diesem Wirkungsspektrum. Die Thrombozytenaggregation sowie die Thrombozytenadhäsion wird gehemmt, bereits entstandene Thrombozytenaggregate werden aufgelöst. Die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den Plättchen wird unterdrückt. Die Konzentration von cAMP in den Plättchen steigt durch an spezifische Rezeptoren angelagertes Iloprost an. Die Zykllooxygenase und die Phospholipase der Plättchen wird gehemmt. Alle genannten Faktoren führen zu einer verminderten Thrombozytenaktivität.

**Fibrinolytische Aktivität:** Die erhöhte fibrinolytische Aktivität führt man auf die Stimulierung des Gewebsplasminogenaktivators zurück.

**Hemmung der Neutrophilen:** Im Tierexperiment konnte eine Hemmung der chemotaktischen Effekte auf die Neutrophilen gezeigt werden.

**Zytoprotektion:** In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Iloprost die Myokardfunktion bei experimentell erzeugten Ischämien aufrecht erhalten konnte. Bei experimentell erzeugten Infarkten wurde die Infarktgröße durch Iloprostbehandlung signifikant verkleinert. Man nimmt hier membranstabilisierende Effekte als Ursache an.

### **Nebenwirkungen von Iloprost**

In der klinischen Anwendung haben sich eine Reihe von Nebenwirkungen von Iloprost gezeigt [31, 35]. Sehr häufig treten vor allem bei Therapiebeginn auf:

- Flushsymptomatik ( $\geq 10\%$ )
- Kopfschmerzen ( $\geq 10\%$ )
- Nausea ( $\geq 10\%$ ).

Darüber hinaus wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet, wobei in einigen Fällen ein Kausalzusammenhang nicht sicher nachgewiesen werden konnte [31, 35]:

- Gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe und krampfartige abdominelle Beschwerden ( $\geq 1\% - \leq 10\%$ )
- Schmerzen in der betroffenen Extremität ( $\geq 1\% - \leq 10\%$ )
- Fieber, Schüttelfrost ( $\geq 1\% - \leq 10\%$ )
- Verwirrheitszustände und Apathie ( $\geq 0,1\% - \leq 1\%$ )
- Hypertonie oder Hypotonie ( $\geq 1\% - \leq 10\%$ )
- Arrhythmien ( $\geq 0,1\% - \leq 1\%$ )
- Herzinsuffizienz ( $\geq 0,1\% - \leq 1\%$ )
- Akutes Lungenödem ( $\geq 0,1\% - \leq 1\%$ )
- Angina-pectoris-Anfälle bei vorbestehender koronarer Herzkrankheit ( $\geq 0,1\% - \leq 1\%$ ).

Deshalb ist bei der Gabe von Iloprost eine individuelle Dosisanpassung bei der Infusionsbehandlung erforderlich. In der Regel verschwinden diese Symptome nach Beendigung der Infusionstherapie mit Iloprost.

## Pharmakokinetik von Iloprost

Bei intravenöser Applikation von 1 oder  $3\text{ng/kg/min}$  Iloprost über 45 min wird ein streng dosisabhängiger Steadystate-Plasmaspiegel von 45 bzw.  $136\text{pg/ml}$  erreicht. In pharmakokinetischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die renale Elimination markierter Verbindungen biphasisch mit Halbwertszeiten von 2 und annähernd 20 Stunden verlief. Rund 14 Stunden nach Verabreichung wurden 80 – 90% der gesamten im Urin ermittelten Radioaktivität gemessen. Für die biliäre Halbwertszeit errechnet sich ein Wert von 15 – 20 Stunden. Iloprost wird vollständig metabolisiert. Der Biotransformationsvorgang beruht auf einer  $\beta$  – Oxidation der oberen Seitenkette und anschließender Konjugation [5, 32, 36].

## 1.4.2 Alprostadil

Alprostadil ist ein natürlich vorkommendes Prostaglandin der E-Gruppe (Prostaglandin  $E_1$ ,  $PGE_1$ ). Es findet sich in nennenswerter Konzentration nur im Sperma. In geringem Umfang erfolgt auch eine Synthese im Magen, in den Thrombozyten und in der Haut. Die Halbwertszeit von Alprostadil im Plasma beträgt weniger als 1 Minute. Die zirkulierende Substanz wird bei der ersten Passage der pulmonalen Strombahn zu 80 – 90% metabolisiert [37]. Die Metabolisierung geht mit einem vollständigen Verlust der unten beschriebenen Wirkungen einher [38].

In der klinischen Praxis wird Alprostadil unter dem Handelsnamen Prostvasin<sup>®1</sup> zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium III und IV, wenn eine lumeneröffnende Therapie nicht möglich oder kontraindiziert ist, eingesetzt.

### Wirkungen von Alprostadil

In der Literatur sind folgende, die Progredienz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit positiv beeinflussende Wirkungen von Alprostadil beschrieben [9, 30, 39, 40, 37, 38, 41, 42, 43, 44]:

**Wirkung auf die Hämodynamik:** Bei intraarterieller Gabe wird der periphere arterielle Widerstand deutlich gesenkt und damit der Blutfluss in der betroffenen Extremität erhöht.

**Wirkung auf die Thrombozytenfunktion:** Die Halbwertszeit der Thrombozyten ist signifikant verlängert. Die Adhäsion an geschädigte Endothelien ist vermindert.

**Wirkung auf die plasmatische Gerinnung:** Alprostadil steigert die Fibrinolyse. Der Effekt ist unabhängig von der Applikationsform (i.v. oder i.a.) und dosisunabhängig. Er hält auch nach Ende der Therapie an.

**Wirkung auf die Gefäßwandzellen:** Die bei Atherosklerose gesteigerte Mitoserate wird durch  $PGE_1$  reduziert.

**Beeinflussung der Synthese von Grundsubstanz und Fasern:** Aktivierte Muskelzellen produzieren Grundsubstanz und Fasern. Die Synthese von Kollagen und Glykosaminoglykanen wird durch i.a. Gabe deutlich reduziert.

**Einfluss auf die Proliferation glatter Muskelzellen:** Die Zahl aktivierter glatter Muskelzellen ist unter Alprostadilgabe reduziert. Der Tonus der glatten Muskulatur arterieller Gefäße nimmt ab (Vasodilatation).

---

<sup>1</sup>Schwarz Pharma AG, Monheim, Deutschland

## Nebenwirkungen von Alprostadil

Bei der Behandlung mit Prostavasin können folgende Nebenwirkungen häufiger auftreten [37, 44]:

- Kopfschmerzen und Empfindungsstörungen an der betroffenen Extremität ( $\geq 1\%$ –  $\leq 10\%$ )
- Schmerzen an der betroffenen Extremität ( $\geq 1\%$ –  $\leq 10\%$ )
- Flush Reaktionen ( $\geq 1\%$ –  $\leq 10\%$ ).

Gelegentlich werden die nachfolgend genannten unerwünschten Wirkungen beobachtet:

- Gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen ( $\geq 0,1\%$ –  $\leq 1\%$ )
- Blutdruckabfall ( $\geq 0,1\%$ –  $\leq 1\%$ )
- Tachycardie und Stenocardien ( $\geq 0,1\%$ –  $\leq 1\%$ )
- Transaminasenanstieg ( $\geq 0,1\%$ –  $\leq 1\%$ )
- Verwirrheitszustände ( $\geq 0,1\%$ –  $\leq 1\%$ )
- Schweißausbrüche, Schüttelfrost und Fieber ( $\geq 0,1\%$ –  $\leq 1\%$ ).

Selten sind zu erwarten:

- Leukozytose oder Leukopenie ( $\geq 0,01\%$ –  $\leq 0,1\%$ )
- Zerebrale Krampfanfälle ( $\geq 0,01\%$ –  $\leq 0,1\%$ )
- Kardiale Globalinsuffizienz mit akutem Lungenödem ( $\geq 0,01\%$ –  $\leq 0,1\%$ ).

Nach Beendigung der Behandlung sind diese Wirkungen reversibel.

## Pharmakokinetik von Alprostadil

Alprostadil erreicht nach intravenöser Gabe von  $60 \mu\text{g}$  über 2 Stunden beim Probanden maximale Konzentrationen im Plasma, die  $5,2 \text{pg/ml}$  über denen der Placebophase ( $2,4 \text{pg/ml}$ ) liegen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für die  $\alpha$  – Phase rund 12 Sekunden und für die  $\beta$  – Phase ca. 8 Minuten. Die Steadystate - Konzentration ist daher bereits kurz nach Infusionsbeginn erreicht. Alprostadil wird zu 80 – 90% bei einer Lungenpassage metabolisiert [37]. Als primärer Metabolit entsteht dabei zunächst 15 – Keto –  $\text{PGE}_1$  unter Einwirkung einer (pulmonalen) 15-Ketoreduktase mit nachfolgender Bildung der 13,14-Dihydro-15-Keto-Verbindung. Diese Metabolisierung geht mit

einem praktisch vollständigen Verlust der unter 1.4.2 aufgeführten Wirkungen einer [38].

## 1.5 Der periphere arterielle Widerstand

Entlang eines längsgerichteten Druckgefälles  $\Delta p_{art}$  entsteht in einer beliebigen Arterie eine Strömung  $Q$ . Ihre Stärke wird durch den Widerstand  $R$  bestimmt [45, 46, 47, 48]. Für  $Q$  gilt:

$$Q = \frac{\Delta p_{art}}{PR}. \quad (1.1)$$

$Q$  = Blutfluss,  $\Delta p_{art}$  = arterielle Druckdifferenz,  $PR$  = peripherer arterieller Widerstand

Der periphere arterielle Widerstand berechnet sich in Analogie zum Ohm'schen Gesetz als Quotient aus treibender Kraft ( $\Delta p_{art}$ ) und Stromstärke ( $Q$ ) nach

$$PR = \frac{\Delta p_{art}}{Q}. \quad (1.2)$$

$PR$  = peripherer arterieller Widerstand,  $\Delta p_{art}$  = arterielle Druckdifferenz,  $Q$  = Blutfluss

Als Maßeinheit des peripheren Abstromwiderstandes wurde die **Peripheral Resistance Unit** ( $PRU$ ) festgelegt.

Im Blutgefäß selbst überlagern sich verschiedenste physikalische und physiologische Mechanismen, welche in ihrer Summe den peripheren arteriellen Widerstand beeinflussen [47, 48]. Diese Mechanismen werden durch folgende Beziehungen beschrieben:

### Hagen-Poiseuille'sches Gesetz

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4} \quad (1.3)$$

$R$  = Widerstand,  $L$  = Länge,  $r$  = Radius des Gefäßes,  $\eta$  = dynamische Viskosität

### Hooke'sches Gesetz der elastischen Verformung

$$\frac{\Delta V}{V} = M \cdot \Delta p \quad (1.4)$$

$\frac{\Delta V}{V}$  = relative Volumenänderung,  $M$  = Dehnbarkeit der Gefäßwand,  $\Delta p$  = Druckdifferenz

### Laplace'sches Gesetz

$$S = p_t \cdot r \quad (1.5)$$

$S$  = Wandspannung,  $p_t$  = transmuraler Druck,  $r$  = Radius des Gefäßes

## Starling'sches Gesetz des effektiven Filtrationsdrucks

$$p_f = p_t - \Delta p_o \quad (1.6)$$

$p_f$  = Filtrationsdruck,  $p_t$  = transmuraler Druck,  $\Delta p_o$  = Differenz der kolloidosmotischen Drücke von Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit

## Grundspannung des Gefäßes und aktive Vasokonstriktion

Die aufgeführten Beziehungen gelten jeweils nur für ein Gefäßelement, wobei die Grundspannung und die aktive Vasokonstriktion ebenfalls den peripheren arteriellen Widerstand beeinflussen. Der Widerstand eines Kreislaufabschnittes (hier der unteren Extremität) resultiert aus der Reihen- und Parallelschaltung einer Vielzahl solcher Gefäßelemente. Dies macht eine Berechnung des resultierenden Widerstandes in der Praxis unmöglich [47, 48].

### 1.5.1 Bedeutung des peripheren arteriellen Widerstandes

Der periphere arterielle Widerstand ist ein wichtiger Kennwert zur Beurteilung der Abflussverhältnisse.

Bei normalen Gefäßverhältnissen wird der periphere arterielle Widerstand durch die Arteriolen bestimmt. Unter Belastung wird durch Dilatation der Arteriolen eine Absenkung des peripheren arteriellen Widerstandes bedingt und damit ein den nutritiven Bedürfnissen des Gewebes angepasster Blutfluss möglich. Eine Erhöhung des Blutflusses auf das fünf- bis zehnfache des Ausgangswertes ist möglich [48].

Bei Auftreten proximaler Stenosen ist der periphere arterielle Widerstand trotz Ausbildung von Kollateralen a priori erhöht. Solange die autoregulatorische Kapazität der Arteriolen nicht überschritten ist, kann der periphere arterielle Widerstand kompensatorisch den Bedürfnissen des Gewebes entsprechend abfallen. Ist diese Reserve überschritten, wird die arterielle Verschlusskrankheit symptomatisch [48].

Der Behandlungserfolg der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit durch rekonstruktive Operationsmethoden bzw. Angioplastie hängt neben der technischen Ausführung im entscheidenden Maße vom Verhältnis zwischen Einstrom und Abstrom ab. Der Abstromwiderstand stellt hier eine entscheidende Einflussgröße dar [45, 46, 48, 49, 50, 51, 52], auch wenn die Korrelation zwischen intraoperativ gemessenem peripheren arteriellen Widerstand und der Offenheitsrate von peripheren Bypassen aufgrund verschiedener weiterer

Faktoren wie Flussphänomene in den Randzonen des Bypasses, Aktivierung der Gerinnungskaskade durch das Bypassmaterial oder der komplexen Natur des peripheren arteriellen Widerstandes zu wünschen übrig lässt [45, 46, 47, 52, 53, 54].

### 1.5.2 Messung des peripheren arteriellen Widerstandes

In Kenntnis des o.g. Zusammenhanges wurden in verschiedenen Arbeitsgruppen Methoden zur Bestimmung des Abstromwiderstandes entwickelt. Es sind unterschiedliche Herangehensweisen zu erkennen. Diese basieren alle auf der Analogie zum Ohm'schen Gesetz. Folgende Herangehensweisen sind beschrieben:

1. Es wird ein konstanter Volumenstrom in den zu untersuchenden Gefäßabschnitt injiziert. Aus dem gemessenen intraluminalen Druck berechnet sich der Abstromwiderstand [45, 55, 53].
2. Die Perfusionslösung wird mit konstantem Druck verabreicht. Aus der Messung des Abstromvolumens pro Zeiteinheit (Stromstärke) errechnet sich der Widerstand [49, 56].
3. Es erfolgt ein temporärer Blutstrom über einen extrakorporalen Bypass mit kontinuierlicher Erfassung von Druck und Bypassfluss und online Berechnung des Widerstandes (Methode des „Extracorporalen Bypassflusses“) [46, 50, 51, 52, 57].

Die unter den Punkten 1. und 2. aufgeführten Methoden werden von den Autoren selbst oftmals als ungenügend eingeschätzt. Die Nachteile sind vor allem:

- die fehlende Pulsatilität der Perfusion
- von den physiologischen Werten abweichende Absolutdruckwerte
- prinzipiell andere Fließeigenschaften (Viskosität)
- meist abweichende Temperatur.

Für diese Arbeit fand die oben unter Punkt 3. aufgeführte, und unter Abschnitt 3.3.1 im einzelnen beschriebene Methode des „Extracorporalen Bypassflusses“ Verwendung, da diese Methode die o.g. Nachteile nicht aufweist [46, 50, 51, 52, 57].

## 2 Aufgabenstellung der Arbeit

Die Offenheitsrate bei femoro-distalen Rekonstruktionen hängt, wenn man operative-technische Fragen ausklammert, entscheidend vom Blutfluss in der Gefäßprothese ab. Dem Abstromwiderstand misst man hierbei eine entscheidende Bedeutung zu.

Verschiedene Arbeitsgruppen leiten aus der intraoperativen Messung des peripheren arteriellen Widerstandes ein Prognosekriterium für die Offenheitsrate von femoro-distalen Rekonstruktionen ab [45, 46, 49, 50, 51, 52]. Der Abstromwiderstand gilt als gutes Kriterium für die Durchblutung des nachgeschalteten Gefäßabschnitts.

Es ist allgemein bekannt, dass sowohl Alprostadil als auch Iloprost bei intraarterieller Gabe potente widerstandssenkende Medikamente sind [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 58].

Weiterhin ist durch verschiedene klinische Studien belegt, dass bei intravenöser Gabe sowohl von Alprostadil als auch von Iloprost positive Effekte auf die Heilung von arteriell bedingten Ulcera bzw. die Schmerzverminderung bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium III und IV nach Fontain vorhanden sind [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 41, 43, 59].

Ein besonderes Patientenkollektiv stellen aufgrund der Besonderheiten der diabetischen Makro- und Mikroangiopathie innerhalb der Patienten mit paVK die Diabetiker dar [2, 3, 15, 60, 61].

Ausgehend von diesen Kenntnissen sollen innerhalb dieser Studie folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Hat die intravenöse Gabe von Iloprost oder Alprostadil während femoro-distaler Rekonstruktionen Auswirkungen auf den intraoperativ gemessenen peripheren arteriellen Widerstand?
2. Unterscheiden sich Iloprost und Alprostadil in Ihrer Wirkung auf den intraoperativ gemessenen peripheren arteriellen Widerstand bei intravenöser Gabe?
3. Gibt es Unterschiede in der Wirkung von Iloprost und Alprostadil auf den peripheren arteriellen Widerstandes bei intravenöser Gabe zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne Diabetes mellitus?

# 3 Patientengut, Methoden und Materialien

## 3.1 Patientengut

Im Rahmen einer prospektiv randomisierten doppelblinden Studie in der Abteilung für Gefäßchirurgie des **Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge** von September 1999 bis Oktober 2000 erhielten 100 Patienten entweder Iloprost oder Alprostadil intravenös über 10 Minuten während femoro-distaler Rekonstruktionen.

Alle Patienten wiesen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit im fortgeschrittenen Stadium *IIB* bis hin zum Stadium *IV* nach Fontaine auf.

Untersucht wurden 43 Frauen und 57 Männer im Alter von 46 bis 90 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug gerundet 69 Jahre.

Es wurden 2 Gruppen gebildet. 50 Patienten erhielten intravenös Iloprost und 50 Patienten Alprostadil.

Wie nachfolgend gezeigt werden kann, handelt es sich in Form von Erkrankungsstadium und Risikoprofil um weitgehend vergleichbare Gruppen.

Von der Auswertung mußten 10% des Patientengutes ausgeschlossen werden.

Gründe für den Ausschluss waren:

- Es wurde kein Steady-State erreicht (3 Patienten).
- Aufgrund von Gefäßspasmen mußte eine intraarterielle Infusion von vasoaktiven Substanzen erfolgen (2 Patienten).
- Die Werte des peripheren arteriellen Widerstandes lagen mit über 4mmHg/ml/min extrem hoch, d.h. der Fluss im Bypass war zu gering (3 Patienten).
- Operationstechnische Gründe führten zum Abbruch der Messung (2 Patienten).

### 3.1.1 Gruppe Iloprost

In die Gruppe 1 (Iloprost) konnten 44 Patienten im Alter zwischen 48 und 90 Jahren in die Auswertung einbezogen werden. Hiervon waren 19 Frauen und 25 Männer. 21 von ihnen wiesen ein fortgeschrittenes Stadium IIb, 16 ein Stadium III und 7 ein Stadium IV der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit auf. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen sowie Diabetes mellitus konnten anamnestisch erhoben werden (s. Tabelle 3.1).

### 3.1.2 Gruppe Alprostadil

In die Gruppe 2 (Alprostadil) wurden 46 Patienten, 18 Frauen und 28 Männer, im Alter zwischen 46 und 87 Jahren aufgenommen. Es fand sich ein ähnliches Profil in Bezug auf das Krankheitsstadium und die Risikofaktoren wie in Gruppe 1 (s. Tabelle 3.1).

Parameter	Gruppe Iloprost	Gruppe Alprostadil
Anzahl	44	46
Frauen	19	18
Männer	25	28
Mittleres Alter	70	66
Stadium IIb	21	27
Stadium III	16	12
Stadium IV	7	7
Distaler Anschluss P1	23	19
Distaler Anschluss P3	13	17
Distaler Anschluss ATA	7	8
Distaler Anschluss ATP	1	2
Diabetes	18	23
Nikotinabusus	24	30
Koronare Herzkrankheit	28	21
Fettstoffwechselstörungen	25	30
Arterieller Hypertonus	36	34

Tabelle 3.1: Patientendaten der Gruppen Iloprost und Alprostadil

### 3.1.3 Untergruppenbildung

Die große Anzahl untersuchter Patienten machte die Bildung und getrennte Auswertung von Untergruppen möglich.

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, ist deutlich erhöht [1, 2, 8, 48]. Aufgrund der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie wird die Regulationsfähigkeit in Bezug auf die Extremitätendurchblutung als stark eingeschränkt beurteilt [60, 61].

Deshalb stellt dieses Patientenkollektiv eine prädestinierte Gruppe für weitere Betrachtungen dar. Tabelle 3.2 zeigt die Patientendaten in den Gruppen Iloprost und Alprostadil unterteilt nach Diabetikern und Nichtdiabetikern.

	Iloprost		Alprostadil	
	DM	Kein DM	DM	Kein DM
Anzahl	18	26	23	23
Frauen	12	7	10	8
Männer	6	19	13	15
Mittleres Alter	71	69	71	62
Stadium IIb	8	13	11	16
Stadium III	5	11	9	3
Stadium IV	5	2	3	4
Distaler Anschluß P1	11	10	7	12
Distaler Anschluß P3	6	9	9	8
Distaler Anschluß ATA	1	6	4	3
Distaler Anschluß ATP	0	1	3	0
Nikotinabusus	7	17	15	15
Koronare Herzkrankheit	13	15	13	8
Fettstoffwechselstörungen	12	13	16	14
Arterieller Hypertonus	15	21	18	16

Tabelle 3.2: Patientendaten nach Trennung der Gruppen in Diabetiker und Nichtdiabetiker (DM – Diabetes mellitus)

## 3.2 Operationstechnik

Alle Patienten erhielten eine femoro-distale Rekonstruktion, ausgehend von der A. femoralis communis. Die Anlage des Bypasses erfolgte extraanatomisch, die proximale Anastomose wurde als Seit-zu-End Anastomose ausgeführt. Die Ausführungen der distalen Anastomosen variierten in Abhängigkeit von der Anschlusshöhe. Im Bereich des P1 Segmentes der A. poplitea wurde eine End-zu-Seit oder je nach den vorgefundenen anatomischen Verhältnissen eine End-zu-End Anastomose gefertigt, während am P3 Segment

regelmäßig eine Anastomosierung End-zu-Seit erfolgte. In der Region der Unterschenkelarterien wurde eine terminolaterale femorocrurale Patchanastomose [57] angelegt. Die Messung erfolgte nach Präparation der Gefäße vor Anlage des Bypasses.

## 3.3 Methode

### 3.3.1 Der extrakorporale Bypass

Zur intraoperativen Bestimmung des peripheren arteriellen Widerstandes kam die Methode des „Extrakorporalen Bypassflusses“ [46, 47, 57] zur Anwendung. Dabei erfolgte die temporäre Überbrückung des Gefäßverschlusses durch einen großlumigen Silikonbypass, in den Messsonden zur Druck- und Flussmessung eingebracht waren.

Die proximale Verbindung des Silikonbypasses mit der A. femoralis communis als Spendergefäß wurde mit einer lumengerecht gewählten Harvey-Kanüle<sup>1</sup> hergestellt. Je nach vorgefundenem Lumendiameter der Empfängerarterie wurde die distale Verbindung mit einer Harvey-Kanüle oder mit speziell angefertigten, so genannten Vessel-Tips<sup>2</sup>, ausgeführt. Bei terminolateraler Ausführung der Anastomose besteht die Möglichkeit, den proximalen und distalen Abstrom getrennt zu messen. Dies wurde durch eine Doppelkanülierung erreicht.

Für die Auswertung wurde nur der Gesamtwiderstand herangezogen, da dieser für die Beantwortung der Fragestellung als ausreichend angesehen wurde.

In den je nach Patientengröße 40 - 60 cm langen Silikonbypass<sup>3</sup> wurde ein elektromagnetischer Flussmesskopf<sup>4</sup> sowie ein Drucksensor<sup>5</sup> integriert. Außerhalb des OP-Gebietes wurden die zum Druck- und Flussmesssystem gehörigen Monitore<sup>6,7</sup> sowie der zur Datenerfassung nötige Notebook-Computer platziert.

Die Abbildung 3.1 zeigt schematisch den Aufbau des extrakorporalen Bypasses und die Anordnung der Messapparaturen. Die distale Doppelkanülierung bei cruralen Rekonstruktionen wird hier ebenfalls gezeigt.

Die Abbildung 3.2 stellt den intraoperativen Aufbau des extrakorporalen Bypasses dar. Gut erkennbar sind der Silikonbypass und die in diesem Fall zur Verbindung mit dem Spender- und Empfängergefäß verwendeten Harvey-Kanülen. Im linken Bildteil sieht man die Messköpfe der Druck- und Flussmessung.

---

<sup>1</sup>Harvey-Cannula, Firma Bard Unterschleißheim, Deutschland

<sup>2</sup>Firma IMB, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>Silkomed, Firma Rüschi, Kernen, Deutschland

<sup>4</sup>Flussmesskopf SF652, Carolina Medical Electronics, King, NC, USA

<sup>5</sup>Xtrans ST 937, pvb Critical Care GmbH, Forstnig, Deutschland

<sup>6</sup>Cliniflow II, Carolina Medical Electronics, King, NC, USA

<sup>7</sup>Monitor Lohmeier M808, Firma Hamilton, Darmstadt, Deutschland

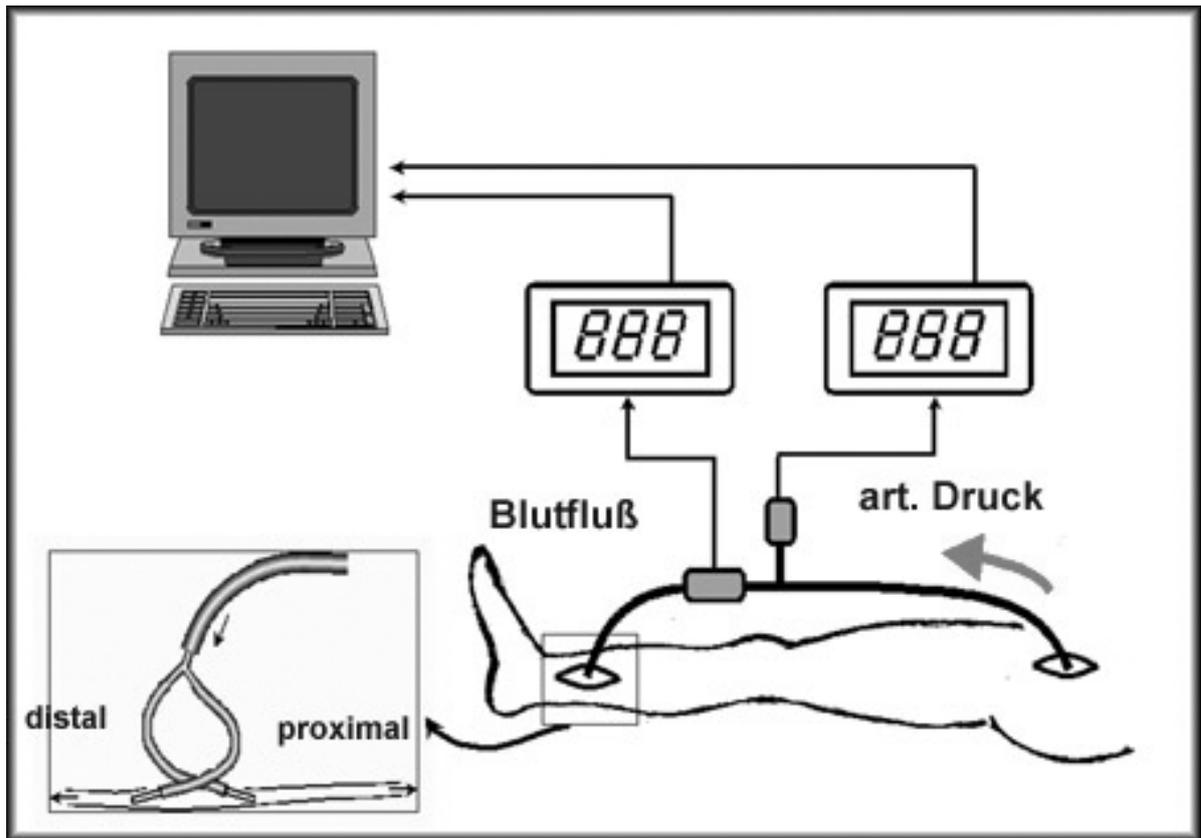


Abbildung 3.1: Schema der Messanordnung

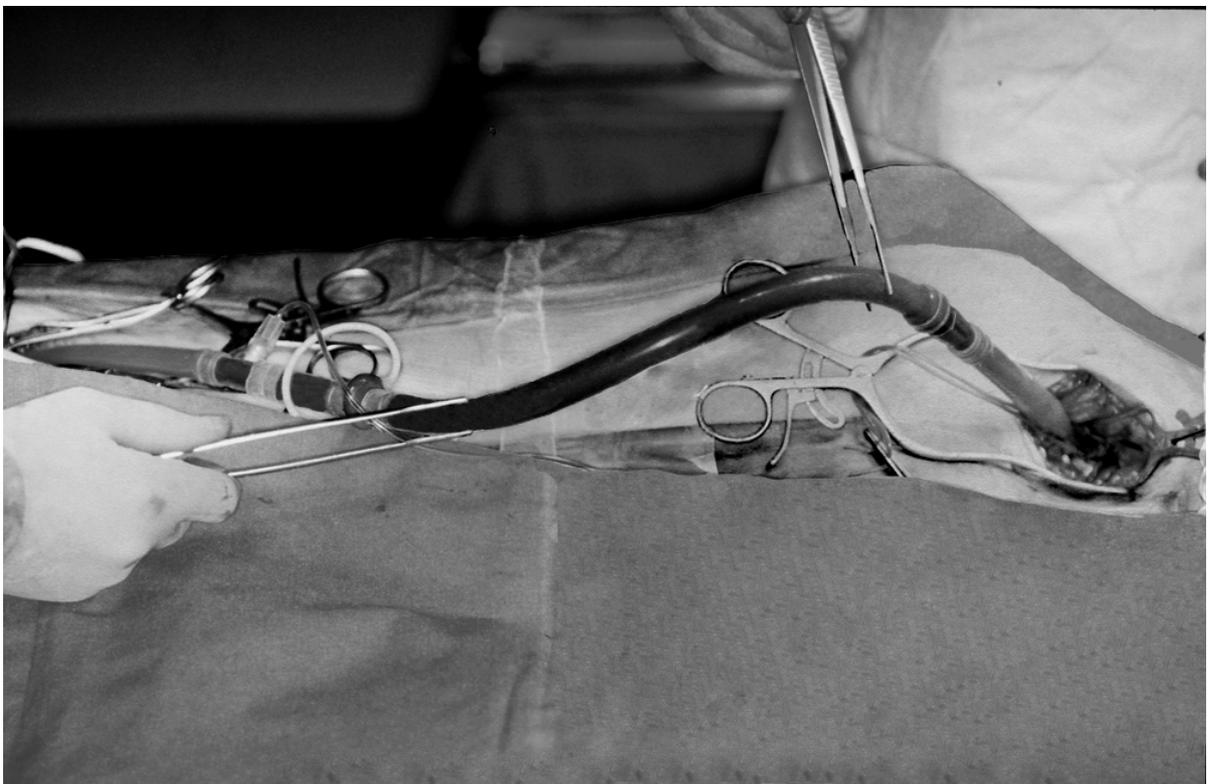


Abbildung 3.2: Intraoperative Anordnung der Messapparaturen

Die von diesen Messgeräten erfassten Daten wurden mittels Analog-Digital-Wandler an einen außerhalb des Operationsgebietes platzierten Notebook-Computer in Echtzeit übertragen. Die Abtastrate der analog-digital Wandlung betrug 10 ms. Der arterielle Abstromwiderstand ( $PR$ ) wurde berechnet und die pulsatilen Signale von Druck, Blutfluss und peripherem arteriellem Widerstand grafisch auf dem Computermonitor dargestellt. So war es möglich, eventuelle technische Fehler sowie Ausschlusskriterien, wie das Nichterreichen eines Steady-States oder Extremwerte für den peripheren arteriellen Widerstandes von  $> 4PRU$ , sofort zu erkennen und noch während des Versuchs zu beheben oder die weitere Messung sofort von der Auswertung auszuschließen. Die Abbildung 3.3 stellt einen typischen, am Computerbildschirm dargestellten Kurvenverlauf der Messdaten dar.

In der oberen Zeile wird der Blutdruck, in der mittleren Zeile der Blutfluss im extrakorporalen Bypass dargestellt. Die untere Zeile zeigt den aus den erfassten Messdaten berechneten peripheren arteriellen Widerstand.

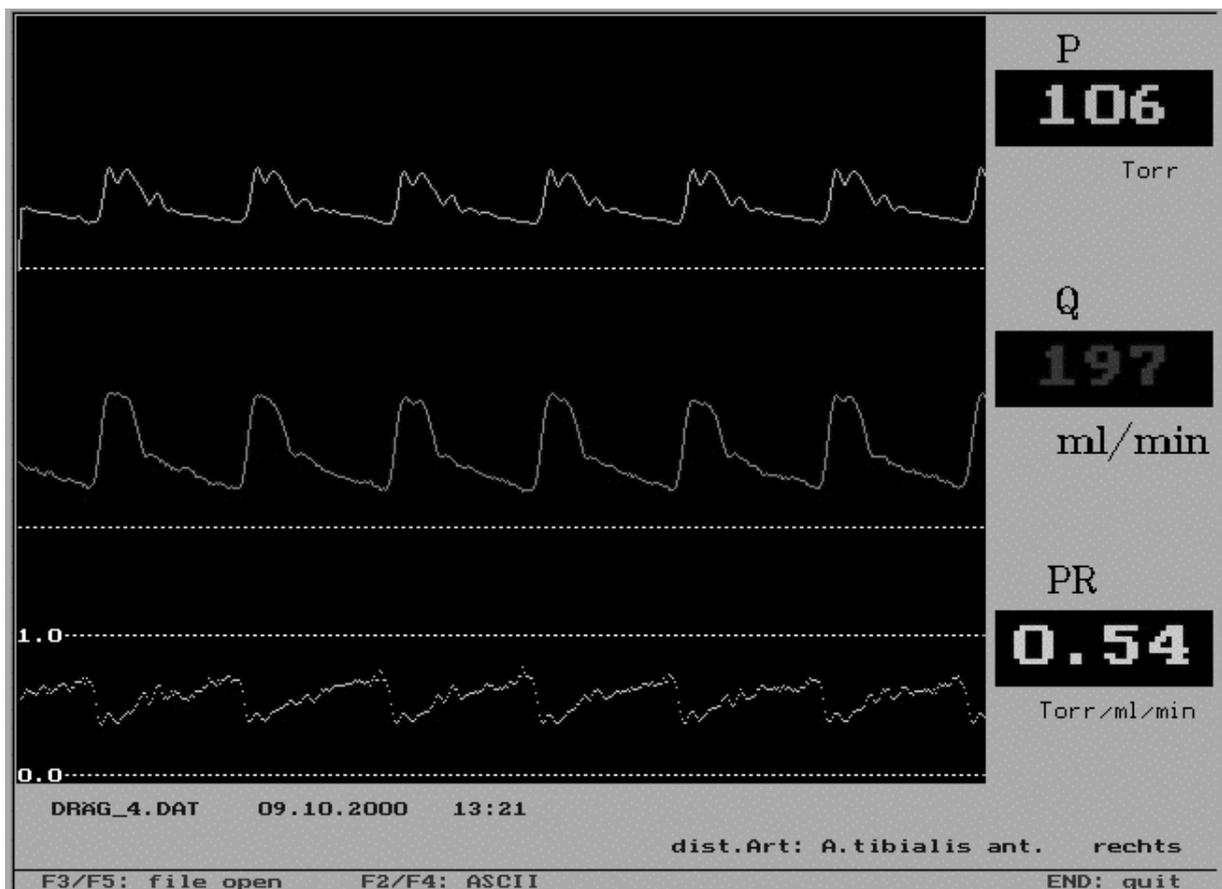


Abbildung 3.3: Typischer Kurvenverlauf vor Pharmakagabe

### 3.3.2 Grundlagen zur Fehlerabschätzung der Methode

Der periphere arterielle Widerstand  $PR$  ist nicht direkt messbar, sondern wird als Quotient aus den Messwerten arterieller Blutdruck und Bypassfluss bestimmt. Jeder Messwert ist prinzipiell fehlerbehaftet, so dass auch der Quotient von seinem wahren Wert abweicht. Das Übertragen der Einzelfehler mit der Rechenvorschrift wird als Fehlerfortpflanzung bezeichnet. Wenn die Einzelmessungen voneinander statistisch unabhängig sind, so kann man erwarten, dass sich die Einflüsse der Einzel-Messunsicherheiten auf die Unsicherheit des Ergebnisses teilweise aufheben. Die mathematische Behandlung dieses Problems erfolgt mit dem Fehlerfortpflanzungsgesetz nach Gauß<sup>8</sup>[62]:

$$\Delta y = \sqrt{\sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial y}{\partial x_i} \cdot \Delta x_i \right)^2} \quad (3.1)$$

Angewandt auf die Formel 1.2  $PR = \frac{\Delta P_{art}}{Q}$  ergibt sich:

$$\Delta PR = \sqrt{\left( \frac{\partial PR}{\partial p} \cdot \Delta P \right)^2 + \left( \frac{\partial PR}{\partial Q} \cdot \Delta Q \right)^2} \quad (3.2)$$

und nach Differenzierung:

$$\Delta PR = \sqrt{\left( \frac{\Delta P}{Q} \right)^2 + \left( -\frac{P \cdot \Delta Q}{Q^2} \right)^2} \quad (3.3)$$

Damit ist der absolute Fehler bestimmbar. Der relative Fehler ergibt sich aus der Division durch  $PR$ .

Für den Druckaufnehmer Xtrans ST 937<sup>9</sup> wird vom Hersteller ein Linearitäts- und Hysteresefehler von  $\pm 1.66\%$  angegeben. Der Fehler für das gesamte Mess-System<sup>10</sup> wird auf  $\pm 6\%$  geschätzt. Dieser Fehler entsteht durch Nullpunktdifferenzen, dass heißt falscher Bezug auf den rechten Vorhof<sup>11</sup>, und durch die Messunsicherheit des Monitors<sup>12</sup>. Da die Druckleitungen vor und während der Druckmessungen ausreichend gespült wurden, können Verfälschungen durch Luftbläschen im Messsystem nahezu ausgeschlossen werden. Wenn dennoch Luftbläschen im System vorhanden gewesen sein sollten, so hätten diese lediglich die Dynamik der Druckkurve beeinflusst und damit einen vernachlässigbaren

<sup>8</sup>Es werden die in der Statistik üblichen Symbole verwendet.

<sup>9</sup>pvb Critical Care GmbH, Forstinning, Deutschland

<sup>10</sup>Druckwandler, NaCl-gefüllte Druckleitungen, Monitor

<sup>11</sup>Eine Abweichung um  $\pm 2cm$  verursacht einen Fehler von  $\pm 1.5mmHg$ , das entspricht  $\pm 1.5\%$  bei  $100mmHg$

<sup>12</sup> $\pm 3\%$  lt. Bedienungsanleitung

Einfluss auf den Mittelwert der Druckkurve (die Mittelwerte dienten als Ausgangswerte sämtlicher Berechnungen). Bei allen Messungen wurden immer die gleichen Materialkomponenten (Dehnbarkeit, Länge und Durchmesser der Schläuche waren konstant) eingesetzt. Dadurch wurde zusätzlich ein systematischer Fehler verursacht. Die Art der vorgelegten Untersuchung, die als vergleichende Gruppenanalyse konzipiert war, erlaubt jedoch eine Vernachlässigung dieses Fehlers. (In der Literatur werden meist Messfehler um 5% angegeben.)

Für das Flussmessgerät Cliniflo II<sup>13</sup> wird vom Hersteller ein Fehler von  $\pm 3\%$  für die Elektronik des Gerätes angegeben. Die manuelle Eingabe eines nicht exakten Hämatokritwertes (Differenz zwischen Blutabnahme- und OP-Zeit), nicht sichtbare Mikroverschmutzungen an den empfindlichen Elektroden des Messkopfes, individuelle Unterschiede in der Leitfähigkeit des Blutes sowie Temperatureinflüsse lassen den Fehler der Flussmessung auf  $\pm 7\%$  steigen (lt. Herstellerangaben).

### 3.4 Gabe der Pharmaka und Ablauf der Messungen

Randomisiert wurden nach Erreichen des Steady states des peripheren arteriellen Widerstandes entweder Alprostadil<sup>14</sup> bzw. Iloprost<sup>15</sup> über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht. Die Dosis betrug für Iloprost  $2\text{ng/kg/min}$  und  $4,4\text{ng/kg/min}$  für Alprostadil. Für die Iloprost-Gabe wurden  $20\mu\text{g}$  Iloprost (1ml) in 250 ml isotoner Kochsalzlösung verdünnt. Für die Alprostadil-Infusion wurden  $40\mu\text{g}$  Trockensubstanz ebenfalls in 250 ml isotoner Kochsalzlösung gelöst. Die so entstandenen Lösungen wurden in 50ml Perfusorspritzen<sup>16</sup> aufgezogen und gewichtsadaptiert appliziert. Es handelte sich hierbei um die in den Fachinformationen der jeweiligen Hersteller angegebenen Dosisempfehlungen für beide Medikamente [31, 37]. Nach 10 Minuten wurde die Gabe der Pharmaka beendet.

Nach Fertigstellen und Entlüften des extrakorporalen Bypasses wurde der Blutstrom freigegeben. Bereits bei früheren Messungen [57] konnte beobachtet werden, dass innerhalb der ersten 2 Minuten nach Freigabe des Blutstromes der Abstromwiderstand kontinuierlich ansteigt und erst nach dieser Zeit das Steady state erreicht wird [46, 57]. Mit Erreichen dieses Zustandes wurde mit der i.v. Applikation der Pharmaka begonnen. Die Applikation der Pharmaka erfolgte kontinuierlich mit einer Perfusorspritze über den Zeitraum von 10 Minuten. Nach Ablauf dieses Zeitraumes wurde die Registrierung der Messdaten noch für 5 Minuten weitergeführt, um eventuelle verzögerte Reaktionen zu erfassen (s. Abbildung 3.4).

---

<sup>13</sup>Carolina Medical Electronics Inc., King, NC, USA

<sup>14</sup>Prostavasin<sup>®</sup>, Schwarz Pharma AG, Monheim, Deutschland

<sup>15</sup>Ilomedin<sup>®</sup>, Schering Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland

<sup>16</sup>BD Module DPS, Becon Dickinson Infusions Systems, Brezine, Frankreich

Die Gesamtoperationszeit wurde durch den Messablauf um  $\approx 20$  Minuten verlängert. Hier wurde ein Kompromiss zwischen der zu erwartenden Wirkung der Pharmaka auf den peripheren arteriellen Widerstand und der noch zu tolerierenden Verlängerung der Operationszeit gefunden.

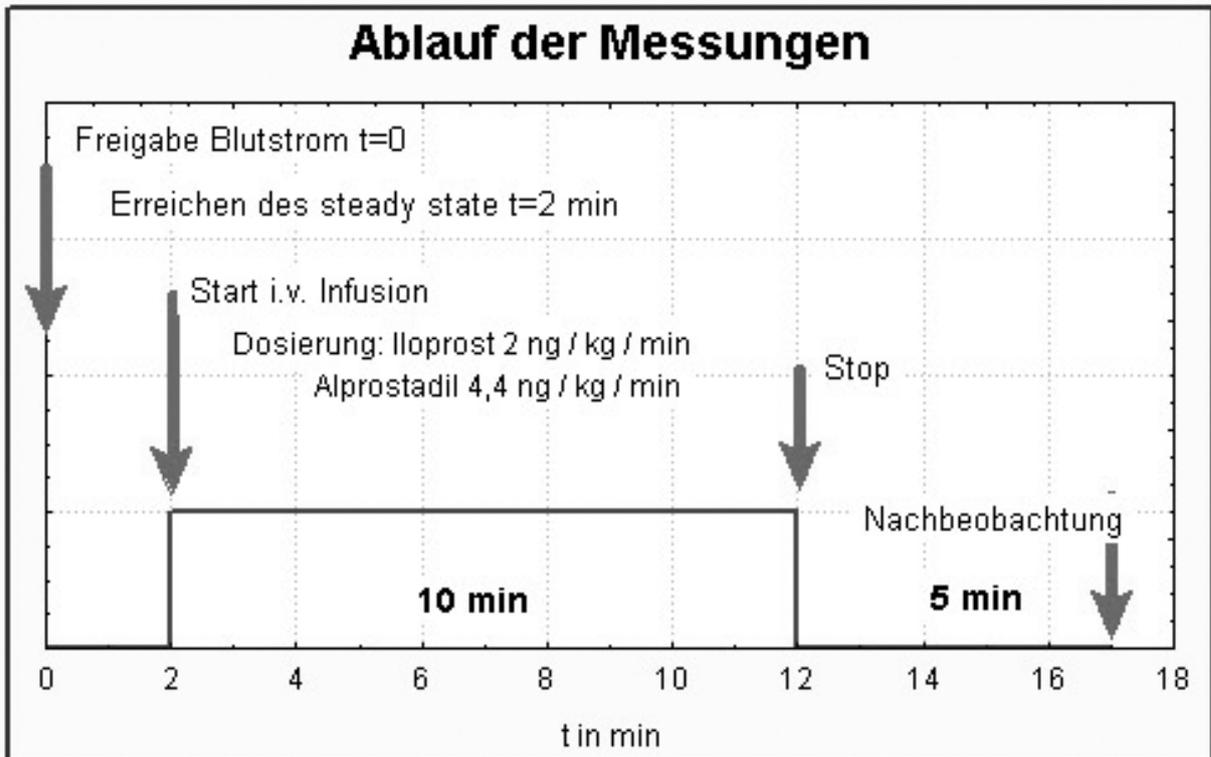


Abbildung 3.4: Schematische Darstellung des Ablaufs der Messung. Nach Freigabe des Blutstroms wird eine Zeit von 2 min bis zum Erreichen eines Steady State abgewartet. Danach beginnt die Gabe der Medikamente. Ein Zeitraum von 5 min wird nach der Gabe der Medikamente abgewartet, um zeitverzögerte Änderungen des peripheren Abstromwiderstandes zu erfassen.

### 3.5 Datenerfassung und statistische Analyse

Zur Echtzeit-Datenerfassung stand ein IBM kompatibles Notebook mit Intel 486 DX Prozessor zur Verfügung. Die Daten wurden nach Beendigung der Werterfassung auf Diskette zwischengespeichert und zu einem späteren Zeitpunkt in Microsoft Excel importiert. Ihre statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel unter Verwendung des unten genannten Formalismus. Microsoft Excel wurde auch zur Erstellung der Grafiken und zur Durchführung weiterer notwendiger Berechnungen verwendet. Zur Erstellung der Tabellen und des Schriftsatzes fand die Textsatzsoftware  $\text{\LaTeX}$  unter Verwendung des Makropaketes KOMA-Script Verwendung.

### 3.5.1 Statistische Auswertung der Messdaten

Aus den Patientenmesswerten wurde für die Zeitpunkte ihrer Erfassung im Abstand von einer Minute  $\vartheta_0, \vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_{15}$  nach

$$\bar{x}_\vartheta = \frac{\sum x_{\vartheta_i}}{N} \quad (3.4)$$

der Mittelwert  $\bar{x}_\vartheta$  berechnet.  $x_{\vartheta_i}$  ist der Messwert des einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $\vartheta$ ,  $N$  ist die Anzahl der Patienten (Umfang des Patientengutes).

Analog wurde nach Trennung der Untergruppen vorgegangen.

Für alle anschließenden statistischen Betrachtungen und Diskussionen wurden diese Mittelwerte  $\bar{x}_\vartheta$  zugrunde gelegt und als  $x_\vartheta$  bezeichnet, auch wenn im weiteren Text Begriffe wie Messwerte, Messdaten oder Messergebnisse verwendet werden.

Nach Durchführung geeigneter Prüfverfahren kann die Zufälligkeit bei der Auswahl der Patientengruppen als gesichert gelten. Die Messdaten wurden nach Bereinigung von Instationaritäten (Trend, Stufe) auf Normalverteilung geprüft [63, 64, 65, 66, 67, 68]. Für beide Gruppen wurden nach geeigneter Klassenbildung die Häufigkeitsmaxima im Bereich des Mittelwertes gefunden, so dass von normalverteilten Daten ausgegangen werden darf und entsprechende statistische Betrachtungen innerhalb und zwischen den Gruppen erlaubt sind.

Die grafischen Darstellungen der Messergebnisse  $x_\vartheta$  (s. Abbildungen in Kapitel 4) lassen für die Bewertung der Wirkung der Präparate die Diskussion einer sprunghaften Änderung des Wirkungsverlaufes (Stufe) in der Gruppe Iloprost, wie eines leichten negativen Trends in der Gruppe Alprostadil zu. Für Signifikanztests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  zugrunde gelegt.

### 3.5.2 Stufenbetrachtung

Die Prüfung auf Signifikanz eines stufenförmigen Verlaufs der Medikamentenwirkung erfolgte über den  $t - Test$  (s. Gl. 3.6) [63, 67, 66]. Dafür wurden die Mittelwerte  $\bar{x}_{st_1}$  und  $\bar{x}_{st_2}$  aus den Messdaten  $x_\vartheta$  von Stufe 1 und Stufe 2 berechnet und die dazugehörigen Standardabweichungen  $s_{st_1}$  und  $s_{st_2}$  geschätzt. Übergangswerte zwischen Niveau  $St_1$  und Niveau  $St_2$  wurden nicht berücksichtigt.

Voraussetzung für die Anwendung des  $t - Test$  ist, dass der Unterschied zwischen  $s_{st_1}$  und  $s_{st_2}$  nicht signifikant, sondern zufällig ist [67, 63, 68].  $s_{st_1}$  als zufällig verschieden von

$s_{st_2}$  darf angenommen werden, sofern die Prüfung sich über den  $F - Test$  mit

$$F = \frac{s_{st_1}^2}{s_{st_2}^2} < F(p, f_1, f_2) \quad (3.5)$$

$s_{st_1}^2$  – Varianz der Stufe 1,  $s_{st_2}^2$  – Varianz der Stufe 2

ergibt. Die Varianz mit dem höheren Wert steht bei dieser Prüfung immer im Zähler.  $F(p, f_1, f_2)$  ist ein Tabellenwert und der einschlägigen Literatur zu entnehmen, z.B. [63, 67, 68].

Ist die Bedingung entsprechend Gleichung 3.5 erfüllt, darf eine Stufe als signifikant angenommen werden, wenn sich

$$t = \frac{|\bar{x}_{st_1} - \bar{x}_{st_2}|}{s} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} > t(p; f) \quad (3.6)$$

$|\bar{x}_{st_1} - \bar{x}_{st_2}|$  – Betrag der Differenz der Mittelwerte zwischen Stufe 1 und Stufe 2,  $n_1$  – Anzahl der Messwerte Stufe 1,  $n_2$  – Anzahl der Messwerte Stufe 2

ergibt.  $t(p; f)$  ist wieder ein Tabellenwert und in der Literatur zu finden [63, 67, 68]. Die Standardabweichung  $s$  für Gleichung 3.6 wird über die Beziehung

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_{i_{st_1}} - \bar{x}_{st_1})^2 + \sum (x_{i_{st_2}} - \bar{x}_{st_2})^2}{n_{st_1} + n_{st_2} - 2}} \quad (3.7)$$

$x_{i_{st_1}}$  – Messwert  $i$  Stufe 1,  $\bar{x}_{st_1}$  – Mittelwert der Stufe 1,  $x_{i_{st_2}}$  – Messwert  $i$  Stufe 2,  $\bar{x}_{st_2}$  – Mittelwert Stufe 2,  $n_{st_1}$  – Anzahl der Messwerte Stufe 1,  $n_{st_2}$  – Anzahl der Messwerte Stufe 2

mit  $f = n_{st_1} + n_{st_2} - 2$  Freiheitsgraden geschätzt [67].

Für den Fall, dass  $t > t(p, f)$ , ist die Differenz  $|\bar{x}_{st_1} - \bar{x}_{st_2}|$  eine quantitative Aussage für die Wirkung des Medikamentes.

### 3.5.3 Trendbetrachtung

Wie oben bereits erwähnt, kann der Messwertverlauf der Gruppe Alprostadil, wie von den Abbildungen 4.4 bis 4.6 wiedergegeben, nur über eine Trendbetrachtung mit Hilfe der linearen Regression quantifiziert werden. Dafür sind für die Geradengleichung<sup>17</sup>

$$y = a + bx \quad (3.8)$$

$a$  – Absolutglied der Regressionsgeraden,  $b$  – Anstieg der Regressionsgeraden

---

<sup>17</sup>nachfolgend werden die in der Statistik üblichen Symbole verwendet

die Parameter  $a$  und  $b$  aus den Messdaten zu schätzen. Ein Trend ist dann signifikant, wenn die Bedingung

$$t = \frac{|b|}{s_b} > t(p; f) \quad (3.9)$$

$t$  – errechneter  $t$  – Wert,  $t_{(p;f)}$  – Tabellenwert,  $b$  – Anstieg der Regressionsgeraden,  $s_b$  – Standardabweichung von  $b$  erfüllt ist [67].

$s_b$  ist die Standardabweichung des Anstiegs  $b$  der Regressionsgeraden, welcher über die Beziehung 3.10

$$b = \frac{m \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{m \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \quad (3.10)$$

$b$  – Anstieg der Regressionsgeraden,  $x_i$  – Zeitpunkt  $\vartheta_i$ ,  $y_i$  – Messwert zum Zeitpunkt  $\vartheta_i$ ,  $m$  – Anzahl der Wertepaare zugänglich ist [67].

Das Absolutglied  $a$  der Regressionsgeraden ergibt sich nach Gleichung 3.11 [67].

$$a = \frac{\sum y_i - b \sum x_i}{m} \quad (3.11)$$

$a$  – Konstante der Regressionsgeraden,  $y_i$  – Messwert zum Zeitpunkt  $\vartheta_i$ ,  $x_i$  – Zeitpunkt  $\vartheta_i$ ,  $m$  – Anzahl der Wertepaare

Die Schätzung von  $s_b$  erfolgt gemäß Beziehung 3.12

$$s_b = \sqrt{\frac{s_0^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}} \quad (3.12)$$

$s_b$  – Standardabweichung von  $b$ ,  $s_0^2$  – Varianz zwischen gemessenem  $y_i$  und berechnetem  $Y_i$  Wert,  $x_i$  – Zeitpunkt  $\vartheta_i$ ,  $\bar{x}$  – Mittelwert von  $x$

mit der Reststreuung

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{n - 2} \quad (3.13)$$

$y_i$  – Messwert zum Zeitpunkt  $\vartheta_i$ ,  $Y_i$  – theoretischer Wert zum Zeitpunkt  $\vartheta_i$ ,  $s_0^2$  – Varianz der Messwerte zum theoretischen Wert,  $n$  – Anzahl der Messwerte

$Y_i$  sind die nach Gleichung 3.8 unter Verwendung von  $a$ ,  $b$  und  $x_i$  berechneten Werte. Bei Erfüllung von Gleichung 3.9 ist die Differenz  $Y_0 - Y_{15}$  ein Maß für die Wirksamkeit des Medikamentes.

### 3.5.4 Vergleich der Richtungsfaktoren

Die Differenz der Richtungsfaktoren zweier Geraden der Form  $y = a + bx$  kann man in ähnlicher Weise auf Signifikanz prüfen wie den Unterschied zweier Mittelwerte [67]. Falls

$$t = \frac{|b_1 - b_2|}{s_d} > t(p; f) \quad (3.14)$$

$t$  – Wert des  $t$  – Testes,  $b_1$  – Anstieg der Regressionsgeraden 1,  $b_2$  – Anstieg der Regressionsgeraden 2,  $s_d$  – Standardabweichung der Differenz  $|b_1 - b_2|$ ,  $t(p, f)$  – Tabellenwert

erfüllt ist, darf ein Unterschied zwischen  $b_1$  und  $b_2$  als signifikant angenommen werden. Dabei wird die Standardabweichung  $s_d$  der Differenz  $|b_1 - b_2|$  nach 3.15

$$s_d = \sqrt{s_g^2 \left[ \frac{1}{\sum (x_{i_1} - \bar{x}_1)^2} + \frac{1}{\sum (x_{i_2} - \bar{x}_2)^2} \right]} \quad (3.15)$$

$s_d$  – Standardabweichung der Differenz  $|b_1 - b_2|$ ,  $s_g^2$  – gemeinsame Varianz,  $x_{i_1} - x$  – Werte Gerade 1,  $\bar{x}_1$  Mittelwert der  $x$  – Werte Gerade 1,  $x_{i_2} - x$  – Werte Gerade 2,  $\bar{x}_2$  Mittelwert der  $x$  – Werte Gerade 2

mit der gemeinsamen Varianz  $s_g^2$

$$s_g^2 = \frac{\sum (y_{1_i} - Y_{1_i})^2 + \sum (y_{2_i} - Y_{2_i})^2}{m_1 + m_2 - 4} \quad (3.16)$$

geschätzt [67].

Ist die Beziehung  $t > t(p; f)$  erfüllt, kann die Differenz  $|b_1 - b_2|$  als Maß für den Unterschied in der Wirksamkeit zweier Medikamente diskutiert werden.

## 4 Ergebnisse

Bei 100 Patienten wurde die intraoperative Messung des peripheren arteriellen Widerstandes unter Gabe von Iloprost oder Alprostadil durchgeführt. Es mussten 10 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Gründe für den Ausschluss wurden unter 3.1 genannt.

Von den insgesamt 90 der Auswertung zugeführten Patienten entfielen 44 auf die Gruppe Iloprost und 46 auf die Gruppe Alprostadil.

Durch die große Zahl untersuchter Patienten war es möglich, Untergruppen zu bilden. Aufgrund des hohen vaskulären Risikos von Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, stellen diese Patienten eine prädestinierte Gruppe für weiterführende Betrachtungen dar (s. Abschnitt 3.1.3).

Die Gruppen Iloprost und Alprostadil wurden in die Patientengruppen der Diabetiker und der Nichtdiabetiker unterteilt. Patientendaten, Komorbiditäten und Operationsverfahren in den Untergruppen zeigt Tabelle 3.2.

Nachfolgend sind die Messwerte  $x_{\vartheta}$  für den peripheren arteriellen Widerstand der einzelnen Gruppen in tabellarischer und grafischer Form dargestellt.

In die Tabellen aufgenommen wurden neben den unter 3.5.1 definierten Mittelwerten  $x_{\vartheta}$  auch die Spannweite der Einzelmessungen, wiedergegeben durch den Minimaleinzel- und Maximaleinzelwert für die Zeitpunkte  $\vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_{15}$ , sowie die Standardabweichung  $Sd$ . Durch eine Linie bei  $\vartheta_{10}$  in den Tabellen 4.1 – 4.8 wird das Ende der Medikamentengabe nach 10 Minuten markiert.

Die grafischen Darstellungen visualisieren den zeitlichen Verlauf der Wirkung der Medikamente.

Die statistische Auswertung innerhalb der Gruppen wurde unter Verwendung der in Abschnitt 3.5.2 und 3.5.3 im Detail dargestellten Methoden vorgenommen.

Als Vorgriff auf die folgenden Ausführungen soll erwähnt werden, dass die gefundenen Ausgangswerte für den i.o. gemessenen peripheren arteriellen Widerstand im Bereich der erwarteten Werte für den infragenaalen Abschnitt lagen. In früheren Untersuchungen wurde ein Mittelwert für den peripheren arteriellen Widerstand von  $\approx 0,6PRU$  gefunden [47].

## 4.1 Gruppe Iloprost

### 4.1.1 Iloprost-Gesamtgruppe

$\vartheta$	Iloprost $N = 44$			
	$x_{\vartheta}$	$Min$	$Max$	$Sd$
0	0,707	0,190	2,710	0,435
1	0,696	0,190	2,440	0,413
2	0,693	0,200	2,370	0,408
3	0,685	0,190	2,280	0,406
4	0,671	0,190	2,410	0,413
5	0,646	0,210	2,070	0,362
6	0,624	0,200	2,050	0,348
7	0,606	0,190	2,010	0,340
8	0,605	0,210	2,050	0,335
9	0,584	0,200	1,800	0,302
10	0,591	0,220	1,860	0,312
11	0,585	0,220	1,780	0,305
12	0,588	0,230	1,710	0,293
13	0,576	0,190	1,680	0,288
14	0,582	0,190	1,730	0,303
15	0,575	0,180	1,700	0,297

Tabelle 4.1: Messwerte  $x_{\vartheta}$  für den peripheren arteriellen Widerstand in der Gruppe Iloprost ohne Bildung von Untergruppen

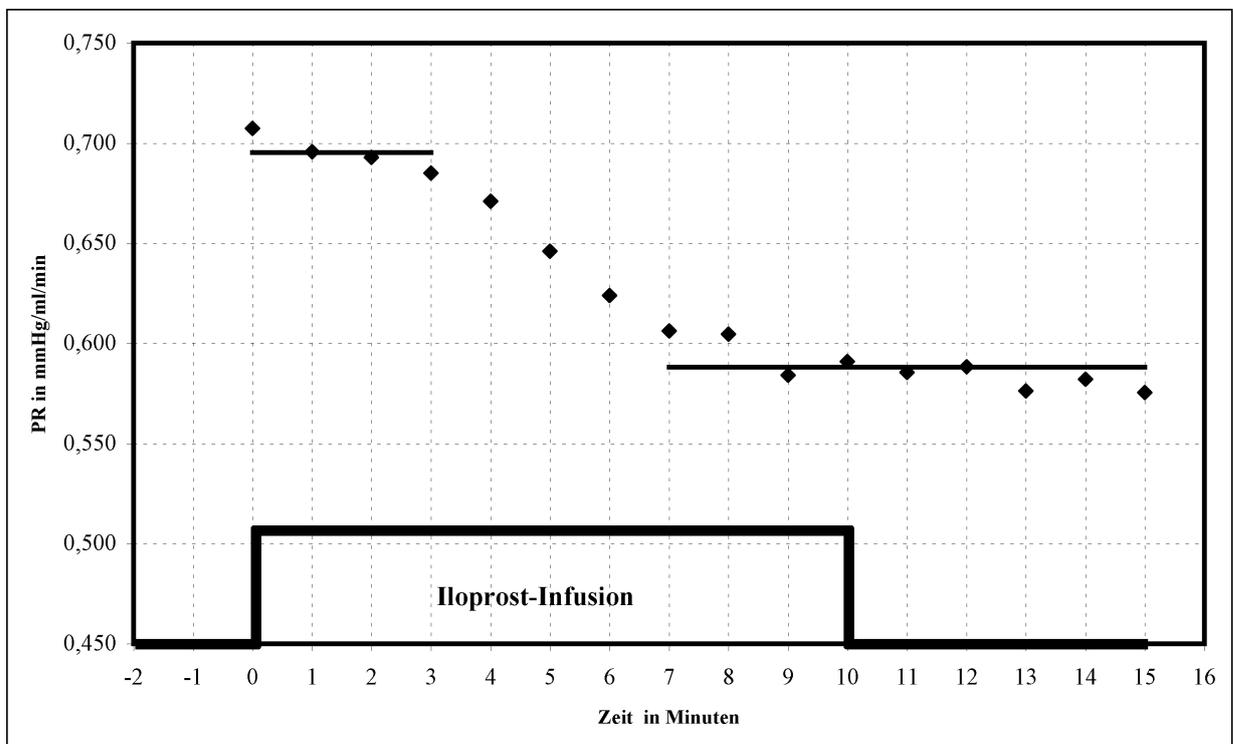
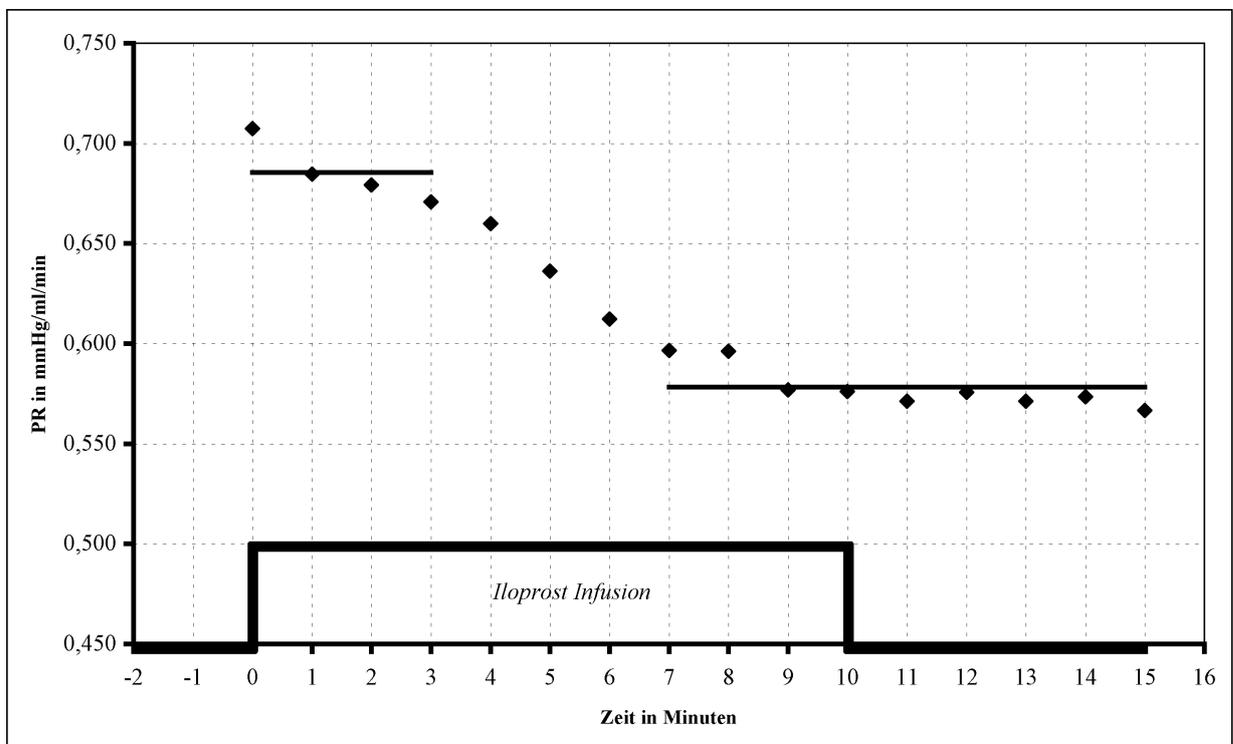


Abbildung 4.1: Grafische Darstellung der Messwerte  $x_{\vartheta}$  der Gruppe Iloprost-Gesamtgruppe mit eingezeichneten Stufenniveaus  $\bar{x}_{St_1}$  und  $\bar{x}_{St_2}$

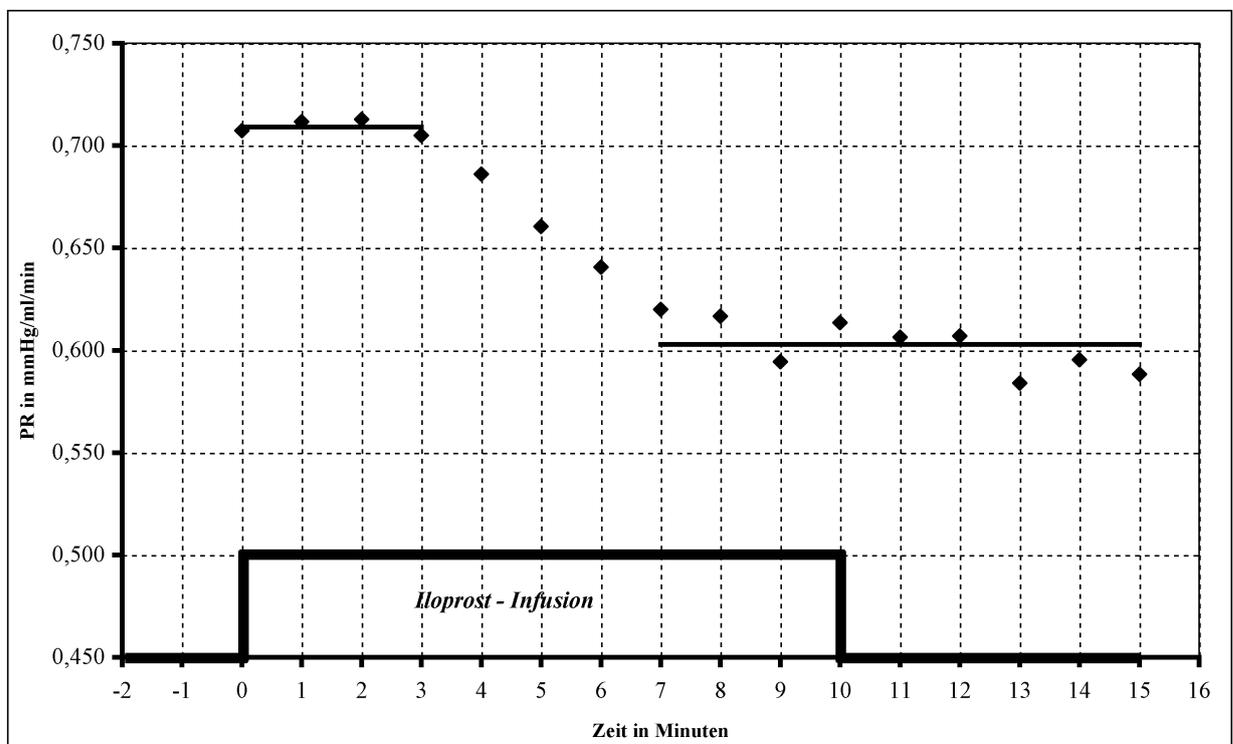
## 4.1.2 Iloprost-Nichtdiabetiker

Iloprost-Nichtdiabetiker $N = 26$				
$\vartheta$	$x_{\vartheta}$	Min	Max	Sd
0	0,707	0,310	2,710	0,473
1	0,685	0,300	2,440	0,437
2	0,679	0,310	2,370	0,423
3	0,671	0,300	2,280	0,423
4	0,660	0,300	2,410	0,435
5	0,636	0,300	2,070	0,375
6	0,612	0,290	2,050	0,362
7	0,597	0,280	2,010	0,355
8	0,596	0,290	2,050	0,360
9	0,577	0,280	1,800	0,321
10	0,576	0,270	1,860	0,337
11	0,571	0,260	1,780	0,331
12	0,576	0,280	1,710	0,318
13	0,571	0,270	1,680	0,304
14	0,573	0,270	1,730	0,320
15	0,567	0,260	1,700	0,311

Tabelle 4.2: Messwerte  $x_{\vartheta}$  der Gruppe Iloprost-NichtdiabetikerAbbildung 4.2: Grafische Darstellung der Messwerte  $x_{\vartheta}$  in der Gruppe Iloprost-Nichtdiabetiker mit eingezeichneten Stufenniveaus  $\bar{x}_{St_1}$  und  $\bar{x}_{St_2}$

## 4.1.3 Iloprost-Diabetiker

$\vartheta$	Iloprost-Diabetiker $N = 18$			
	$x_{\vartheta}$	Min	Max	Sd
0	0,707	0,190	1,720	0,387
1	0,712	0,190	1,720	0,389
2	0,713	0,200	1,750	0,397
3	0,705	0,190	1,740	0,391
4	0,686	0,190	1,720	0,391
5	0,661	0,210	1,510	0,352
6	0,641	0,200	1,430	0,336
7	0,620	0,190	1,330	0,327
8	0,617	0,210	1,250	0,307
9	0,594	0,200	1,190	0,283
10	0,614	0,220	1,190	0,276
11	0,606	0,220	1,190	0,270
12	0,607	0,230	1,160	0,261
13	0,584	0,190	1,090	0,271
14	0,595	0,190	1,140	0,284
15	0,588	0,180	1,180	0,283

Tabelle 4.3: Messwerte  $x_{\vartheta}$  der Untergruppe Diabetiker innerhalb der Gruppe IloprostAbbildung 4.3: Grafische Darstellung der Messwerte  $x_{\vartheta}$  in der Gruppe Iloprost-Diabetiker mit eingezeichneten Stufenniveaus  $\bar{x}_{St_1}$  und  $\bar{x}_{St_2}$

#### 4.1.4 Iloprost Datenauswertung

Betrachtet man die Wertetabellen 4.1 bis 4.3 der Gruppen Iloprost-Gesamtgruppe, Iloprost-Nichtdiabetiker und Iloprost-Diabetiker, so sind Unterschiede bei den Anfangswerten zum Zeitpunkt  $\vartheta_0$  und den Endwerten zum Zeitpunkt  $\vartheta_{15}$  kaum festzustellen. Hingegen weisen die angegebenen Spannweiten<sup>1</sup> aus, dass die Patientennmessreihen untereinander über einen großen Bereich streuen.

Die Zeitabhängigkeit der Messwerte  $x_{\vartheta}$  stellt sich für die Gruppen Nichtdiabetiker bzw. Diabetiker und damit auch für die Iloprost-Gesamtgruppe praktisch identisch dar.

Im Kurvenverlauf erkennbar und gut ausgeprägt sind 2 Stufen. Stufe 1 endet nach 3 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt setzt offensichtlich die Wirkung von Iloprost ein, die nach 7 Minuten ( $\vartheta_7$ ) das Niveau der Stufe 2 erreicht. Die Messwerte  $x_{\vartheta_4} - x_{\vartheta_6}$  sind nicht der einen wie der anderen Stufe zuzuordnende Übergangswerte. Nach Beendigung der Infusion von Iloprost ist keine Veränderung der Messwerte  $x_{\vartheta}$  bis zum Versuchsende zu verzeichnen.

Werden die Messwerte durch eine Linie miteinander verbunden, so sind kaum größere Abweichungen der Punkte von ihr festzustellen. Daraus kann abgeleitet werden, dass Iloprost bei Nichtdiabetikern wie auch bei Diabetikern in gleicher Weise wirkt und die Patienten unabhängig vom Ausgangswiderstand sehr ähnlich auf das Präparat reagieren. Größere Streuungen wären anderenfalls die Folge.

Die Quantifizierung der Wirkung von Iloprost, wie es im Versuchsprogramm eingesetzt und verabreicht wurde, erfolgte über die Differenz von  $\bar{x}_{St_1}$  und  $\bar{x}_{St_2}$ . Über den  $t - Test$  wurde geprüft, ob diese als signifikant angenommen werden darf. Die Schritte dieser Prüfung unter Verwendung der Abschnitt 3.5.2 zu entnehmenden Beziehungen soll einmal exemplarisch für alle nachfolgenden Messreihen am Beispiel der Iloprost-Gesamtgruppe über die Stufenbetrachtung vorgenommen werden. Dafür wurden in Anlehnung an [65] zunächst die Niveaus  $\bar{x}_{St}$  der Stufen nach

$$\frac{\sum_{\vartheta=0}^3 x_{\vartheta}}{4} = \bar{x}_{St_1} \quad (4.1)$$

bzw.

$$\frac{\sum_{\vartheta=7}^{15} x_{\vartheta}}{9} = \bar{x}_{St_2} \quad (4.2)$$

berechnet und die dazugehörigen Standardabweichungen unter Verwendung von Microsoft Excel ermittelt.

---

<sup>1</sup>Es handelt sich hierbei nicht wie bei  $x_{\vartheta}$  um Mittel, sondern um Einzelmesswerte.

Für das Beispiel ergaben sich

$$\bar{x}_{St_1} = 0,695 \text{ mit } s_{St_1} = 0,0092 \text{ und } n = 4$$

$$\bar{x}_{St_2} = 0,588 \text{ mit } s_{St_1} = 0,011 \text{ und } n = 9$$

Der  $F - Test$  weist entsprechend Gleichung 3.5 mit

$$F = \frac{0,011^2}{0,0092^2} = 1,42$$

aus, so dass mit

$$1,42 < 8,84 = F(p = 0,05; f_1 = 8; f_2 = 3)$$

der Unterschied zwischen beiden Standardabweichungen als zufällig betrachtet werden darf und damit die Bedingung für den  $t - Test$  erfüllt ist.

Nach Berechnung der benötigten mittleren Standardabweichung von  $s = 0,01$  entsprechend Gleichung 3.7 ergibt sich das Resultat für den  $t - Test$  wie folgt

$$t = \frac{|0,695 - 0,588|}{0,01} \sqrt{\frac{4 \cdot 9}{4 + 9}} = 17,80 > 2,2 = t(p = 0,05; f = 11)$$

Nach dem Test darf die Differenz zwischen Stufe 1 und Stufe 2 als hoch signifikant angesehen werden, ein Resultat, was nach dem Kurvenverlauf und der geringen Streuung der Messwerte  $x_{\vartheta}$  auch erwartet wurde. Analog fielen die statistischen Betrachtungen für die Gruppen Iloprost-Nichtdiabetiker und Iloprost-Diabetiker aus.

Tabelle 4.4 sind neben  $\bar{x}_{St_1}$  bzw.  $\bar{x}_{St_2}$  auch die als Wirkungen von Iloprost bezeichneten Differenzen der Stufen 1 und 2 als Rechenwert und in Prozentangaben zu entnehmen. Sie lässt sich für Iloprost bei 16% einordnen.

	$\bar{x}_{St_1}$	$\bar{x}_{St_2}$	$\Delta \bar{x}_{St}$	% Wirkung
Iloprost-Gesamtgruppe	0,695	0,588	0,107	16%
Iloprost-Nichtdiabetiker	0,709	0,603	0,106	15%
Iloprost-Diabetiker	0,685	0,578	0,107	16%

Tabelle 4.4: Ergebnisse über die statistische Stufenauswertung der Gruppen Iloprost

Bei Standardabweichungen von  $\approx 0,01$  für die Werte der Stufen  $x_{\vartheta_0} - x_{\vartheta_3}$  bzw.  $x_{\vartheta_7} - x_{\vartheta_{15}}$  der 3 Gruppen ergeben sich Konfidenzintervalle  $\bar{x}_{St_1} = t(p; f)s$  von  $+/- 0,03$  für Stufe 1 und  $\bar{x}_{St_1} +/- 0,02$  für Stufe 2.

Eine gleichlautende Information zur Wirksamkeit des Medikamentes Iloprostin® ist aus den Werten  $x_{\vartheta_0}$  und  $x_{\vartheta_{15}}$  über die Beziehung

$$\frac{(x_{\vartheta_0} - x_{\vartheta_{15}}) \cdot 100}{x_{\vartheta_0}} = \%Wirkung \quad (4.3)$$

zugänglich. Für die Gruppen, wie sie in der Reihenfolge der Tabellen 4.1, 4.2 und 4.3 aufgeführt sind, lassen sich so Absenkungen in Höhe von 18, 20 und 17% finden (s. Tabelle 4.5).

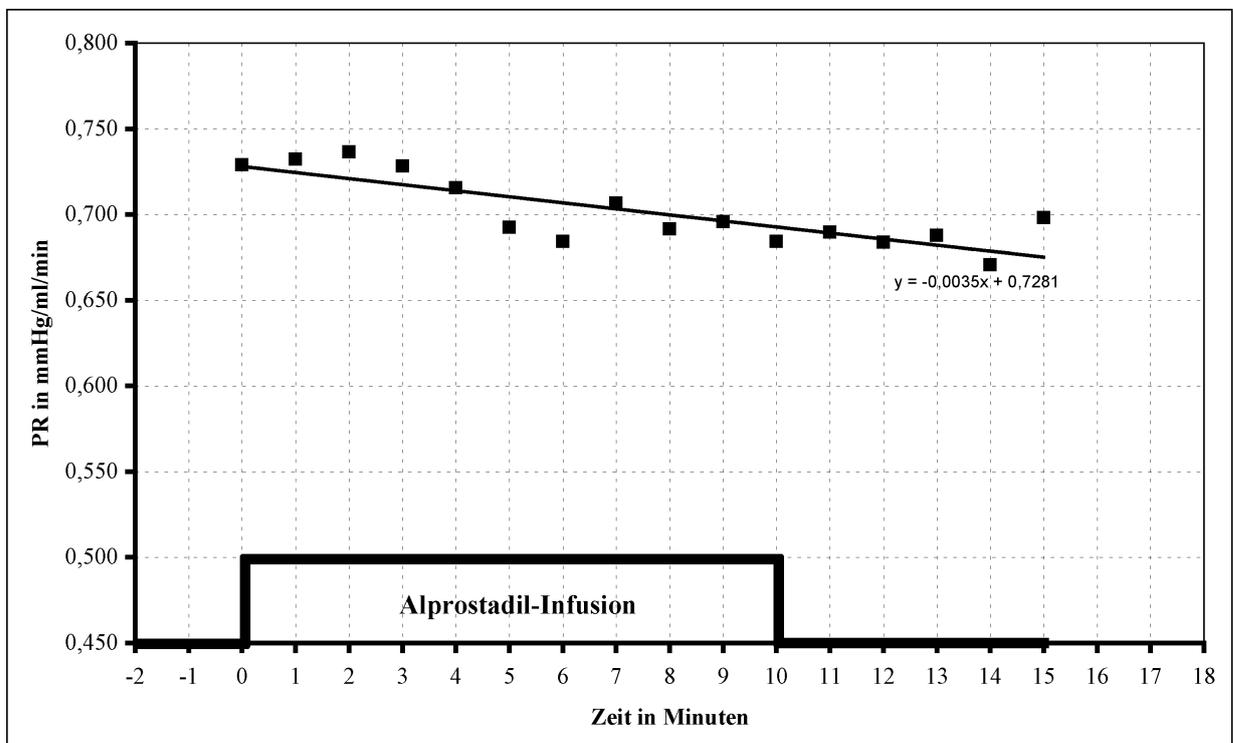
	$x_{\vartheta_0}$	$x_{\vartheta_{15}}$	$\Delta x_{\vartheta}$	% Wirkung
Iloprost-Gesamtgruppe	0,707	0,575	0,132	18%
Iloprost-Nichtdiabetiker	0,707	0,567	0,140	20%
Iloprost-Diabetiker	0,707	0,588	0,119	17%

Tabelle 4.5: Vergleich von Ausgangs- und Endwert in der Gruppe Iloprost

## 4.2 Gruppe Alprostadil

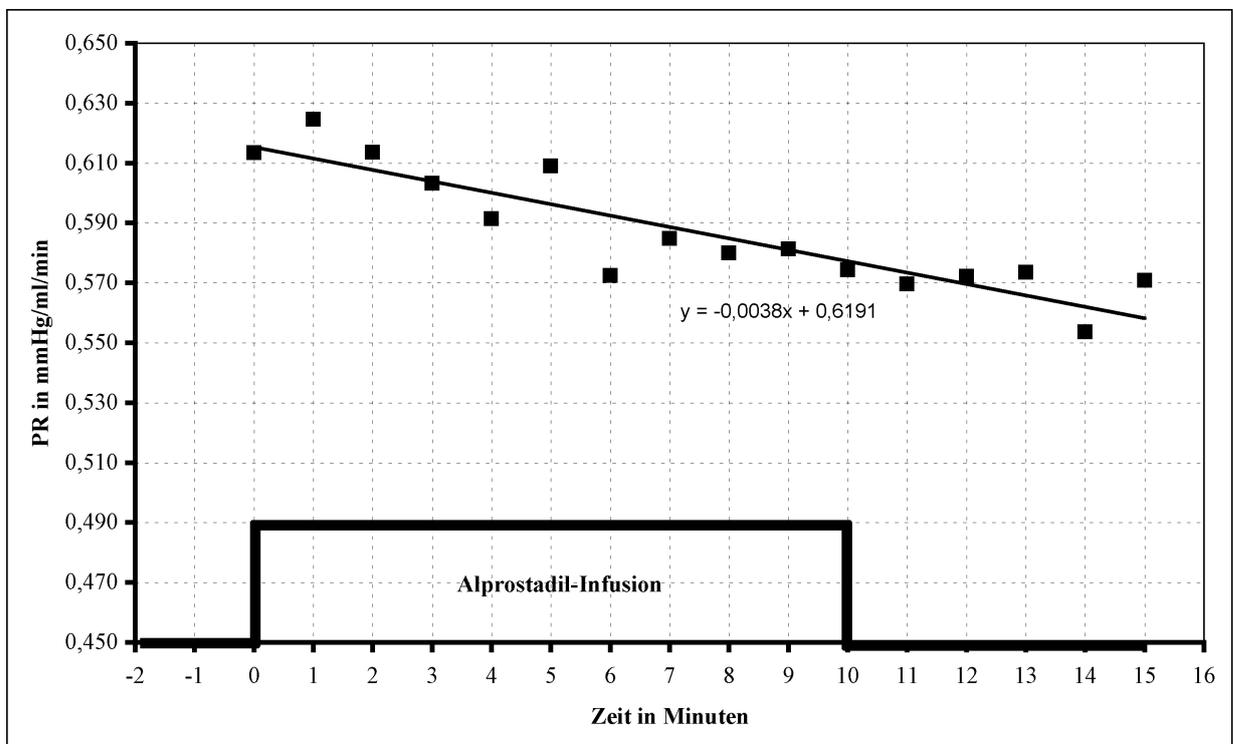
### 4.2.1 Alprostadil-Gesamtgruppe

$\vartheta$	$x_{\vartheta}$	Min	Max	Sd
0	0,729	0,330	2,140	0,403
1	0,732	0,330	2,200	0,393
2	0,736	0,330	2,240	0,403
3	0,728	0,320	2,310	0,406
4	0,716	0,320	2,220	0,388
5	0,693	0,330	2,220	0,369
6	0,684	0,320	2,150	0,371
7	0,707	0,310	2,207	0,393
8	0,692	0,310	2,190	0,368
9	0,696	0,300	2,190	0,378
10	0,684	0,300	2,190	0,371
11	0,690	0,290	2,150	0,382
12	0,684	0,290	2,160	0,370
13	0,688	0,280	2,080	0,368
14	0,671	0,280	2,240	0,378
15	0,698	0,280	2,200	0,392

Tabelle 4.6: Messwerte  $x_{\vartheta}$  in der Gruppe Alprostadil ohne Bildung von UntergruppenAbbildung 4.4: Messwerte  $x_{\vartheta}$  mit eingezeichneter Regressionsgerade in der Alprostadil-Gesamtgruppe

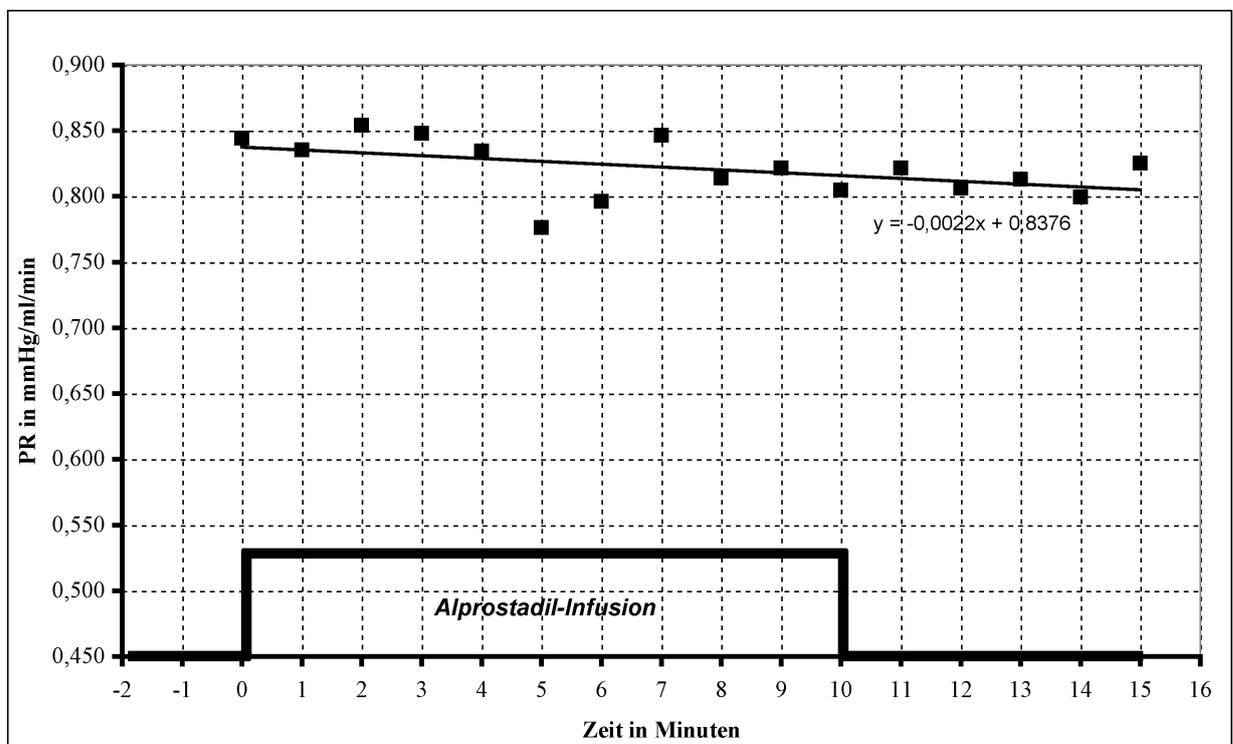
## 4.2.2 Alprostadil-Nichtdiabetiker

Alprostadil-Nichtdiabetiker $N = 23$				
$\vartheta$	$x_{\vartheta}$	Min	Max	Sd
0	0,613	0,269	0,330	1,330
1	0,625	0,249	0,330	1,270
2	0,614	0,236	0,330	1,160
3	0,603	0,241	0,320	1,270
4	0,591	0,240	0,320	1,260
5	0,609	0,255	0,330	1,200
6	0,572	0,229	0,320	1,200
7	0,585	0,247	0,320	1,160
8	0,580	0,235	0,320	1,150
9	0,581	0,252	0,320	1,250
10	0,574	0,249	0,310	1,210
11	0,570	0,239	0,310	1,210
12	0,572	0,240	0,320	1,190
13	0,573	0,241	0,320	1,240
14	0,554	0,234	0,320	1,290
15	0,571	0,239	0,320	1,260

Tabelle 4.7: Messwerte  $x_{\vartheta}$  der Gruppe Alprostadil-NichtdiabetikerAbbildung 4.5: Messwerte  $x_{\vartheta}$  mit eingezeichneter Regressionsgerade in der Gruppe Alprostadil-Nichtdiabetiker

## 4.2.3 Alprostadil-Diabetiker

$\vartheta$	Alprostadil-Diabetiker $N = 23$			
	$x_{\vartheta}$	Min	Max	Sd
0	0,844	0,471	0,340	2,140
1	0,835	0,466	0,330	2,200
2	0,854	0,482	0,340	2,240
3	0,848	0,483	0,350	2,310
4	0,834	0,455	0,350	2,220
5	0,776	0,437	0,330	2,220
6	0,796	0,440	0,330	2,150
7	0,847	0,470	0,310	2,270
8	0,814	0,437	0,310	2,190
9	0,821	0,442	0,300	2,190
10	0,805	0,434	0,300	2,190
11	0,821	0,453	0,290	2,150
12	0,806	0,438	0,290	2,160
13	0,813	0,432	0,280	2,080
14	0,800	0,451	0,280	2,240
15	0,825	0,463	0,280	2,200

Tabelle 4.8: Messwerte  $x_{\vartheta}$  der Gruppe Alprostadil-DiabetikerAbbildung 4.6: Messwerte  $x_{\vartheta}$  mit Regressionsgerade in der Gruppe Alprostadil-Diabetiker

#### 4.2.4 Alprostadil Datenauswertung

Die in den Abschnitten 4.2.1 bis 4.2.3 angegebenen Messwerte  $x_{\vartheta}$  zur Wirkung von Alprostadil als Funktion äquidistanter Zeitabstände zeigt in ihrer Abhängigkeit von  $\vartheta$  einen deutlichen Unterschied zum Präparat Iloprost. Erkennbar sind für alle Gruppen neben einer leicht fallenden Tendenz der Zeitreihen stark streuende Werte. Stufen sind nicht vorhanden.

Für die Quantifizierung der Wirkung des Medikamentes wurden die Ausgleichsgeraden über die Beziehung der linearen Regression (s. Abschnitt 3.5.3) berechnet und diese in die Abbildungen aufgenommen. Dabei wurden für die in den Gleichungen verwendeten Symbole  $x_i$  die Werte von  $\vartheta$  mit  $0, 1, 2, \dots, 15$  und für  $y_i$  die nach Gleichung 3.4 berechneten Patientenmittelwerte  $x_{\vartheta}$  ( $\vartheta = 0 \dots 15$ ) eingesetzt.

Die Signifikanz der Anstiege war für die Gruppen Alprostadil-Gesamtgruppe und Alprostadil-Nichtdiabetiker gegeben, dagegen ergab der Test für die Gruppe Alprostadil-Diabetiker entsprechend Gleichung 3.9

$$t = \frac{b}{s_b} = \frac{0,0218}{0,00108} = 2,021 < 2,14 = t(P = 0,05, f = 14),$$

dass der Anstieg  $b = 0,0218 \approx 0,022$  der Messwerte  $x_{\vartheta}$  statistisch gesehen nicht als von  $b = 0$  verschieden betrachtet werden darf. Der Anstieg  $b = 0$  würde aber bedeuten, dass Alprostadil für den Untersuchungszeitraum und die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit bei Diabetikern ohne Wirkung ist.

Auffällig ist für die Gruppe Diabetiker in Abbildung 4.6, dass sich der Wert  $\vartheta_5 = 0,776$  deutlich von den anderen Werten absetzt und sich damit auf die Standardabweichung  $s_b$  entsprechend auswirkt. Im vorliegenden Fall wird sie erhöht. Da eine Wiederholung der Messung dieses Wertes ausgeschlossen ist, wurde er als ausreißerverdächtig angesehen und für die Prüfung auf Ausreißer durch den Wert

$$x_{\vartheta_5} = \frac{x_{\vartheta_4} + x_{\vartheta_6}}{2} \quad (4.4)$$

ersetzt.

Die Prüfung auf Ausreißer erfolgte nach Graf und Henning [69]. Dafür wurden zunächst aus den ausreißerbereinigten Werten  $x_{\vartheta_0}$  bis  $x_{\vartheta_{15}}$  die Regressionsparameter  $a = 0,842$  und  $b = -0,0025$  ermittelt und mit ihnen der nach Gleichung 3.8 für  $x_{\vartheta_5}$  der Wert  $Y_5 = 0,829$  berechnet.

Nach dem Test darf ein Wert als Ausreißer betrachtet werden, wenn er mehr als  $4s$  vom Mittelwert entfernt liegt.

Im vorliegenden Fall wäre die Prüfgröße  $PG$

$$PG = 0,829 - 4s = 0,829 - 0,058 = 0,771.$$

$s$  ergibt sich als Wurzel aus der nach Gleichung 3.13 geschätzten Reststreuung  $s_0^2 = 0,000209$ .

Obwohl mit

$$PG = 0,771 < 0,776 = x_{\vartheta_5}$$

das Kriterium von Graf und Henning nicht voll erfüllt ist, wurde der Wert  $x_{\vartheta_5}$  als Ausreißer betrachtet und wie in Gleichung 4.4 beschrieben ersetzt.

Die anschließende Signifikanzprüfung erlaubte nach Gleichung 3.9 mit

$$t = \frac{|b|}{s_b} = \frac{|-0,0025|}{0,0008} = 3,14 > 2,14 = t(p = 0,05; f = 14)$$

die Annahme eines von  $b = 0$  verschiedenen Anstieges der Meßreihe für die Gruppe Alprostadil/Diabetiker.

Mit  $b = -0,0038$  für die Gruppe Alprostadil-Nichtdiabetiker lag die Vermutung nahe, dass bei ihr das Medikament Alprostadil besser wirkt als in der Gruppe Alprostadil-Diabetiker mit  $b = 0,0025$ . Eine Prüfung beider Anstiege nach Gleichung 3.14 liefert aber das Resultat, dass diese Annahme nicht berechtigt ist. Die Differenz beider Anstiege muss als zufällig angenommen werden.

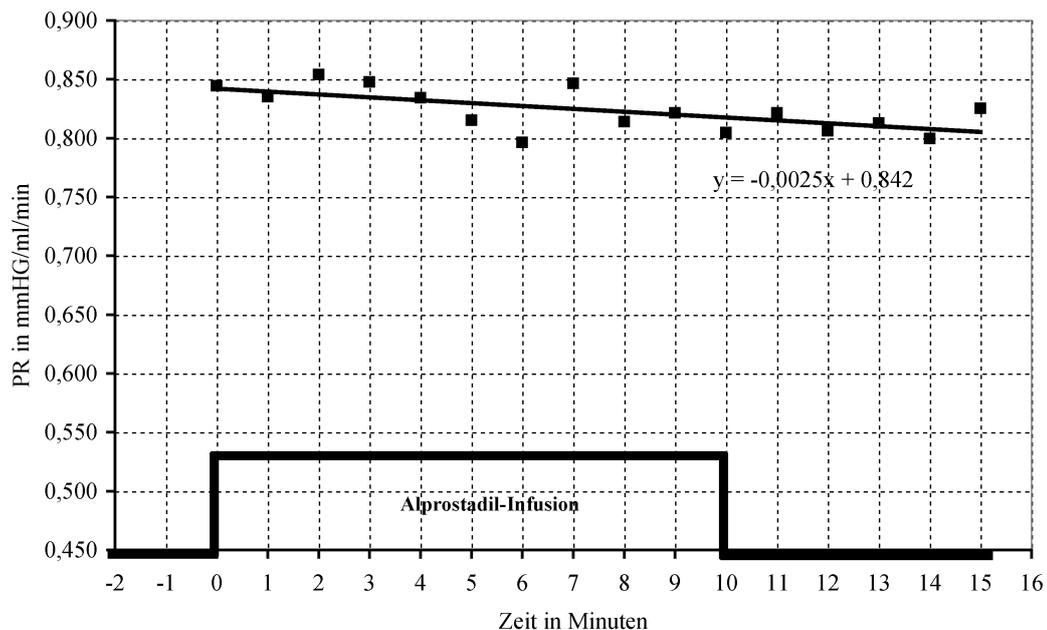


Abbildung 4.7: Messwerte  $x_{\vartheta}$  mit Regressionsgerade in der Gruppe Alprostadil-Diabetiker nach Eliminierung des als Ausreißer angesehenen Wertes  $x_{\vartheta_5}$

Für die Beurteilung der Wirkung von Alprostadil in den Gruppen Alprostadil-Gesamtgruppe, Alprostadil-Nichtdiabetiker und Alprostadil-Diabetiker wurden über die jeweiligen Regressionsparameter  $a$  und  $b$  nach  $Y_{\vartheta} = a + bx_{\vartheta_i}$  die Werte  $Y_0$  und  $Y_{15}$  berechnet, die Differenz  $\Delta Y = Y_0 - Y_{15}$  gebildet und diese auf den entsprechenden Wert  $Y_0$  bezogen. Die Ergebnisse sind Tabelle 4.9 zu entnehmen.

Bei einer Standardabweichung von  $s_0 = \sqrt{2,09 \cdot 10^{-4}} = 0,014$  ergibt sich für die  $Y_{\vartheta} -$  Werte in Tabelle 4.9 ein Konfidenzintervall in Höhe von

$$t(p = 0,05; f = 14) = 2,14 \cdot 0,0145 = +/- 0,031 \approx 0,03.$$

Gruppe	$Y_{\vartheta_0}$	$Y_{\vartheta_{15}}$	$\Delta Y$	% Wirkung
Alprostadil-Gesamtgruppe	0,728	0,676	0,052	7,1
Alprostadil-Nichtdiabetiker	0,619	0,562	0,057	9,2
Alprostadil-Diabetiker	0,842	0,805	(0,037)	(4,4)

Tabelle 4.9: Wirkung von Alprostadil; in der Gruppe Alprostadil-Diabetiker ist die Wirkung für das gewählte Prüfkriterium von  $p = 0,05$  statistisch nicht signifikant

Während die in Tabelle 4.9 ausgewiesenen Differenzen  $\Delta Y$  der Gruppen Alprostadil-Gesamtgruppe und Alprostadil-Nichtdiabetiker nach

$$t = \frac{Y_{\vartheta_0} - Y_{\vartheta_{15}}}{\sqrt{2s_0^2}} \tag{4.5}$$

als signifikant angenommen werden dürfen, ergab sich für die Gruppe Alprostadil-Diabetiker mit

$$t = \frac{0,037}{\sqrt{2 \cdot 0,00021}} = \frac{0,037}{1,414 \cdot 0,0145} = 1,807 < 2,14 = t(p = 0,05; f = 14)$$

diese Signifikanz nicht.

Es ist die Schlussfolgerung zulässig, dass die Wirkung von Alprostadil in der Gruppe der Diabetiker nur sehr gering ist. Nach dem Prüfkriterium von  $p = 0,05$  ist die Wirkung als statistisch nicht signifikant zu betrachten.

Ein Vergleich der in Tabelle 4.9 zusammengefassten Resultate mit denen von Tabelle 4.4 bestätigt die Beobachtung, dass die Wirkung von Alprostadil auf den peripheren arteriellen Widerstand die von Iloprost nicht erreicht.

## 4.3 Vergleich von Iloprost und Alprostadil

### 4.3.1 Vergleich der Ausgangssituationen

	Iloprost		Alprostadil		<i>t - Test</i>		
	Mw	Sd	Mw	Sd	<i>t</i>	<i>t(p, f)</i>	<i>FG</i>
Gesamt	0,707	0,43	0,729	0,40	0,244	1,98	88
ND	0,707	0,47	0,613	0,27	0,838	2,02	47
D	0,707	0,39	0,844	0,47	0,984	2,02	39

Tabelle 4.10: Ergebnisse des *t - Test* für den peripheren arteriellen Widerstand zu Beginn der intravenösen Prostanoidinfusion.

Tabelle 4.10 stellt die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Gruppenmesswerte zum Zeitpunkt  $\vartheta_0$  beider Medikamente dar. Wie ihr zu entnehmen ist, sind die Unterschiede der Ausgangswerte in allen Gruppen statistisch nicht signifikant. Gründe für die Unterschiede in der Ausgangssituation in der Gruppe Alprostadil werden unter 5.4 diskutiert.

### 4.3.2 Vergleich der Wirksamkeit auf den peripheren arteriellen Widerstand

	Iloprost		Alprostadil		Vorteil Iloprost
	$\Delta\bar{x}_{St}$	% Wirkung	$\Delta Y$	% Wirkung	
Gesamt	0,107	16	0,052	7,1	2,06
ND	0,106	15	0,057	9,2	1,86
D	0,107	16	(0,037)	(4,4)	(2,89)

Tabelle 4.11: Vergleich der Wirkung von Iloprost und Alprostadil auf den peripheren arteriellen Widerstand. In Klammern steht die Wirksamkeit von Alprostadil in der Gruppe der Diabetiker, da diese für das gewählte Prüfkriterium von  $p = 0,05$  statistisch nicht signifikant ist.

Die im Rahmen der statistischen Auswertung in den Abschnitten 4.1.4 und 4.2.4 ausgewiesenen Resultate sind in Tabelle 4.11 vergleichend zusammengefasst.

Der Wirksamkeitsvorteil auf den peripheren arteriellen Widerstand für Iloprost wurde nach

$$v = \frac{\Delta\bar{x}_{St}}{\Delta Y} \quad (4.6)$$

berechnet.

Es zeigt sich in den Gesamtgruppen und in den Gruppen der Nichtdiabetiker ein deutlicher  $\approx 2 - facher$  Wirksamkeitsvorteil auf den i.o. gemessenen peripheren arteriellen Widerstand für Iloprost gegenüber Alprostadil.

Ein Vergleich der Gruppen Iloprost-Diabetiker und Alprostadil-Diabetiker erscheint fraglich, da die in der Gruppe Alprostadil unter Abschnitt 4.2.4 aus den theoretischen Werten gefundene Wirksamkeit von 4,4% für das gewählte Prüfkriterium von  $p = 0,05$  als statistisch nicht signifikant betrachtet werden muss.

Die Abbildungen 4.8, 4.9 und 4.10 veranschaulichen die Ergebnisse im Vergleich der Medikamente Iloprost und Alprostadil in den Gesamtgruppen und in den Gruppen der Nichtdiabetiker und der Diabetiker.

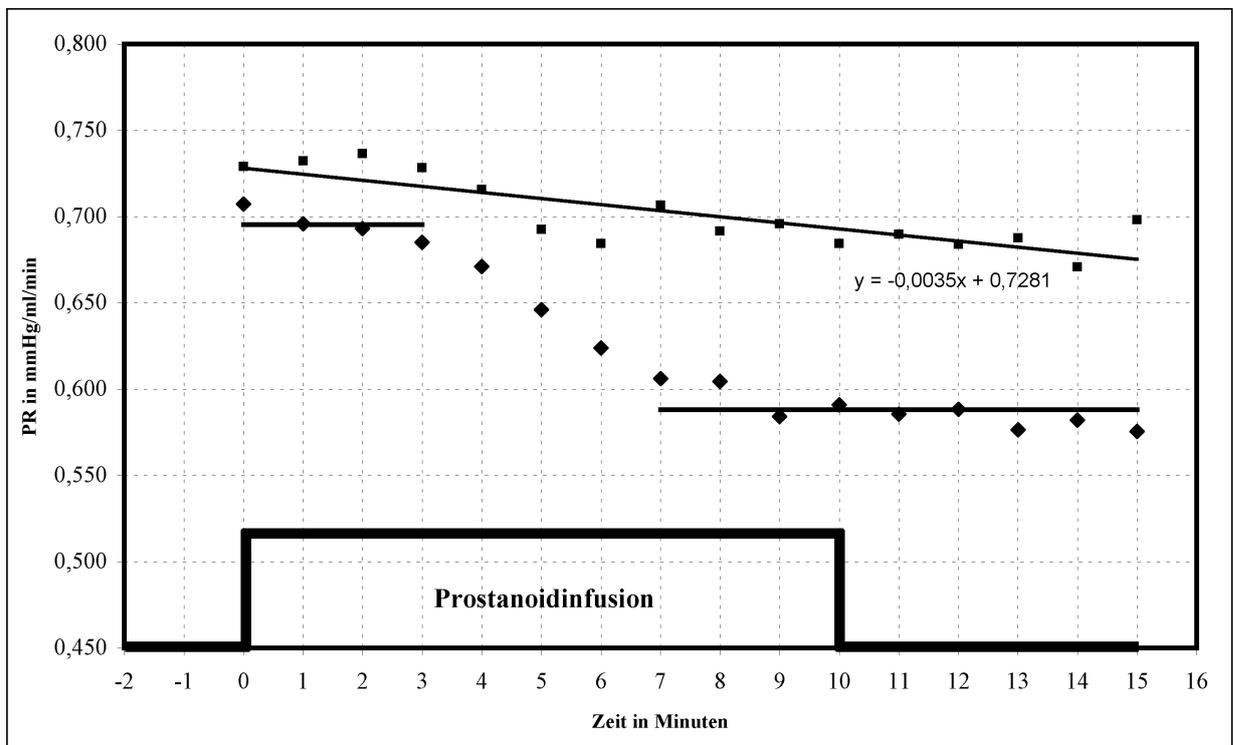


Abbildung 4.8: Vergleichende Darstellung der Messwerte  $x_{ij}$  mit eingezeichneten Stufenniveaus für die Iloprost-Gesamtgruppe und mit eingezeichneter Trendgeraden für die Alprostadil-Gesamtgruppe (♦ – Iloprost, ■ – Alprostadil)

## 4 Ergebnisse

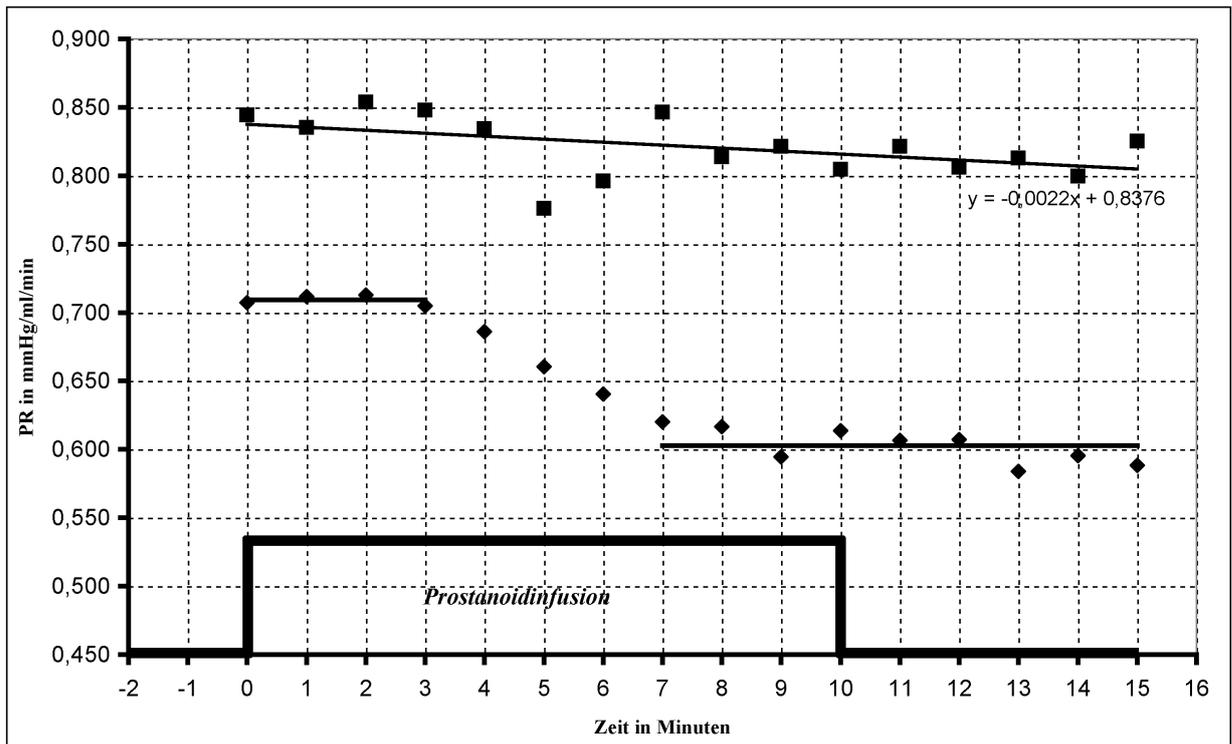


Abbildung 4.9: Vergleichende Darstellung der Messwerte  $x_{ij}$  mit eingezeichneten Stufenniveaus für die Gruppe Iloprost-Diabetiker und mit eingezeichneter Trendgeraden für die Gruppe Alprostadil-Diabetiker (◆ – Iloprost, ■ – Alprostadil)

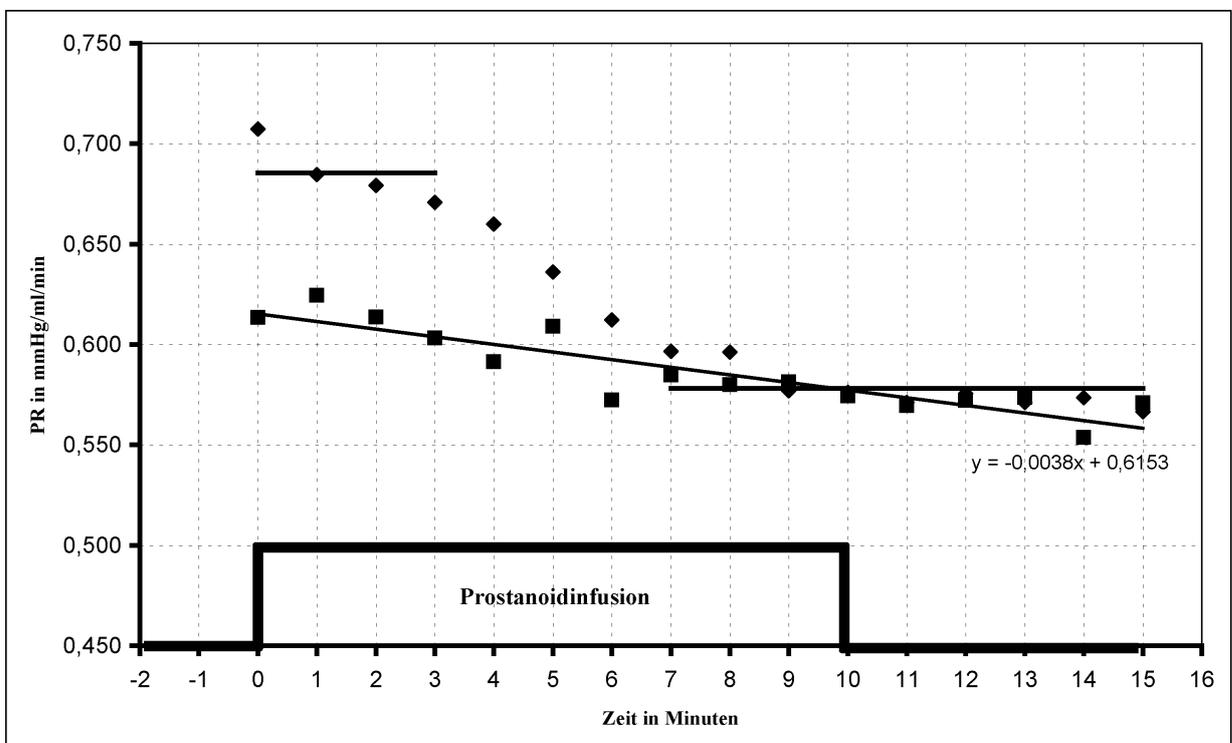


Abbildung 4.10: Vergleichende Darstellung der Messwerte  $x_{ij}$  mit eingezeichneten Stufenniveaus für die Gruppe Iloprost-Nichtdiabetiker und mit eingezeichneter Trendgeraden für die Gruppe Alprostadil-Nichtdiabetiker (◆ – Iloprost, ■ – Alprostadil)

## 4.4 Fehlerabschätzung

Unter Abschnitt 3.3.2 ab Seite 19 wurden verschiedene Fehlerquellen bei der Messung des peripheren arteriellen Widerstandes und deren mathematische Behandlung angeführt. Im folgenden Zahlenbeispiel wird die Berechnung unter Verwendung der Formel 3.2 auf Seite 19 für  $P = 78.8\text{mmHg}$ ,  $Q = 135.5\text{ml/min}$  und  $PR = 0.58$  vorgenommen. Diese Zahlen entsprechen den über das gesamte Patientenkollektiv (Gruppe Iloprost und Gruppe Alprostadil) gefundenen Mittelwerten für  $P$  und  $Q$  vor der Gabe von Iloprost oder Alprostadil.

$$\Delta PR = \sqrt{\left(\frac{\Delta P}{Q}\right)^2 + \left(-\frac{P \cdot \Delta Q}{Q^2}\right)^2} = \sqrt{\left(\frac{0,06 \cdot 78,8}{135,5}\right)^2 + \left(\frac{78,8 \cdot 0,07 \cdot 135,5}{135,5^2}\right)^2}$$

Es ergibt sich

$$\Delta PR = \sqrt{0,0012175 + 0,0016571} = 0,05361$$

und als relativer Fehler

$$\frac{\Delta PR}{PR} = \frac{0,05361 \cdot 100}{0,5815} = 9,219\%.$$

Unter Berücksichtigung der während der Untersuchungen erfassten Extrem- und Mittelwerte lässt sich damit der Fehler für die Messungen abschätzen. Wie Tabelle 4.12 zeigt war der relative Fehler über alle Messungen gleich.

		P in mmHG	Q in ml/min	rel Fehler in %
vor Prostanoidinfusion	Mittel	78,8	135,5	9,219
	Min	50,0	30,0	9,219
	Max	130,0	286,0	9,219
	Min P, Max Q	50,0	286,0	9,219
	Max P, Min Q	130,0	30,0	9,219
nach Prostanoidinfusion	Mittel	77,0	148,4	9,219
	Min	45,0	48,0	9,219
	Max	122,0	331,0	9,219
	Min P, Max Q	45,0	331,0	9,219
	Max P, Min Q	122,0	48,0	9,219

Tabelle 4.12: Analog zum Zahlenbeispiel nach Formel 3.2 berechneter relativer Fehler für Mittel-, Minimal- und Maximalwerte für  $P$  und  $Q$ . Es zeigt sich ein konstanter relativer Fehler von  $\approx 9\%$  für die betrachteten Fälle.

# 5 Diskussion

Nach den durch verschiedene Arbeitsgruppen gezeigten Wirkungen von Iloprost und Alprostadil auf den peripheren arteriellen Widerstand bei intraarterieller Gabe [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30] erschien die Annahme einer widerstandssenkenden Wirkung bei intravenöser Gabe plausibel.

## 5.1 Studienaufbau

Die Studie war als prospektiv randomisierte, doppelblinde Studie angelegt. Im Verlauf der Messungen ließ es sich jedoch nicht immer vermeiden, dass das Operationsteam vom jeweils gegebenen Medikament Kenntnis erhielt und so nur noch die Kriterien einer einfach blinden Studie erfüllt waren. Dennoch kann von objektiven Studienbedingungen ausgegangen werden, da ein Einfluss auf die Ergebnisse im Rahmen der Auswertung nicht erkennbar war.

## 5.2 Messmethode

Die intraoperative Messung des peripheren arteriellen Widerstandes während femorodistaler Rekonstruktionen führte zu einer Verlängerung der Operationszeit von rund 20 Minuten. Hier musste ein Kompromiss zwischen noch zu tolerierender Verlängerung der Operationszeit und zu erwartender Wirkung der Medikamente gefunden werden.

Die Dauer der Messung mit einer Medikamentengabe von 10 Minuten und einer Nachbeobachtung von 5 Minuten ist, verglichen mit den durch die Hersteller angegebenen Therapieregimes, extrem kurz. So ist für Iloprost eine Applikationsdauer von 6h täglich bei einer Dosierung bis zu 2 ng/kg/min für eine effektive Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit empfohlen [31]. Bei Alprostadil wird eine Dosis von 40  $\mu$ g über einer Applikationsdauer von 2 x 2h täglich veranschlagt [37]. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass ein Wirkungseintritt bereits nach rund 3 Minuten einsetzt und die Wirkung auch über den Nachbeobachtungszeitraum von 5 Minuten anhält (s. Abschnitt 4).

Zur Bestimmung des Abstromwiderstandes wurde die Methode des „Extracorporalen Bypassflow“, wie unter Abschnitt 3.3.1 beschrieben, gewählt.

Folgende Punkte waren zu beachten:

1. Die Initialwerte nach Freigabe des Blutstromes sind zu verwerfen. Die präoperativ bestehende Unterversorgung des entsprechenden Gefäßabschnittes führt zu einem erhöhtem Blutfluss im Bypass. Erst nach  $\approx 2$  Minuten stellt sich eine stabile Stömung ein.
2. Der Anschlusspunkt für den Katheder zur Druckmessung sollte möglichst dicht am Flussmesskopf lokalisiert sein, um Verfälschungen der Phasenlage zwischen Druck- und Flusssignal zu reduzieren. Aus dem gleichen Grund ist ein starrwandiger, dicker Schlauch für die Druckmessung zu verwenden. Ein exakter Nullpunktgleich ist Voraussetzung.
3. Der Flussmesskopf sollte so weit wie möglich distal liegen, um Phasenverfälschungen durch den Silikonschlauch des Bypass klein zu halten.

Generell wurde, der Empfehlung folgend, stets gleiches Material für den extracorporalen Bypass benutzt und die Applikationsorte für die Messaufnehmer konstant belassen. Dadurch sollten alle Messungen mit dem gleichen systematischen Fehler behaftet sein [47].

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Messungen in Narkose, am liegenden Patienten durchgeführt wurden. Die dadurch bedingten Nebeneffekte wie Blutdruckabfall oder vasomotorische Wirkungen durch die Narkosemedikamente konnten im einzelnen keine Berücksichtigung finden. Es ist zu vermuten, dass die durch die Anästhesie bedingten Unregelmäßigkeiten für alle Messungen in etwa gleich waren.

Hier sei auf Smith et al. verwiesen [25], die unabhängig vom Anästhesieverfahren bei der Gabe von Iloprost in den Bypass bei cruralen Rekonstruktionen eine Erhöhung des Blutflusses im Bypass um rund 43% fanden.

### 5.3 Fehlerbetrachtung der Messmethode

Unter Abschnitt 3.3.2 ab Seite 19 sind die Messfehler der verschiedenen Komponenten der Versuchsanordnung aufgeführt, und deren Auswirkungen auf die Berechnung des peripheren arteriellen Widerstandes dargelegt worden. Eine Berechnung des relativen Fehlers unter Berücksichtigung der realen Messwerte wurde in Abschnitt 4.4 am Zahlenbeispiel vorgenommen. Es wurde ein für alle betrachteten Fälle konstanter relativer Fehler von  $\approx 9\%$  gefunden.

Dieser Fehler ist bei der verwendeten Messmethode nicht weiter zu unterschreiten. Er liegt in der Größenordnung von üblicherweise auftretenden Messfehlern und ist bei der Betrachtung der Ergebnisse in Erwägung zu ziehen.

## 5.4 Patienten

Die Grundgesamtheit der Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vom Becken - Bein Typ ist sehr heterogen. In den meisten Fällen bestehen neben der arteriellen Verschlusskrankheit noch weitere Komorbiditäten. Dies erschwert die Auswahl eines einheitlichen Patientenkollektivs. Im Falle dieser Studie wurden Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit unabhängig ihres Alters, ihrer Begleiterkrankungen, des Stadiums der arteriellen Verschlusskrankheit und der geplanten Bypassoperation (supragenua, infragenua, crural) in die Studie aufgenommen. Hierin liegt die Ursache für die außerordentlich breite Streuung der Messwerte des peripheren arteriellen Widerstandes. Die Tabellen 3.1 und 3.2 zeigen die Eigenschaften der beiden Patientengruppen. Es ist zu erkennen, dass beide Patientengruppen ohne Trennung nach Untergruppen zufällig vergleichbare Charakteristika in Bezug auf mittleres Alter und Komorbiditäten aufwiesen.

Nach Trennung der Untergruppen in Diabetiker und Nichtdiabetiker fällt auf, dass die Nichtdiabetiker in der Gruppe Alprostadil im Schnitt rund 10 Jahre jünger waren als die Diabetiker bei wiederum vergleichbarer Verteilung der Komorbiditäten. Es zeigte sich jedoch in der wichtigen Untergruppe der Diabetiker, dass die Gruppen Iloprost und Alprostadil zufällig nahezu identische Charakteristika aufwiesen.

In Bezug auf das distale Empfängergefäß, welches zur Messung kanüliert wurde, sind die Gruppen Iloprost und Alprostadil ohne Trennung nach Untergruppen ebenfalls weitgehend vergleichbar.

In der Gruppe Alprostadil-Diabetiker wurden jedoch deutlich vermehrt infragenuale und crurale Rekonstruktionen gegenüber der Gruppe Iloprost-Diabetiker durchgeführt. Dem gegenüber stehen deutlich mehr infragenuale Rekonstruktionen in der Gruppe Iloprost-Nichtdiabetiker im Vergleich zur Gruppe Alprostadil-Nichtdiabetiker. Nach den oben gemachten Ausführungen liegt hier die Erklärung für die höheren Ausgangswiderstände in den jeweiligen Gruppen.

Der statistische Vergleich der Ausgangswerte des peripheren arteriellen Widerstandes zum Zeitpunkt  $\vartheta_0$  weist keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen auf, so dass von vergleichbaren Patientenkollektiven ausgegangen werden darf (s. Tabelle 4.10).

## 5.5 Messergebnisse

Die große individuelle Schwankungsbreite des peripheren arteriellen Widerstandes bei der Widerstandsmessung mittels „Extrakorporalem Bypassfluss“ wurde bereits von Krüger 1997 beschrieben und deckt sich mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen [24, 46, 47, 57, 52]. Diese ist durch die individuell sehr unterschiedlichen, von der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bestimmten anatomischen Verhältnisse in den einzelnen Krankheitsstadien erklärbar.

Dennoch wurde keine Selektion von Patienten in bestimmten Krankheitsstadien vorgenommen. Es zeigte sich nach Trennung der Untergruppen, dass in den Gruppen, in denen vermehrt infragenaue Rekonstruktionen vorgenommen wurden, die höchsten mittleren Ausgangswiderstände auftraten, was sich mit den o.g. Literaturangaben deckt. Es zeigte sich, dass die mittleren Ausgangswiderstände im Bereich der erwarteten  $\approx 0,6PRU$  lagen [47].

Die in allen Patientenkollektiven erkennbare Reduktion des peripheren arteriellen Widerstandes ist bei alleinigem Vergleich von Ausgangs- und Endwert statistisch nicht signifikant. Dies ist auf die erhebliche Streuung der Einzelmesswerte zurückzuführen (s. Abschnitt 4). Eine Ursache hierfür ist möglicherweise die fehlende Patientenselektion hinsichtlich Krankheitsstadium und Komorbiditäten.

Bei der Betrachtung der grafischen Darstellung der Messergebnisse fällt jedoch eine Verminderung des peripheren arteriellen Widerstandes im Verlauf der Prostanoidinfusion und des Weiteren im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes auf.

Zielstellung der Arbeit war, den Einfluss der vasoaktiven Medikamente Iloprost und Alprostadil auf den peripheren arteriellen Widerstand zu beurteilen. Hierfür wurden verschiedene statistische Methoden angewendet.

In der grafischen Darstellung der Messergebnisse fällt in der Gruppe Iloprost eine sprunghafte Änderung des peripheren arteriellen Widerstandes um die 4. – 6. Minute nach Beginn der Prostanoidinfusion auf.

In der Gruppe Alprostadil ist eine derartige stufenförmige Änderung der Messwerte nicht erkennbar. Hier findet sich eher eine kontinuierliche Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes mit einer relativ großen Streuung um die berechnete Regressionsgerade im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

Die sprunghafte Änderung des peripheren arteriellen Widerstandes in der Gruppe Iloprost und ihren Untergruppen erscheint nach dem vorliegenden Datenmaterial ebenso sachlogisch, wie auch die Annahme einer eher kontinuierlichen Absenkung des peripheren arteriellen Widerstandes in der Gruppe Alprostadil und ihren Untergruppen bei intravenöser Gabe.

### 5.5.1 Ergebnisse Iloprost

Der stufenförmige Verlauf der Messkurven in der Gruppe Iloprost mit einem sprunghaften Abfall des berechneten peripheren arteriellen Widerstandes um die vierte bis sechste Minute nach Beginn der Prostanoidinfusion lässt darauf schließen, dass nach Ablauf dieser Zeitspanne ein wirksamer Steady-State-Plasmaspiegel des Medikamentes erreicht ist. Krause spricht vom schnellen Erreichen der Steady-State-Plasmakonzentration [5, 32, 36]. Es ist zu beachten, dass nach intravenöser Gabe von Pharmaka eine gewisse Zeit zur Passage der pulmonalen Strombahn nötig ist.

Nach Adeberg [65] kann man Werte vor und nach einer sprunghaften Änderung der Zeitreihe als unterschiedliche Niveaus betrachten und die Differenz ihrer Mittelwerte auf Signifikanz prüfen. Übergangswerte sind dabei zu vernachlässigen.

Nach den unter 4.1 dargestellten Ergebnissen konnte für das Medikament Iloprost in den Gruppen der Diabetiker, der Nichtdiabetiker und damit auch für die Gesamtgruppe ein gleichförmiges Ansprechen auf das Medikament mit einem in den Abbildungen 4.1, 4.2 und 4.3 dargestellten stufenförmigen Messwertverlauf beobachtet werden. Eine geringe Streuung um das jeweilige Stufenniveau ist auffällig.

In der Gruppe Iloprost und deren Untergruppen konnte ein Abfall des peripheren arteriellen Widerstandes von  $\approx 16\%$  nachgewiesen werden.

In der Gruppe der Diabetiker, deren vaskuläre Regulationsfähigkeit aufgrund der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie bisher als stark eingeschränkt angesehen wird [60, 61], konnte Iloprost ein der Gruppe der Nichtdiabetiker entsprechenden Abfall des peripheren arteriellen Widerstandes bewirken.

Auf eine Trendbetrachtung des Messwertverlaufs wurde wegen der damit verbundenen Verzerrung des realen zeitlichen Messverlaufes in Richtung einer höheren Wirksamkeit von Iloprost auf den peripheren arteriellen Widerstand bewusst verzichtet.

### 5.5.2 Ergebnisse Alprostadil

In der grafischen Darstellung der Messwerte der Gruppen Alprostadil-Gesamtgruppe, Alprostadil-Nichtdiabetiker und Alprostadil-Diabetiker ist ein stufenförmiger Messwertverlauf nicht zu beobachten. Es ist, wenn auch nicht sehr stark ausgeprägt, ein negativer Trend zu erkennen.

Es wurden nach den unter Abschnitt 3.5.3 dargestellten Beziehungen die Regressionsgeraden für die Gruppen Alprostadil-Gesamtgruppe, Alprostadil-Nichtdiabetiker und Alprostadil-Diabetiker berechnet und in den Abbildungen 4.4, 4.5 und 4.6 grafisch dargestellt.

Die große Reststreuung um die Regressionsgerade lässt auf ein sehr uneinheitliches individuelles Ansprechen der Patienten auf Alprostadil schließen. In der Gruppe der Diabetiker wurde der Wert  $\vartheta_5$  als Ausreißer betrachtet und durch das Mittel  $\frac{\vartheta_4 + \vartheta_6}{2}$  ersetzt.

Unbestreitbar ist ein deutlicher Wirkungsverlust von Alprostadil in der Gruppe der Diabetiker gegenüber der Gruppe der Nichtdiabetiker. Wurde in der Gruppe der Nichtdiabetiker eine Wirkung von 9.2% beobachtet und statistisch abgesichert, ist in der Gruppe der Diabetiker rein rechnerisch nur eine Absenkung des peripheren arteriellen Widerstandes von 4,4% zu verzeichnen, die jedoch für das Prüfkriterium von  $p = 0,05$  als nicht signifikant angenommen werden darf.

Die Anstiege der Regressionsgeraden von Nichtdiabetikern und Diabetikern sind statistisch als zufällig verschieden zu betrachten.

## 5.6 Vergleich von Iloprost und Alprostadil

Eine weitere Fragestellung dieser Studie war die Beurteilung eines möglicherweise vorhandenen Unterschiedes der Wirkung der Medikamente Alprostadil und Iloprost auf den intraoperativ gemessenen peripheren arteriellen Widerstand.

Es konnte im Verlauf der Auswertung der Messdaten ein  $\approx 2$ -facher Wirksamkeitsvorteil für Iloprost gegenüber Alprostadil gefunden werden. In der Untergruppe der Diabetiker ist aber die rein rechnerische Wirksamkeit von 4,4% für Alprostadil für das gewählte Prüfkriterium von  $p = 0,05$  statistisch nicht signifikant. Dem gegenüber steht eine statistisch hoch signifikante Wirksamkeit von 16% von Iloprost in der Gruppe der Diabetiker (s. Tabelle 4.11).

Die Resultate untermauern die Ergebnisse der Studie von Krüger, der 35 Patienten ohne Trennung von Untergruppen untersuchte [57].

Als Ursache für den Wirksamkeitsvorteil von Iloprost gegenüber Alprostadil lässt sich die fast vollständige pulmonale ( $\approx 90\%$ ) Metabolisierung von Alprostadil zu vasoaktiv unwirksamen Abbauprodukten diskutieren [37, 38].

Der in der Gruppe der Diabetiker noch einmal erhebliche Wirkungsverlust von Alprostadil im Vergleich zu Iloprost könnte als Summationseffekt von pulmonaler Metabolisierung und eingeschränkter Regulationsfähigkeit im Bereich der arteriellen Ausstrombahn aufgefasst werden.

Dieses Ergebnis deckt sich mit der Beobachtung einer klinischen Studie von Altstaedt, welche einen Vorteil von Iloprost gegenüber Alprostadil bei der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Gruppe der Diabetiker beschreibt [19].

## 6 Zusammenfassung

Die Wirkung der intravenösen Gabe von Iloprost und Alprostadil ( $PGE_1$ ) auf den intraoperativ gemessenen peripheren arteriellen Widerstand wurde in einer prospektiv randomisierten, doppelt blinden Studie untersucht.

Die Messungen wurden während femoro-distaler Rekonstruktionen bei 100 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im fortgeschrittenem Stadium IIb bis hin zum Stadium IV durchgeführt.

Über einen extrakorporalen Bypass zwischen Spender- und Empfängergefäß mit integrierter Fluss- und Druckmessung wurden der Blutfluss sowie Druck im Bypass gemessen und der periphere arterielle Widerstand als Quotient aus Druck und Fluss berechnet.

In randomisierter Folge wurde entweder Iloprost (Ilomedin<sup>®1</sup>) in einer Dosierung von 2 ng/kg/min oder Alprostadil (Prostvasin<sup>®2</sup>) in einer Dosierung von 4,4 µg/kg/min intravenös über 10 Minuten verabreicht.

Zu Beginn der Messung wurde ein Zeitraum von 2 Minuten zur Einstellung eines konstanten Druck- und Flussprofils abgewartet. Nach Beendigung der Infusion wurde die Erfassung der Messwerte für weitere 5 Minuten fortgesetzt. Es ergab sich eine durchschnittliche Verlängerung der Operationszeit von  $\approx 20$  Minuten.

Die Werte des peripheren arteriellen Widerstandes zu Beginn der Messung waren in beiden Gruppen vergleichbar (Gruppe Iloprost 0,71 *PRU*, Gruppe Alprostadil 0,73 *PRU*). Am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes waren die Absolutwerte des peripheren arteriellen Widerstandes in der Gruppe Iloprost auf 0,58 *PRU* und in der Gruppe Alprostadil auf 0,70 *PRU* gefallen.

Aufgrund der großen Anzahl untersuchter Patienten war eine getrennte Betrachtung von Untergruppen möglich. Es wurden die Gruppen Iloprost/Diabetiker, Iloprost/Nichtdiabetiker, Alprostadil/Diabetiker und Alprostadil/Nichtdiabetiker unterschieden.

Die grafischen Darstellungen der Patientenmittelwerte zum Zeitpunkt der Messwernerfassung zeigten für die Gruppen von Iloprost einen deutlich stufenförmigen Verlauf, der auf einen Wirkungseintritt des Medikamentes nach  $\approx 3$  Minuten schließen läßt. Aus der

---

<sup>1</sup>Schering Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Schwarz Pharma AG, Monheim, Deutland

Stufenhöhe konnte für alle Gruppen eine Wirksamkeit von Iloprost auf den peripheren arteriellen Widerstand von durchschnittlich 16% ermittelt werden.

Die zeitabhängige Wirkung von Alprostadil weist eine erhebliche Streuung der Patientenmittelwerte auf und ist nur als leicht negativer Trend erkennbar. Aus ihm ließ sich für die Gruppe der Nichtdiabetiker eine Wirkung des Präparates von etwa 9% als statistisch gesichert ableiten. Die bei Diabetikern ermittelte Wirkung von  $\approx 4\%$  ist für die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich der Medikamente Iloprost und Alprostadil zeigt sich für die Gesamtgruppen und die Gruppe der Nichtdiabetiker ein rund 2-facher Wirksamkeitsvorteil für Iloprost.

In der Gruppe der Diabetiker erübrigt sich ein Vergleich, da die Wirksamkeit von Alprostadil bei Diabetikern auf den peripheren arteriellen Widerstand als statistisch nicht signifikant betrachtet werden muss.

# Literaturverzeichnis

- [1] Pilger E Schulte KL Diehm C Gröchening E. *Arterielle Gefäßkrankungen, Standards in Klinik, Diagnose und Therapie*. Thieme Verlag, 1 edition, 2002.
- [2] Norgren L et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease TASC II. *Journal Of Vascular Surgery*, 45:1, jan 2007. Aupplement S.
- [3] Schulte KL. *Kappert Lehrbuch und Atlas der Angiologie*. Verlag Hans Huber Bern Göttingen Toronto Seattle, 13 edition, 1998.
- [4] Teichler H. *Vergleichende laufbandergometrische und dopplersonografische Untersuchungen bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium IIa nach Fontaine*. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.) vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2000.
- [5] Grant SM Goa KL. Iloprost, A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Peripheral Vascular Disease, Myocardial Ischaemia and Extracorporeal Circulation Procedures. *Drugs*, 43(6):889–924, jun 1992.
- [6] Gröchenig E. *Iloprost, Klinische Anwendung von Prostazyklin*. Blackwell Verlag, 1999.
- [7] Dormandy JA. *The Pathophysiology Of Critical Limb Ischemia And Pharmacological Intervention With A Stable Prostacyclin Analogue, Iloprost*. Number 159 in International Congress and Symposium Series. Royal Society of Medicine Seives, 1989.
- [8] Hepp W Kogel H. *Gefäßchirurgie*. Urban & Fischer, 2001.
- [9] Diehm C Stammler F Hübsch-Müller C Eckstein HH. Behandlung von Ruheschmerzen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) mit intravenösen Prostaglandin E1 Infusionen. Eine plazebokontrollierte Doppelblind-Studie. *Vasa-Suppl.*, (20):204, 1987.

- [10] Diehm C Abri O Baitsch G et al. Iloprost, ein stabiles Prostazyklinderivat, bei arterieller Verschlusskrankheit im stadium IV. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 114(20):783–788, 1989.
- [11] Brock FE Abri O Baitsch G Bechara G Beck K Corovic D Diehm C Marshall M Rahmel B Scheffler P et al. Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz Med Wochenschr.*, 120(40):1477–1482, oct 1990.
- [12] Norgren L Alwmark A Angqvist KA Hedberg B Bergqvist D Takolander R Claes G Lundell A Holm J Jivegard L. et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 4(5):463–467, oct 1990.
- [13] Balzer K Bechara G Bisler H et al. Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Multizenterstudie zur Wirksamkeit von Iloprost bei Behandlung ischämischer Ruheschmerzen von Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. *Vasa-Suppl.*, (20):379–381, 1987.
- [14] UK Severe Limb Ischaemia Study Group. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 5(5):511–516, oct 1991.
- [15] Guilmot JL Diot E Boissier C. Diabetic arteriopathy. Microcirculation, an inevitable therapeutic objective. *J Mal Vasc.*, 26(2):135–141, apr 2001.
- [16] Brass EP et al. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, al lipid-based formulation of PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *Journal Of Vascular Surgery*, 43(4):752–759, apr 2006.
- [17] Sakaguchi S. Prostaglandin E1 intraarterial infusion therapy in patients with ischemic ulcer of the extremities. *International Angiology*, (3):39–42, 1984.
- [18] Loosemore TM Chalmers TC Dormady JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *International Angiology*, 13(2):133–142, jun 1994.
- [19] Altstaedt HO Berzewski B Breddin HK Brockhaus W Bruhn HD Cachovan M Diehm C Dorrler J Franke CS Gruss JD et al. Treatments of Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease Fontain Stage IV with Intravenous Iloprost and PGE1: A Randomized Open Controlled Study. *Prostaglandins Leukotriens And Essential Fatty Acids*, 49(6):573–578, dec 1993.

- [20] Shindo H Tawata M Aida K Onaya T. Clinical efficacy of a stable prostacyclin analog, iloprost, in diabetic neuropathy. *Prostaglandins*, 41(1):85–96, jan 1991.
- [21] Balzer K Rogatti W Rüttgerodt K. Efficacy and tolerability of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. *Vasa-Suppl.*, (28):31–38, 1989.
- [22] Hickey NC et al. Iloprost Improves Femoro-distal Graft Flow After a Single Bolus Injection. 5(1):19–22, feb 1991.
- [23] Smith FCT Hildebrand M Watson HR Shearman CP. Pharmacokinetics of Intra-graft Iloprost Infusions during femoro-crural Reconstructions. *Agents Actions Suppl.*, (37):66–70, 1992.
- [24] Smith FCT et al. Iloprost reduces Peripheral Resistance During Femoro-distal Reconstruction. 6(2):194–198, mar 1992.
- [25] Smith FCT Shearman CP. Pharmacological manipulation of peripheral resistance during distal vascular reconstruction. *Vasa-Suppl.*, (36):55–57, 1992.
- [26] Shearman CP Hickey NC Simms MH. Femoro-distal Graft Flow Augmentation with the Prostacyclin Analogue Iloprost. 4(5):455–457, oct 1990.
- [27] Pasch AR Ricotta JJ Burke AR O'Mara RE DeWeese JA Wilson G. Effect of prostaglandin E1 on blood flow in normal and ischemic canine hindlimbs. *Surgery*, 95(6):724–729, jun 1984.
- [28] Imawaki S Maeta H Arioka I Ugawa T Tsuruno Y Yamashita Y Hagiike M Tanaka S. Effects of left intraatrial infusion of prostaglandin E1 after open-heart surgery. *Surgery Today*, 25(2):136–138, 1995.
- [29] Lynch TG Hobson RW 2nd Barbalinardo JP Kerr JC. Effects of intravenous and intra-arterial infusions of prostaglandin E1 on canine hindlimb blood flow distribution. *Surgery*, 96(1):35–41, jul 1984.
- [30] Schellong SM Burchert W Boger RM Creutzig A Hundeshagen H Alexander K. Prostaglandin E1 in peripheral vascular disease: a PET study of muscular blood flow. *Scand J Clin Lab Invest.*, 58(2):109–117, apr 1998.
- [31] Schering Deutschland GmbH Iloprost-Informationsservice. Iloprost in der Klinik. Schering Deutschland GmbH Iloprost-Informationsservice Max-Dohrn-Straße 10 10589 Berlin, nov 1999.
- [32] Krause W Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 30(1):61–68, 1986.

- [33] Halank M Rubens C Ewert R Höffken G Braun J. Schwere präkapilläre pulmonale Hypertonie bei möglichem Antiphospholipidsyndrom - partiell erfolgreiche Langzeittherapie mit kontinuierlicher intravenöser Iloprost-Applikation. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 59(5), aug 2000.
- [34] Walmrath D Olschewski H Grimminger F Seeger W. Vasodilatative Prostanoiden von der Infusion zum Aerosol: neue Perspektiven für das ARDS und die primäre pulmonale Hypertonie. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 34(5):370–380, apr 1997.
- [35] Schering AG. Iloprost 50. *Fachinformation*, oct 2003.
- [36] Krause W Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of radio-labeled iloprost in elderly volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 32(6):597–605, 1987.
- [37] Schwarz Pharma. prostasin 40µg. *Fachinformation*, nov 1996.
- [38] Schrör K. *Lexikon der Prostaglandine*. Medikon Verlag München, 1 edition, 1988.
- [39] Sinzinger H Virgolini I Fitscha P. Wirkungsmechanismen von Prostaglandin E1 bei Atherosklerose. In Heidrich H Böhme H Rogatti W, editor, *Prostaglandin E1, Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*, pages 14–24. Springer Verlag, 1 edition, 1988.
- [40] Heidrich H Böhme H Rogatti W. Zur Antithrombotischen Wirkung von PGE1 auf die experimentelle Thrombenbildung. In *Prostaglandin E1, Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*, pages 83–86. Springer Verlag, 1 edition, 1988.
- [41] Heidrich H Ranft J Peters A Rummel S. Intravenöse Prostasin-Therapie bei peripherarteriellen Durchblutungsstörungen im Fontaine-Stadium III und IV. Früh- und Spätergebnisse einer Screening-Studie. In H.Heidrich H.Böhme W.Rogatti, editor, *Prostaglandin E1, Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*, pages 112–117. 1 edition, 1988.
- [42] Jogestrand T Olsson AG. The effect of intravenous prostaglandin E1 on ischaemic pain and on leg blood-flow in subjects with peripheral artery disease: a double-blind controlled study. *Clinical Physiology*, 5(6):495–502, dec 1985.
- [43] Rudolfsky G et al. Intravenöse Infusionsbehandlung bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit im stadium IIB. In Heidrich H Böhme H Rogatti W, editor, *Prostaglandin E1, Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*, pages 103–111. Springer Verlag, 1988.
- [44] Schwarz Pharma. Prostasin 20. *Gebrauchsinformation*, 2007.

- [45] Ascer E White SA Veith FJ Morin L Freeman K Gupta SK. Outflow resistance measurement during infrainguinal arterial reconstructions: a reliable predictor of limb salvage. *Am J Surg.*, (154):185–188, aug 1987.
- [46] Heise M Krüger U Settmacher U Sklenar S Neuhaus P Scholz H. A new method of intraoperative hydraulic impedance measurement provides a valuable prognostic information about infrainguinal graft patency. *Journal Of Vascular Surgery*, (30):301–308, jan 1999.
- [47] Krüger U. *Hämodynamische Optimierung von Gefäßprothesen- dargestellt am Beispiel distaler End-zu-Seit-Anastomosen am Unterschenkel*. Verlag Dr. Köster, 1 edition, 1998.
- [48] Haimovici H Ascer E Hollier LH Strandness DE Towne JB. *Haimovici's Vascular Surgery Principles And Techniques*. Blackwell Science, 4 edition, 1996.
- [49] Förster HJ Heinrich P. Eine Methode zur intraoperativen Messung des peripheren Abflusses bei arteriellen Durchblutungsstörungen. *Thoraxchirurgie*, (18):215–222, 1970.
- [50] Heise M Krüger U Settmacher Neuhaus P Scholz H. Untersuchungen zur Korrelation von präoperativer Angiografie und intraoperativ gemessenem peripheren Widerstand. *Gefäßchirurgie*, (2):208–214, 1997.
- [51] Krüger U Bürger K Scholz H. Der extrakorporale Bypassfluß - eine neue Methode zur intraoperativen Bestimmung des peripheren Widerstandes bei gefäßchirurgischen Operationen. *Biomedizinische Technik*, 38:213–214, 1993.
- [52] Krüger U Heise M Scholz H Bürger K. Der komplexe periphere Widerstand - ein Prognosekriterium für die Offenheitsrate peripherer Gefäßbypässe? *Vasa*, (26):11–15, 1997.
- [53] Wölfle KD Bruijnen H Morski A Kugelmann U Campbell P Loeprecht H. The importance of graft blood flow and peripheral outflow resistance for early patency in infrainguinal arterial reconstructions. *Vasa*, 28(1):34–41, feb 1999.
- [54] Wölfle KD Bruijnen H Loeprecht H Kumpfmüller J Mayer B Storm G. Bestimmung des Abflußwiderstandes bei Bypassoperationen mit infragenualem Anschluß: Ist dadurch eine Prädiktion des Frühverschlusses möglich. *Vasa Suppl.*, (36):35–41, 1992.
- [55] Schweiger H Lang W. Klinische Bedeutung des peripheren Widerstandes für die frühe Bypassverschußrate. *Vasa-Suppl.*, (36):14–17, 1992.

- [56] Wagemann W Halloul Z. Die intraoperative morphologisch-funktionelle Beurteilung der arteriellen Ausflußbahn - ihre Bedeutung für die Indikation zur Gefäßrekonstruktion im femoro-cruralen Gefäßabschnitt. *Vasa-Suppl.*, (36):29–34, 1992.
- [57] Krüger U Scholz H Heise M Adeberg P Petzold M Zanow J Karrenberg R. Effect of intravenous Iloprost and Alprostadil (PGE1) on peripheral Resistance during femoro-distal Reconstructions. *International Angiology*, 19(4):358–365, dec 2000.
- [58] Gruss JD. Effects of anjuvant PGE1 therapy following profundaplasty in patients with severe limb ischaemia erly and long-term results. *Vasa*, 26(2):117–121, 1997.
- [59] Scheffler P de la Hamette D Leipnitz G. Therapeutic efficacy of intravenous applied prostaglandin E1. *Vasa*, (Suppl. 28):19–25, 1989.
- [60] Wahlberg E Jorneskog G. Patients with diabetes and critical limb ischaemia have a high peripheral vascular resistance. *Annals of Vascular Surgery*, 11(3):224–229, 1997.
- [61] Goldenberg S Alex M Joshi RA Blumenthal HT. Nonatheromatous Peripheral Vascular Disease of the Lower Extremity in Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 8(4), 1959.
- [62] Gottwald S Kästner H Rudolph H. *Meyers kleine Enzyklopädie Mathematik*. Meyers Lexikon Verlag, 14 edition, 1995.
- [63] Bortz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer Verlag, 5 edition, 1999.
- [64] Adeberg V Doerffel K. Ermittlung der Probenfrequenz aus nicht-idealen diskontinuierlichen Prozeßsignalen. *Fresenius Z Anal Chem*, (327):128–131, 1987.
- [65] Adeberg V. Chemometrische Untersuchungen zur prozessanalytischen Probennahmefrequenz. Dissertation zur Erlangung des Grades Doktor eines Wissenschaftszweiges, März 1989.
- [66] Storm R. *Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle*. VEB Fachbuchverlag Leipzig, 1976.
- [67] Doerffel K. *Statistik in der analytischen Chemie*. VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 1981.
- [68] Bley Müller J Gehlert G. *Statistische Formeln, Tabellen und Programme*. Verlag Franz Vahlen München, 9 edition, 1999.
- [69] Henning HJ Graf U. Zum Ausreißerproblem. *Mitteilungsblatt mathematische Statistik*, (4):1, 1952.

# Lebenslauf

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

# Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Peter Adeberg

.....