

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Einfluss der peripheren Angioplastie auf die
Wundoxxygenierung und -heilung bei Patienten mit pAVK IV
gemessen mittels Nahinfrarotspektroskopie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ramy Josef Foerster

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Roberto Sansone

Zweitgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Christoph Suschek

Für meine Familie

Meine Verlobte

Meine Mutter

Meine Oma

Publikationen:

Teile dieser Doktorarbeit wurden veröffentlicht:

Schremmer, J., Stern, M., Baasen, S., Wischmann, P., **Foerster, R.**, Schillings, M., Bódis, K., Sansone, R., Heiss, C., Kelm, M., & Busch, L. (2024). Impact of Peripheral Angioplasty on Wound Oxygenation and Healing in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Measured by Near-Infrared Spectroscopy. *Biomedicines*, 12(8), 1805. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081805>

I. Zusammenfassung (deutsch)

Die Beurteilung und Behandlung von Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und chronisch kritischer Extremitätenischämie (*chronic limb-threatening ischemia*, CLTI) stellt eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Gewebe-Sauerstoffsättigung in den Wunden dieser Patienten erschweren die weitere Therapieentscheidung. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) stellt eine nicht-invasive Methode zur Messung der Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) dar, welche als Surrogatparameter für die periphere Mikrozirkulation dient.

In dieser prospektiven Studie wurde der Einfluss der endovaskulären Therapie (EVT) auf StO₂ und Wundheilung bei CLTI-Patienten, wobei die NIRS-Messung mit der konventionellen Knöchel-Arm-Index (ABI)-Messung verglichen wurde. Anhand des Düsseldorfer PTA-Registers wurden 43 CLTI-Patienten eingeschlossen: 27 wurden einer EVT unterzogen, 16 erhielten eine konservative Behandlung. Der ABI bewertete die Makrozirkulation, während NIRS die StO₂ der Wunde, des Wundrandes und des gesamten Fußes erfasste. Messzeitpunkte waren zu Studienbeginn, am Tag nach der EVT und vier Monate nach EVT. Der Schweregrad der Wunde wurde anhand der Wundfläche sowie des Wund-, Ischämie- und Fußinfektions-Scores (*Wound, Ischemia, foot Infection*, WIfI) klassifiziert.

Die Wund-StO₂ nahm signifikant zu (medianer Interquartilsbereich (IQR), 38 (49,3) bis 60 (34,5) %, $p = 0,004$), ebenso wie der StO₂-Wert der Wundfläche (Median (IQR), 70,9 (21,6) bis 72,8 (18,3) %, $p < 0,001$), wobei in der Kontrollgruppe nach vier Monaten keine signifikanten Veränderungen zu beobachten waren. Die Wundfläche nahm nach der EVT signifikant ab (Mittelwert $\pm$ SD, $343,1 \pm 267,8$ auf $178,1 \pm 268,5$ mm², $p = 0,01$), nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Die Veränderungen des StO₂ der Wunde, der Wundfläche und des WIfI-Scores korrelierten mit der Reduktion der Wundfläche. Der ABI zeigte keine Korrelation zu den genannten Parametern.

Diese kleine explorative Studie gibt Hinweise, dass NIRS-Messungen im klinischen Alltag das Wundmanagement von CLTI-Patienten verbessern kann und zusätzlich zum ABI hinzugezogen werden kann.

II. Zusammenfassung (englisch)

The evaluation and treatment of patients suffering from severe peripheral artery disease (PAD) represents a considerable challenge for healthcare professionals. Especially the management of chronic limb-threatening ischemia (CLTI) is challenging due to difficulties in assessing tissue oxygen saturation in ulcers. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a non-invasive method for measuring tissue oxygen saturation (StO₂), which serves as a surrogate parameter for peripheral microcirculation.

This prospective study evaluated the effects of endovascular treatment (EVT) on StO₂ and wound healing in CLTI patients, comparing NIRS to standard ankle-brachial index (ABI) measurements. Using the Duesseldorf PTA Registry, 43 CLTI patients were analyzed: 27 underwent EVT, and 16 received conservative treatment. ABI assessed macrocirculation, while NIRS measured wound, wound area, and mean foot StO₂. Measurement time points were at baseline, the day after EVT and four months after EVT. Wound severity was classified by wound area and wound, ischemia, and foot infection (WIFI) score.

Wound StO₂ increased significantly (median interquartile range (IQR), 38 (49.3) to 60 (34.5) %, $p = 0.004$), as did wound area StO₂ (median (IQR), 70.9 (21.6) to 72.8 (18.3) %, $p < 0.001$), with no significant changes in the control group by four-month follow-up. Wound area decreased significantly after EVT (mean $\pm$ SD, 343.1 ± 267.8 to 178.1 ± 268.5 mm², $p = 0.01$) but not in the control group. Changes in wound StO₂, wound area StO₂, and WIFI score correlated with wound area reduction. The ABI showed no correlation with the parameters mentioned.

This small exploratory study shows that NIRS-measured StO₂ improvements after EVT correlate with reduced wound area and WIFI scores, highlighting NIRS as a potential enhancement for CLTI wound management in addition to ABI.

III. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AT1	Angiotensin-1
ASS	Acetylsalicylsäure
BL	Baseline
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> , Chronische Nierenerkrankung
CI	Claudicatio intermittens
CLTI	<i>Chronic Limb-Threatening Ischemia</i> , chronische kritische Extremitätenischämie
cm	Centimeter
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CV	<i>Cardiovaskular</i> , Kardiovaskulär
g	Gram
Drop-Out	Ausscheiden aus der Studie
EVT	Endovaskuläre Therapie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
Follow-up	Nachuntersuchung
Hb	Hämoglobin
HbO₂	Oxygenierte Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz
IQR	Interquartilbereich
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
MACE	Major Advanced Cardiac Event
min	Minute
mm	Millimeter

nm	Nanometer
NIRS	<i>Near Infrared Spectroscopy</i> , Nahinfrarotspektroskopie
NOAK	Nicht-Vitamin-K-Orale Antikoagulanzen
nm	Nanometer
o. g.	oben genannte
O₂	Sauerstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pO₂	Sauerstoff-Partialdruck
Pre	Vorher/ Zu Beginn der Studie
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
SD	Standardabweichung
StO₂	Gewebesättigung/ -Oxygenierung
Tab.	Tabelle
TcPO₂	Transkutaner Sauerstoffpartialdruck
u. a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
WIFI	Wunde, Ischämie und Fußinfektions-Score
µm	Mikrometer
°C	Grad Celsius

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Probandeneinschluss.....	19
Abbildung 2: Abbildung der in dieser Studie verwendeten NIRS-Kamera	23
Abbildung 3: Native Aufnahme eines Ulcus bei pAVK IV am lateralen Digitus I links.....	25
Abbildung 4: Nahe Infrarotaufnahme eines Ulcus bei pAVK IV am lateralen Digitus I links	25
Abbildung 5: Infrarotaufnahme eines linken Fußes mit Einblendung der StO ₂ -Maps (StO ₂ -Karten) und der oberflächlichen Gewebeoxygenierung in Prozent (%)	26
Abbildung 6: Nativaufnahme und NIRS-Aufnahme mit Messungen	27
Abbildung 7: Veränderungen der Wundgröße	38
Abbildung 8: Absolute Punktzahl im Wifl-Score	39
Abbildung 9: Beispiele von NIRS-Bildern eines Ulcus am Digitus I links	41
Abbildung 10: StO ₂ -Werte der Wunde, des Wundareals und des Fußes	42
Abbildung 11: Korrelation zwischen Veränderungen der Wundfläche und Veränderungen der Wundoxygenierung	43
Abbildung 12: Korrelation zwischen Veränderungen der Wundfläche und Veränderungen der Wundareal-Oxygenierung	44
Abbildung 13: Korrelation zwischen Veränderungen der Wundfläche und Veränderungen des ABI.....	45
Abbildung 14: Veränderung des ABI des betroffenen Beins.....	46

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der pAVK nach Fontaine	4
Tabelle 2: Klassifikation der pAVK nach Rutherford	5
Tabelle 3: Untersuchungsverfahren in der EVT-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten	20
Tabelle 4: Untersuchungsverfahren in der Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten	21
Tabelle 5: Vergleich von NIRS (Nahe Infrarotspektroskopie und tcPO ₂ (Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung)	28
Tabelle 6: Wifl-Score zur Bewertung der Krankheitsschwere und des Amputationsrisikos bei CLTI-Patienten	30
Tabelle 7: Wifl-Stadien und Amputationsrisiko	30
Tabelle 8: Basischarakteristika der Studienpopulation	33
Tabelle 9: Medikation der Studienpopulation	35
Tabelle 10: Gefäßabschnitt des Eingriffs/Stenose	36

VI. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen der pAVK	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie	1
1.1.3	Klinische Präsentation und Klassifikationen	4
1.2	Diagnostik der pAVK	5
1.2.1	Makrozirkulation	5
1.2.2	Mikrozirkulation	7
1.3	Therapie der pAVK	7
1.3.1	Lebensstilveränderungen und Gehtraining	7
1.3.2	Pharmakologische Therapie.....	8
1.3.3	Interventionelle Therapieansätze	10
1.4	Komplikationen der pAVK IV	11
1.4.1	Klinische Bedeutung der CLTI.....	11
1.4.2	Risiko und Auswirkungen von Minor- und Majoramputationen ...	12
1.5	Evaluation der Mikrozirkulation bei CLTI	14
1.5.1	Störung der Mikrostrombahn und Mikrozirkulation	14
1.5.2	Beurteilung der Mikrozirkulation bei kardiovaskulären Erkrankungen	15
1.6	Ziele der Arbeit	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Studienkollektiv	18
2.2	Studiendesign	20
2.3	Methoden.....	21
2.3.1	Nahinfrarotspektroskopie	21
2.3.2	Wlfl-Klassifikation	29
2.3.3	Wundfläche	30
2.3.4	Knöchel-Arm-Index.....	31
2.4	Statistische Auswertung der Messergebnisse	31

3	Ergebnisse	33
3.1	Charakteristika der Studienpopulation.....	33
3.2	Therapieeffekte	37
3.2.1	Veränderung der Wundgröße.....	37
3.2.2	Veränderung des Wlfl-Scores	38
3.3	Indikator für Wundheilung	40
3.3.1	NIRS	40
3.4	Knöchel-Arm-Index	45
4	Diskussion	47
4.1	Evaluation und Management von CLTI-Patienten	47
4.2	Einfluss der Gewebesättigung auf die Wundheilung	49
4.3	Beurteilung von komplexen ischämischen Läsionen	52
4.4	Limitationen	53
4.5	Schlussfolgerung	55
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	57
6	Danksagung.....	67

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der pAVK

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zeigt pathologische Veränderungen von arteriellen Gefäßen in Form von unvollständigen oder vollständigen Gefäßverschlüssen. Die Gefäßveränderungen führen zu einer verminderten arteriellen Durchblutung der betroffenen Extremitäten. [1, 2] Hierbei zeigen sich pathologische Gefäßveränderungen in über 90 % der Fälle im Bereich der unteren Extremität. In Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation einer Gefäßläsion lässt sich die pAVK klinisch in drei Haupttypen unterteilen: (1) Beckentyp (Aortenbifurkation bis A. iliaca externa), (2) Oberschenkeltyp (A. femoralis superficialis und A. poplitea) und (3) der Unterschenkeltyp (A. tibialis anterior/posterior und A. fibularis). Im klinischen Alltag zeigen sich allerdings auch Mischtypen bei Läsionen an mehreren Lokalisationen.

Die Inzidenz der pAVK beträgt 15-20 % in der Gruppe der Personen über 70 Jahren, wobei weltweit ungefähr 200 Millionen Menschen betroffen sind. [3] Für gewöhnlich sind Menschen ab dem 50. Lebensjahr betroffen. [4] Allerdings ist mit steigendem Alter auch ein deutlicher Anstieg der Inzidenz und Krankheitschwere zu beobachten. Die Prävalenz in der Altersgruppe der über 80-Jährigen beträgt ungefähr 20 %. [3]

Die Inzidenz der pAVK korreliert mit der Auftretenswahrscheinlichkeit anderer kardiovaskulärer Erkrankungen und weist besonders im Vergleich zur koronaren Herzkrankheit (KHK) eine diagnostische und therapeutische Unterversorgung auf. [2] Dabei sind insbesondere die KHK und der Myokardinfarkt von besonderer Relevanz. [5] Es besteht ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen dem Risiko für einen Myokardinfarkt und der Prävalenz einer pAVK. [6]

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Im Zentrum der Ätiologie der pAVK stehen diverse pathophysiologische Prozesse, die eine Schädigung der peripheren arteriellen Gefäße zur Folge haben.

Einleitung

Eine gemeinsame Endstrecke bietet hierbei die Entwicklung einer Atherosklerose, die besonders eine Veränderung der Gefäßwand zufolge hat.

Als wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer pAVK konnten daher folgende Mechanismen identifiziert werden: Nikotinkonsum/Rauchen, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, familiäre Disposition und Diabetes mellitus. [1, 2]

Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Konsum von Tabakwaren und dem Auftreten einer pAVK. [7] Dieser Zusammenhang lässt sich ebenfalls in Bezug auf das Passivrauchen oder den Konsum von E-Zigaretten feststellen. [8] Im Vergleich zu anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt das Rauchen bei der pAVK einen besonders starken Risikofaktor dar. [5, 9] Auch nach einem Rauchstopp besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten oder Voranschreiten der pAVK. [10] Beobachtungen zeigen allerdings, dass sich durch die Maßnahme eines Rauchstopps positive Effekte auf die Krankheitsentwicklung zeigen. [9]

Die familiäre Disposition spielt bei der Entstehung einer pAVK ebenfalls eine entscheidende Rolle und präsentiert sich insbesondere bei Fällen junger Patienten als relevanter Risikofaktor. [11] Es lässt sich eine deutliche Assoziation zwischen dem familiären Krankheitshintergrund und der Prävalenz sowie der Krankheitschwere beobachten. Betroffene zeigten hierbei ein höheres Risiko für eine Erkrankung und einen schweren Krankheitsverlauf. [12] Die Relevanz der familiären Disposition als Risikofaktor ist als gleichwertig mit anderen essenziellen Risikofaktoren einzustufen. [13]

Die Hypercholesterinämie beschreibt eine Erhöhung des Gesamtcholesterinwerts oder des *Low-Density* Lipoprotein (LDL)-Cholesterins. Das Gesamtcholesterin umfasst die gesamte Menge an Cholesterin aus allen Lipoprotein-Klassen, wovon das LDL-Cholesterin die größte Fraktion darstellt. Auch bei der pAVK stellen Fettstoffwechselstörungen einen bedeutsamen kardiovaskulären Risikofaktor dar. [14, 15] Besonders die Erhöhung des LDL-Cholesterins kann als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung der pAVK identifiziert werden. [9] Die Präsenz von Lipoprotein (a) manifestiert sich ebenfalls als signifikanter Risikofaktor. [16] Die erworbenen oder genetisch determinierten Fettstoffwechselstörungen spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Atherosklerose und weisen daher ein besonderes therapeutisches

Einleitung

Interventionspotenzial auf. Die Ergebnisse umfangreicher Metaanalysen belegen den positiven Effekt einer Lipidsenkung auf die Krankheitsentstehung, -entwicklung und -prognose [17].

Ein weiterer Mechanismus, der zur Schädigung der Gefäßwand beiträgt, ist die arterielle Hypertonie. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen einer arteriellen Hypertonie und der pAVK, vor allem bei älteren Patienten, wobei sich eine Hazard-Ratio von 2,42 zeigte. [9] Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass ein arterieller Hypertonus mit Blutdruckunterschied von 20 mmHg systolisch mit einem 63 % höheren Risiko für das Auftreten einer pAVK assoziiert ist. [18] Eine große prospektive Studie konnte zeigen, dass die arterielle Hypertonie ein besonders starker Risikofaktor für die Inzidenz und das *Outcome* der pAVK darstellt und insbesondere für die Entwicklung der akuten und chronischen Extremitätenischämie eine entscheidende Rolle spielt. [19] Daher stellt die antihypertensive Therapie eine wesentliche Säule therapeutischer Strategien dar.

Darüber hinaus stellt der Diabetes mellitus einen unabhängigen Risikofaktor dar. [20] Die Rolle von Glukosestoffwechselstörungen in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen ist seit Jahren Gegenstand der Forschung. Insbesondere im Rahmen der pAVK zeigen sich bei diabetischer Stoffwechsellage pathophysiologische Veränderungen der peripheren arteriellen Gefäße mit Ausbildung einer sogenannten Mönckeberg-Mediasklerose. [21] Ähnliche Veränderungen der Gefäßwand konnten auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beobachtet werden. [22] Bei der Mönckeberg-Mediasklerose kommt es vermutlich zu einer Ablagerung von Calciumsalzen (Hydroxylapatit) in den arteriellen Blutgefäßen, welche über einen erhöhten peripheren Widerstand mit erhöhten intravasalen Drücken eine Verhärtung der Gefäßwände zur Folge hat.[23]

Im Rahmen dieser multifaktoriellen Mechanismen kommt es zur Bildung von Gefäßwandplaques (Atherome) mit der Folge eines teilweisen (Stenose) oder vollständigen (Okklusion) Verschlusses peripherer Arterien, insbesondere der Becken- und Beingefäße.

Aus epidemiologischer Sicht sind ungefähr 25 % der pAVK-Patienten asymptomatisch, allerdings gilt auch eine asymptomatische pAVK als starker Prädiktor

für kardiovaskuläre Erkrankungen. [24] Es besteht eine signifikante Assoziation zur Inzidenz der KHK und zerebrovaskulären Erkrankungen, die auf einer gemeinsamen Pathogenese basieren. [24, 25]

1.1.3 Klinische Präsentation und Klassifikationen

Die klinischen Stadien der pAVK orientieren sich an der Symptomatik und den funktionellen Einschränkungen der Patienten. Im Stadium I nach Fontaine liegt eine asymptomatische Erkrankung vor, die allerdings bereits typische arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße aufweist. Eine Schlüsselrolle der klinischen Präsentation der pAVK spielt die funktionale Einschränkung der Extremitätenperfusion im Rahmen der sogenannten Claudicatio intermittens (CI). Die Pathophysiologie der CI beruht auf einer unter Belastung auftretenden ischämischen Mangel durchblutung der unteren Extremitäten mit Akkumulation von Metaboliten. Diese können, abhängig von der Lokalisation der Stenose oder des Verschlusses, Schmerzen in den Waden, den Oberschenkeln oder im Gesäßbereich verursachen.[2, 26] Die CI definiert als Leitsymptom das zweite Stadium der Fontaine-Klassifikation. Hierbei beschreibt eine schmerzfreie Gehstrecke von über 200 Metern das Stadium IIa, während das Auftreten von belastungsabhängigen Schmerzen innerhalb einer Gehstrecke von unter 200 Metern als Stadium IIb gewertet wird.

Das Stadium III beschreibt den ischämischen Ruheschmerz durch eine pAVK. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es im Stadium IV zur Ausbildung von Ulzerationen, Gewebnekrosen oder Gangrän (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der pAVK nach Fontaine

Stadium	Beschreibung
Stadium I	Asymptomatische pAVK, keine klinischen Beschwerden
Stadium IIa	Claudicatio intermittens mit einer schmerzfreien Gehstrecke von > 200 m
Stadium IIb	Claudicatio intermittens mit einer schmerzfreien Gehstrecke von < 200 m
Stadium III	Ischämische Ruheschmerzen
Stadium IV	Gewebnekrose, Ulzerationen oder Gangrän

Die Fontaine-Klassifikation beschreibt die klinischen Stadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) basierend auf der Symptomatik und funktionellen Einschränkung. Darstellung modifiziert nach [5].

Die Rutherford-Klassifikation wird zur Stadieneinteilung der pAVK im angloamerikanischen Raum und im international wissenschaftlichen Sprachgebrauch verwendet, während im deutschsprachigen Raum meist die Fontaine-Klassifikation eingesetzt wird. Hierbei werden die Stadien der pAVK im Vergleich zur Fontaine-Klassifikation detaillierter eingeteilt (siehe Tabelle 2). Insbesondere die Unterteilung des Leitsymptoms der CI unabhängig von der Gehstrecke und die chronischen kritischen Verlaufsformen der pAVK unterscheiden die Klassifikationen voneinander.

Tabelle 2: Klassifikation der pAVK nach Rutherford

Kategorie	Grad der pAVK	Klinische Merkmale
0	Keine pAVK	Keine Symptome
1	Leichte Claudicatio	Gehstrecke nur leicht eingeschränkt
2	Mäßige Claudicatio	Gehstrecke deutlich reduziert
3	Schwere Claudicatio	Gehstrecke stark limitiert
4	Ischämische Ruheschmerzen	Schmerzen in Ruhe, meist nachts
5	Minderperfusion mit Gewebeverlust	Prägangränöse Läsionen, Ulzerationen
6	Kritische Extremitätenischämie	Nekrose oder Gangrän

Die Rutherford-Klassifikation bietet eine detaillierte Einteilung der pAVK anhand der klinischen Symptome und des Schweregrades der Durchblutungsstörung. Darstellung modifiziert nach [5].

Die Rutherford-Klassifikation ermöglicht damit insgesamt eine präzisere Beschreibung des Krankheitsstadiums. Dabei werden besonders Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung (Rutherford-Stadien 4-6, Fontaine III-IV) differenzierter betrachtet.[5]

1.2 Diagnostik der pAVK

1.2.2 Makrozirkulation

Als wesentlicher Baustein der Diagnostik der pAVK kann die Evaluation der Makrostrombahn identifiziert werden. Der Knöchel-Arm-Index (*Ankle Brachial Index*; ABI) stellt das primäre nicht-invasive Screening-Tool für die pAVK dar. Ein reduzierter ABI von $< 0,9$ hat eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 86 %

für die Diagnose einer pAVK. [27] Darüber hinaus konnte der ABI auch als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen wie einer KHK oder einer zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK) identifiziert werden.[28] Bei Vorliegen einer pAVK zeigt die Evidenz ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Tode. [29] Zudem besteht auch eine Korrelation mit dem Schweregrad der pAVK, sodass der ABI auch als Verlaufskontrolle der Funktion der Makrostrombahn verwendet wird. [30] In bestimmten Patientengruppen mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet, insbesondere bei Patienten mit einem Diabetes mellitus oder einer chronischen Nierenerkrankung. Hierbei kommt es im Rahme der (Mönckeberg-) Mediasklerose durch mediale Kalzifikation der mittleren Gefäßwandschicht (Tunica media) zu falsch hohen ABI-Werten.[22, 31]

Insbesondere in der großen Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus erscheint der ABI somit nicht als geeignetes Screening- oder Verlaufsdiagnostikum.[21, 32] Die Evaluation der Makrostrombahn zeigt sich in dieser Patientengruppe dementsprechend erschwert. Es zeigen sich jedoch Hinweise, dass Messungen des Zeh-Brachial-Index (*Toe Brachial Index*; TBI) bei Mediasklerose belastbarere Ergebnisse erbringen. [33] Die Normwerte des TBI bei jungen Erwachsenen betragen $0,98 \pm 0,12$ (Männern) und $0,95 \pm 0,12$ (Frauen) und zeigten eine gute Reproduzierbarkeit bei standardisierter Durchführung.[34]

Eine weitere diagnostische Methode zur unmittelbaren Visualisierung von Veränderungen der Makrostrombahn ist die farbkodierte Duplexsonografie (FKDS). Hierbei können neben der Lokalisation von Gefäßengstellen oder Gefäßverschlüssen auch Flussgeschwindigkeiten prä-, intra- und poststenotisch abgeleitet und quantifiziert werden. Allerdings offenbaren sich Limitationen der Methodik insbesondere im Hinblick auf die Untersuchung von Bestandteilen der Mikrostrombahn, welche aus kleinen arteriellen Gefäßen, Arteriolen und Kapillaren besteht.[35]

Die Evaluation der Makrostrombahn ist seit Jahrzehnten ein etablierter Bestandteil der Diagnostik von pAVK-Patienten, während die Untersuchung der Mikrostrombahn in der klinischen Routine eine untergeordnete Rolle spielt.

1.2.3 Mikrozirkulation

Eine verfügbare Methodik zur Evaluation der Mikrostrombahn und mikrovaskulären Funktion ist die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (TcPO₂-Messung). [36] Hierbei wird eine Elektrode auf die Haut aufgesetzt, die durch lokale Erwärmung auf etwa 43-45 °C mit einer induzierten Vasodilatation den Sauerstoffdiffusionsdruck im Gewebe erfasst. Der Sauerstoffpartialdruck an der Hautoberfläche entspricht hierbei dem Kapillardruck. [37] Normwerte von ≥ 50 mmHg deuten auf eine suffiziente Gewebeoxygenierung hin, während Werte ≤ 30 mmHg auf eine eingeschränkte Durchblutung und ein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen hinweisen.[38] Die Limitationen der TcPO₂- Messung bestehen in der Notwendigkeit einer präzisen Positionierung der Elektroden sowie einer konstanten lokalen Erwärmung, die durch eine temperaturbedingte Vasodilatation mit einhergehender erhöhter Perfusion Messfehler verursachen kann.[38] Darüber hinaus ist die Messung ausschließlich an der Elektrodenposition und in nur sehr oberflächlichen Hautschichten (< 1 mm) möglich, sodass eine flächendeckende Erfassung der Gewebeoxygenierung und die Aussagekraft bei tiefen Wunden oder komplexen Durchblutungsstörungen eingeschränkt ist.[39]

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die TcPO₂-Messung als Instrument zur Evaluation der Mikrozirkulation eine prognostische Aussage über die Wundheilung bei Patienten mit schwerer pAVK treffen kann.[40-42] Ebenso wurden mögliche Grenzwerte für die Lokalisation einer Amputationshöhe bei kritischer Ischämie untersucht.[43] Die TcPO₂-Messung scheinen demnach eine hilfreiche Erweiterung der Diagnostik darzustellen, insbesondere bei unzuverlässigen ABI-Werten bei Diabetikern oder Patienten mit CKD.[44]

1.3 Therapie der pAVK

Die Therapie der pAVK ist multimodal und besteht aus drei wesentlichen Säulen: (1) Lebensstilveränderung und Gehtraining, (2) pharmakologische Therapie und (3) interventionelle Therapieansätze.

1.3.1 Lebensstilveränderungen und Gehtraining

In der vorliegenden Literatur finden sich einige Studien, die pleiotrope positive Effekte von Lebensstiländerungen auf die Entwicklung kardiovaskulärer

Erkrankungen belegen.[2] Als wesentliche Veränderungen werden dabei der Rauchstopp, die Ernährungsumstellung mit Gewichtsverlust und eine erhöhte körperliche Aktivität untersucht und spiegeln in Prävention, Krankheitsentwicklung und Rehabilitation maßgebliche Bausteine der konservativen Therapie wider. [45, 46] Insbesondere das regelmäßige Gehtraining stellt eine essenzielle Therapieform in der niedrig bis mittelgradigen pAVK (I-III nach Fontaine) dar.[47, 48] Epidemiologische Erfassungen zeigen, dass die Einschränkung der Gehstrecke von Erkrankten mit einem hohen Leidensdruck und verringerter sozialer Teilhabe einhergeht.[49] Die Reduktion der belastungsabhängigen ischämischen Schmerzen und die Erhöhung der Gehstrecke sind daher äußerst relevant für die Patientenzufriedenheit und die individuell wahrgenommene Krankheitschwere.[50] Das Gehtraining verbessert die Extremitätenperfusion und Gehstrecke durch mehrere Mechanismen und stellt damit einen wesentlichen Bestandteil der multimodalen Therapie bei pAVK dar. [51] Es fördert die Bildung von Kollateralen durch Erhöhung der Scherkräfte (mechanische Reibungskraft, die durch die Strömung des Blutes auf das Endothel wirkt; *Shear-Stress*) und die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO), was die Neoangiogenese stimuliert und die Endothelfunktion verbessert.[52, 53] Gleichzeitig wird die metabolische Effizienz der Muskulatur gesteigert, wodurch die Akkumulation von Metaboliten (zum Beispiel Lactat) und belastungsabhängige Schmerzen reduziert werden.[53, 54] Schließlich führt eine wiederholte Exposition gegenüber Belastung zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle, wodurch die subjektive Schmerzempfindung abnimmt. [55, 56] Somit führt regelmäßiges Gehtraining zu einer signifikanten Erhöhung der Gehstrecke und Reduktion der belastungsabhängigen Ischämiezeit.[57, 58] Es gibt Hinweise, dass optimale Ergebnisse durch regelmäßige professionell supervidierte und konstruierte Trainings erreicht werden können.[59-61]

1.3.2 Pharmakologische Therapie

Die pharmakologische Therapie stellt eine entscheidende Säule in der Behandlung der pAVK dar. Das Ziel ist in erster Linie die Verbesserung der Symptome, die Modifikation von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Prävention von *Major Advanced Cardiac Events* (MACE) und einem Krankheitsprogress.[62, 63] Hierbei spielen Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielsweise Aspirin

und ADP-Rezeptor-Antagonisten (P2Y₁₂-Hemmer), eine wesentliche Rolle zur Reduktion von Morbidität, Mortalität und atherothrombotischen Komplikationen. [64, 65] Des Weiteren gelten Statine inzwischen als Standardtherapie, da diese aufgrund ihrer lipidsenkenden, Plaque-stabilisierenden und anti-inflammatorischen Eigenschaften signifikante protektive Effekte zeigen. [17, 65] Eine lipidsenkende Therapie führt bei Patienten mit pAVK zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von MACE und des generellen kardiovaskulären Risikos auch im Hinblick auf andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die KHK oder zerebrovaskuläre Erkrankungen. [66, 67] Bei Patienten mit manifestierten kardiovaskulären Erkrankungen, zum Beispiel nach einem Myokardinfarkt (MI), konnte eine Lipidsenkung eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (*Cardiovascular Events; CV-Events*) als sekundärpräventiven Effekt auch bei pAVK-Patienten zeigen. [68] Insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit fortgeschrittener pAVK führt eine Statintherapie zur Reduktion des Risikos für Amputationen. [69, 70] Neben Statinen wurden bei pAVK-Patienten auch gute lipidsenkende Effekte durch Fibrate und Proproteinase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK-9)-Inhibitoren, gezeigt. [71, 72]

Ein weiterer Baustein der pharmakologischen Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen ist die antihypertensive Therapie. Hierbei wird durch die *European Society of Hypertension* (ESH) und die *European Society of Cardiology* (ESC) ein Zielblutdruck unter 140/90 mmHg empfohlen, wobei in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes oder mikrovaskulären Erkrankungen geringere diastolische Blutdrücke empfohlen werden. [73] Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine medikamentös herbeigeführte Hypotonie bei pAVK-Patienten mit einem häufigeren Auftreten von MACE assoziiert ist. [74] Die Studienlage (zum Beispiel im Hinblick auf die SPRINT-Studie) legt nahe, dass auch bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine hypotensive Kreislauflage vermieden werden sollte. [75, 76]

Die Auswahl der Antihypertensiva erfolgt oft anhand der Komorbiditäten, wobei sich bei der pAVK sowohl Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (ARB), Angiotensin-*Converting*-Enzym-Inhibitoren (ACEi; ACE-Hemmer) sowie Calciumantagonisten und Betablocker wirksam zeigten. [73, 77, 78] Der Einsatz von Betablockern bei Patienten mit pAVK wird in der Literatur umfangreich diskutiert,

allerdings scheinen keine negativen Auswirkungen einer Betablocker-Therapie auf die Krankheitsentwicklung einer niedrig- oder mittelgradigen pAVK oder das Risiko für Major- und Minoramputationen vorzuliegen.[79, 80] Studien konnten zeigen, dass ACE-Hemmer und Betablocker eine Erhöhung der Gehstrecke bewirken können. [81, 82] Es liegt demnach eine breite Evidenz für die Effektivität der pharmakologischen Therapie vor. Dennoch bleibt die pAVK oft unzureichend behandelt, sodass die Dringlichkeit für ein ausgeprägteres Bewusstsein und die rechtzeitige Einführung einer angemessenen pharmakologischen Therapie betont wird.[63, 64]

1.3.3 Interventionelle Therapieansätze

Als letzte wesentliche Säule der Behandlungsansätze einer pAVK etablierten sich interventionelle Ansätze wie die endovaskuläre Therapie (EVT) und traditionelle gefäßchirurgische Methoden, wobei die minimalinvasive EVT in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewann.[83]

Die EVT in Form einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) ist ein minimalinvasives, kathetergestütztes Verfahren und findet insbesondere Anwendung bei kurzstreckigen Gefäßstenosen, die mit oder ohne Stentimplantation therapiert werden. Offen chirurgische Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise die Überbrückung von Gefäßstenosen oder -verschlüssen mittels eines *Bypasses*, werden bei mehrsegmentalen Verschlüssen, sowie in kleineren und distalen Gefäßen bevorzugt. [84] Im Rahmen der EVT von Arterien der unteren Extremitäten zeigen *Drug-Eluting-Stents* (DES) Vorteile durch eine geringere Verschlusswahrscheinlichkeit.[85] Die Lokalisation einer Gefäßstenose oder eines Gefäßverschlusses spielt für die Wahl der Therapiemodalität eine wesentliche Rolle. Für femoro-popliteale Gefäßläsionen mit einer Ausdehnung unter 25 cm oder vieler Komorbiditäten empfiehlt die ESC-Leitlinie eher ein Vorgehen mittels EVT, wohingegen aorto-iliacale Läsionen nur bei kurzstreckigen Veränderungen oder hohem Operationsrisiko durch Patientenfaktoren mittels einer EVT behandelt werden sollten.[1, 83] Patienten mit kurzstreckigen Gefäßstenosen profitieren von einer EVT durch die geringe Invasivität, zügige Erholung und zeitnahe Mobilisation mit Gehtraining. [86]

Chirurgische Methoden hingegen haben besonders bei komplexen, mehrsegmentalen Gefäßveränderungen einen hohen Stellenwert.[87] Die klassische

Gefäßchirurgie sowie Hybridverfahren, welche eine Kombination aus einer gefäßchirurgischen und einer endovaskulären Therapie darstellen, können insbesondere Symptome wie die CI lindern und bei schwerer pAVK Amputationen verhindern.[88] In Bezug auf die Lokalisation stellen isolierte krurale Gefäßläsionen eine große Herausforderung dar. Eine interventionelle Therapie erscheint dabei oft erschwert, sodass die Optimierung der pharmakotherapeutischen Ansätze und des Gehtrainings eine entscheidende Rolle spielt. [2] Die weltweite Verfügbarkeit und Etablierung der minimalinvasiven EVT hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und ist im Vergleich zu traditionellen chirurgischen Methoden besonders bei Patienten mit einem hohen komorbiden Risiko mit einer geringeren innerklinischen Gesamtmortalität assoziiert.[89]

1.4 Komplikationen der pAVK IV

Komplikationen der pAVK treten insbesondere bei simultan vorliegenden Komorbiditäten (Diabetes mellitus, CKD) auf. Häufige assoziierte Komplikationen sind u. a. Ulzerationen (Stadium IV nach Fontaine) und Amputationen in Folge von Nekrose und Infektion der Extremität [90].

1.4.1 Klinische Bedeutung der CLTI

Die schwerste klinische Manifestation der pAVK ist die chronische kritische Extremitätenischämie (Chronisch bedrohliche Extremitätenischämie; *Chronic Limb-threatening Ischemia*; CLTI). Hierbei handelt es sich um eine kritische Verlaufsform der pAVK mit ausgeprägter Veränderung der Mikrostrombahn und erhöhtem Risiko für Amputationen oder ischämische Ulzerationen. [1, 91] Die CLTI ist definiert als Manifestation einer pAVK in Kombination mit Ruheschmerz, Gangrän oder einer Ulzeration an der unteren Extremität >2 Wochen Dauer. Eine CLTI kann auch ohne den Nachweis einer höhergradigen Veränderung der Makrostrombahn, zum Beispiel in Form eines pathologisch erniedrigten ABI oder duplexsonografisch visualisierbarer Gefäßveränderungen, vorliegen.[92] Verschiedene Studien geben Hinweise darauf, dass pathologische Veränderungen der Mikrostrombahn als vaskuläre Systemerkrankung zu verstehen sind, die mit verschiedenen klinischen Manifestationen wie einer Niereninsuffizienz, zerebrovaskulären Erkrankungen oder einer KHK assoziiert sind.[25, 92] Es besteht

besonders in Bezug auf die pathologischen mikrovaskulären Veränderungen eine starke Assoziation zum Diabetes mellitus. [93]

In Bezug auf die Risikostratifizierung von Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen stellt die CLTI einen Marker für die generelle Ausprägung einer schweren Atherosklerose dar und ist assoziiert mit einem dreifach erhöhten Risiko für MACE.[94] Die CLTI ist mit einer hohen Mortalität, einem erhöhten Risiko für Amputationen und einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität assoziiert.[95]

Die Rolle der Veränderung der Mikrostrombahn und der Störung der Mikrozirkulation bei der Entwicklung einer CLTI und insbesondere im Hinblick auf die Auswirkung auf die Wundheilung von Ulzerationen ist Gegenstand aktueller Forschung. [96] Das Risiko der Entwicklung einer CLTI bei Patienten mit einer pAVK beträgt innerhalb von fünf Jahren ungefähr 20 %. [97]

Klassische Therapieansätze wie regelmäßiges Gehtraining zeigen bei Komplikationen der pAVK mit Ulzerationen und/oder dem Vorliegen einer CLTI primär keine signifikanten Therapieeffekte.[98] Die Durchführung von Gehtrainings kann in einigen Fällen nach erfolgreicher therapeutischer Revaskularisierung zu einem Therapieerfolg bei dieser Patientengruppe führen. [99] Die Therapienotwendigkeit von Patienten mit einer CLTI mittels einer Revaskularisierung ist grundsätzlich als dringend einzuschätzen.

1.4.2 Risiko und Auswirkungen von Minor- und Majoramputationen

Im Rahmen einer fortgeschrittenen pAVK können Komplikationen wie kritische Extremitätenischämie und Wundinfektionen als ultima ratio eine Amputation zur Folge haben.[100] Im Rahmen der medizinischen Terminologie wird bei Amputationen zwischen Major- und Minoramputation differenziert. Eine Majoramputation beschreibt den Verlust einer Extremität oberhalb des Sprunggelenks, somit auf Unterschenkel- oder Oberschenkelebene. Hierzu zählen die Oberschenkelamputation (transfemorale), die Unterschenkelamputation (transtibiale) oder die Knieexartikulation. Diese Eingriffe gehen in der Regel mit einer signifikanten funktionellen Einschränkung und mit einem deutlichen Abfall der individuellen Lebensqualität und sozialen Teilhabe einher.[101]

Im Gegensatz dazu umfasst eine Minoramputation nur Abschnitte unterhalb des Sprunggelenks. Beispiele hierfür sind Zehenamputationen, Mittelfuß- oder

Vorfußamputationen. Diese Eingriffe zielen in der Regel auf den Erhalt der Funktionalität und Mobilität ab. Minoramputationen werden in der Regel als Präventivmaßnahme gegen eine Majoramputation eingesetzt.

Im Patientenkollektiv mit fortgeschrittener pAVK und schwerwiegenden Komplikationen (Infektionen, Nekrosen oder irreversibler kritischer Extremitätenischämie) sind Majoramputationen häufiger als therapeutische Intervention indiziert.[102] Allerdings ist bei diesem Kollektiv eine verringerte Überlebensrate sowie eine hohe Rate an kontralateralen Amputationen zu beobachten, sodass eine Majoramputation auch als negativer Prädiktor für das individuelle *Outcome* einzuschätzen ist.[103] Insbesondere im Hinblick auf ältere Patienten mit pAVK, die sich einer Majoramputation der unteren Extremität unterziehen, ist eine erhöhte Mortalität zu verzeichnen.[104]

Hierbei weist das Vorliegen einer CLTI vor allem bei komorbidem Auftreten eines Diabetes mellitus als wesentliche Determinante für mikrovaskuläre Einschränkungen ein signifikant erhöhtes Risiko für Majoramputationen auf.[105, 106] Insbesondere die Evidenz von Beckmann et al. (2019) konnte die Rolle einer pathologischen Veränderung der Mikrozirkulation, unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, für das Amputationsrisiko und die Progression einer pAVK zeigen.[107] Eine alleinige pAVK führte in dieser Studie zu einem 13,9-fach erhöhten Risiko für eine Amputation (95 %- Konfidenzintervall (KI), 11,3–17,1) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne pAVK oder mikrovaskuläre Erkrankung. Die Kombination beider Erkrankungen war mit einem 22,7-fach erhöhten Amputationsrisiko verbunden (95 % KI, 18,3–28,1).[107] Daraus gehen Hinweise auf die zentrale Rolle des komorbiden Vorliegens eines Diabetes mellitus und den damit einhergehenden Stellenwert einer pathologischen Veränderung der Mikrostrombahn und Mikrozirkulation hervor. Somit konnten synergistischen Effekte für sowohl Amputationen als auch das generelle *Outcome* einer fortgeschrittenen pAVK mit CLTI beobachtet werden.[93, 108] Allerdings stellt das Management von Patienten mit CLTI und Diabetes mellitus im Hinblick auf die Identifikation von Risikopatienten, die Bewertung von Risikofaktoren und prognostischen Hinweisen eine große Herausforderung dar. [109]

Ein wesentliches Ziel der nationalen und internationalen Fachgesellschaften in der Diagnostik und Therapie der fortgeschrittenen pAVK stellt zurzeit und in

Zukunft die Abwendung von Majoramputationen durch Früherkennung und therapeutische Intervention von Hochrisikopatienten für eine CLTI dar.[106] Des Weiteren resultieren aus der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener pAVK und Diabetes mellitus erhebliche gesundheitsökonomische Aufwendungen für das Gesundheitssystem. [108] Eine frühzeitige Revaskularisation bei CLTI kann sowohl klinische als auch ökonomische Vorteile bieten und im Vergleich zu herkömmlichen Behandlungsansätzen zu signifikanten sozioökonomischen Kosteneinsparungen führen.[110] Insbesondere die Vermeidung von Majoramputationen durch frühe Identifikation und Behandlung von Risikopatienten mit CLTI führt zu erheblichen Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem.[111]

Um die gravierenden Auswirkungen von Majoramputationen bei älteren Patienten zu vermeiden, zeigen therapeutische Maßnahmen wie Minoramputationen und palliative Wundversorgung, als weniger invasive Alternative zur Majoramputation, einen vielversprechenden Ansatz.[112]

1.5 Evaluation der Mikrozirkulation bei CLTI

Die Mikrostrombahn umfasst die kleinsten Blutgefäße des Körpers und verbindet funktionell und anatomisch die arterielle mit der venösen Seite des Kreislaufs. Diese besteht aus den zuführenden präkapillären Arteriolen, den Kapillaren und postkapillären Venolen mit einem Durchmesser von unter 150 µm. Hierbei sind besonders die Kapillaren von entscheidender Bedeutung, da hier der physiologische Austausch von Nährstoffen, Flüssigkeit und Blutgasen stattfindet. Daher stellt das Kapillarnetz im Gefäßsystem die Schnittstelle zur Stoffwechselebene dar, während große venöse und arterielle Gefäße als Leitungsbahnen für den Blutstrom dienen.

1.5.1 Störung der Mikrostrombahn und Mikrozirkulation

Störungen der Mikrozirkulation gehen mit weitreichenden Folgen für den zellulären Stoffwechsel einher. Hierzu zählt u. a. ein verringerter Gasaustausch mit unzureichender Oxygenierung des Gewebes. Darüber hinaus wird auch der Abtransport von Kohlenstoffdioxid (CO₂) und anderen Stoffwechselmetaboliten eingeschränkt. Im Falle einer Dysfunktion der Mikrostrombahn ist die Versorgung der Zellen mit essenziellen Nährstoffen und Metaboliten unzureichend.

Wesentliche signifikante Risikofaktoren für eine gestörte Mikrozirkulation sind Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Hyperglykämie bzw. Diabetes mellitus, Übergewicht und Rauchen. Das Alter spielt als prädisponierender Faktor ebenfalls eine wesentliche Rolle.

1.5.2 Beurteilung der Mikrozirkulation bei kardiovaskulären Erkrankungen

Die Evaluation der Mikrostrombahn und Mikrozirkulation bei kardiovaskulären Erkrankungen ist seit einigen Jahren bereits Gegenstand der kardiovaskulären Forschung. So scheint die Beurteilung der Kreislauffunktionen von Patienten mit schweren intensivmedizinischen Krankheitsbildern (z. B. kardiogenem Schock oder Sepsis) mittels makrovaskulärer Parameter unzureichend zu sein. [113] Zur genaueren Einschätzung wurden Störungen der Mikrozirkulation im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung mittels verschiedener Techniken evaluiert. Dabei wurden u. a. die Messung der Gefäßdichte im Gewebe und der Kapillarperfusion untersucht.[114]

Studien im intensivmedizinischen Rahmen zählten u. a. die orthogonale Polarisations-spektroskopie (OPS) und die *Sidestream-Dark-Field* (SDF)-Bildgebung, die auf Prinzipien der intravitalen Mikroskopie basieren, zu den wichtigsten Verfahren.[115] Die intravitale Mikroskopie ermöglicht eine direkte Visualisierung einzelner Mikrogefäße, sodass Rückschlüsse auf die Struktur und Funktion der Mikrostrombahn möglich sind. Mittels Laser-Doppler-Flussmessung können Erythrozytenbewegungen in besonders kleinen Gefäßabschnitten quantifiziert werden.[116] Als mögliche Zielstruktur zur Beurteilung der mikrovaskulären Funktion wurde die sublinguale Mikrozirkulation mehrfach untersucht, wobei sich an dieser Lokalisation Hinweise auf eine besonders hohe Aussagekraft zur Funktion der Mikrostrombahn ergaben. [117-119]

Insbesondere im Hinblick auf die CLTI spielt die Mikrozirkulation eine fundamentale Rolle. Die hierbei in der klinischen Routine eingesetzten Methoden weisen jedoch eine unzureichende Aussagekraft auf. Die Perfusion der Haut, der TBI und der $TcPO_2$ sind bessere Prädiktoren für die Wundheilung bei Patienten mit diabetischen Fußulzera als der ABI. [120] Besonders der $TcPO_2$ und die periphere Pulsoszillographie haben sich in der Beurteilung der vaskulären Funktion und Evaluation der Wundheilung nach EVT bei Patienten mit Mediasklerose und widersprüchlichem ABI als hilfreich erwiesen. [41, 121]

Eindeutige Surrogatparameter der Mikrozirkulation gehen aus der Studienlage nicht hervor. Techniken zur Beurteilung der Mikrozirkulation scheinen aufgrund der schwierigen Anwendbarkeit und des Fehlens einheitlich definierter Zielstrukturen noch nicht für den regelmäßigen klinischen Einsatz geeignet zu sein. [122]

Da bislang keine standardisierte Methode zur klinischen Evaluation der Mikrozirkulation existiert und die o. g. Methoden teilweise sehr aufwändig sind, werden zunehmend nicht-invasive bildgebende Verfahren untersucht. Eine vielversprechende Methode ist die Nahinfrarotspektroskopie (*Near Infrared Spectroscopy*; NIRS). NIRS erwies sich als praktikable und nicht invasive Methode zur Beurteilung der Mikrozirkulation in arteriellen Stümpfen von Prothesenträgern nach Amputationen, wobei Vorteile bezüglich der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit im Vergleich zur $TcPO_2$ festgestellt werden konnten.[123]

Des Weiteren konnten Untersuchungen von kritisch erkrankten Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung zeigen, dass Störungen der Mikrozirkulation mittels NIRS im Rahmen einer Katecholamintherapie gemessen werden konnten, obwohl makrovaskuläre Kreislaufparameter im Normbereich waren.[124] Weitere Beobachtungen stützen den Nutzen von NIRS zur Evaluation der mikrovaskulären Funktion. Eine Metaanalyse von Butler et al. (2017) gab Hinweise darauf, dass konventionelle makrovaskuläre Parameter die Kreislagsituation bei kritisch erkrankten Patienten unzureichend beurteilen, wohingegen der Einsatz von NIRS bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen nützliche Erkenntnisse über die Mikrozirkulation erbrachte.[125] Weitere Studien untersuchten den Einfluss der Gewebeoxygenierung, gemessen mittels NIRS, auf die Mortalität im intensivmedizinischen Aufenthalt und beschrieben die Methode als hilfreiche Ergänzung des fachbezogenen diagnostischen Spektrums. [126]

Die Einsatzmöglichkeiten, die klinische Relevanz und die Limitationen der Methode sind noch nicht weitreichend untersucht. Die Erfahrungen mit der Aussagekraft und Bedeutung von NIRS im Hinblick auf Patienten mit CLTI scheinen in der vorhandenen Literatur gering auszufallen. In den Empfehlungen und Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften spielt NIRS eine untergeordnete Rolle und findet im klinischen Alltag zurzeit (2025) nur in geringem Umfang Anwendung.

1.6 Ziele der Arbeit

Das Patientenkollektiv mit pAVK im Stadium IV nach Fontaine konfrontiert die medizinische und pflegerische Versorgung in Deutschland (Stand 2025) mit beträchtlichen Herausforderungen. Die fortgeschrittene pAVK verläuft oftmals progressiv mit Komplikationen (Wundinfektionen, Ulzerationen) und CLTI mit erhöhtem Risiko für Amputationen sowie erhöhter kardiovaskulärer Mortalität.

Eine Progression der Erkrankung geht mit erheblichen gesundheitsökonomischen Aufwendungen für das Gesundheitssystem einher und führt oft zur Einschränkung der Lebensqualität und sozialen Teilhabe.

In der klinischen Routine stellt das Management von Patienten mit CLTI hinsichtlich der Diagnostik und therapeutischen Intervention aufgrund von unzureichenden Methoden zur Evaluation der mikrovaskulären Funktion eine große Herausforderung dar. Es ergeben sich daher folgende Fragestellungen:

- a) Welchen Stellenwert hat die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) in der Analyse und Evaluation der Wundheilung und mikrovaskulären Funktion von komplexen ischämischen Läsionen?
- b) Welche Effekte einer Intervention durch PTA können bei Patienten mit pAVK IV auf die Wundheilung, periphere Gewebesättigung und mikrovaskuläre Funktion beobachtet werden?

2 Material und Methoden

Unter Verwendung des prospektiv geführten Düsseldorf-PTA-Registers (klinische Studienregistrierung mit der Kennung: NCT02728479) analysierten wir die Ergebnisse von insgesamt 43 CLTI-Patienten. Hierbei wurde die Studie gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und vom Ethikkomitee der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studiennummer: 5914R, Registrierungs-ID: 2017034195). Nach ausführlicher persönlicher Aufklärung wurde von allen Teilnehmern dieser Studie das Einverständnis eingeholt.

2.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv setzt sich zusammen aus Patienten der angiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf, die im angiologischen Screening an einer pAVK im Stadium IV nach Fontaine leiden. Hierbei wurden zwei Gruppen gebildet: (1) EVT-Gruppe und (2) Kontrollgruppe.

Insgesamt umfasste die EVT-Gruppe (Interventionsgruppe) 27 Patienten. Die Kontrollgruppe von insgesamt 16 Patienten wurde ausschließlich mit optimaler medikamentöser Therapie und Wundversorgung behandelt. Die Entscheidung zwischen EVT und konservativer Behandlung wurde individuell getroffen, wobei in den meisten Fällen die Zuteilung zur konservativen Gruppe auf Basis der individuellen Patientenpräferenz erfolgte, wenn bereits zum Zeitpunkt der Vorstellung eine EVT abgelehnt wurde. In den übrigen Fällen wurde die Indikation zur EVT durch den behandelnden Facharzt für Innere Medizin und Angiologie gestellt. Hierbei sind in erster Linie die individuellen Patientenfaktoren als Entscheidungsgrundlage herangezogen worden. Die diagnostische und therapeutische Betreuung aller Patienten erfolgte monozentrisch in der Abteilung für Angiologie der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (Direktor: Prof. Dr. med. Malte Kelm) des Universitätsklinikums Düsseldorf. Für die Teilnahme von erwachsenen Probanden an der Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt: pAVK im Stadium IV nach Fontaine, das Vorhandensein einer peripheren arteriellen Wunde und die Zustimmung zur Teilnahme.

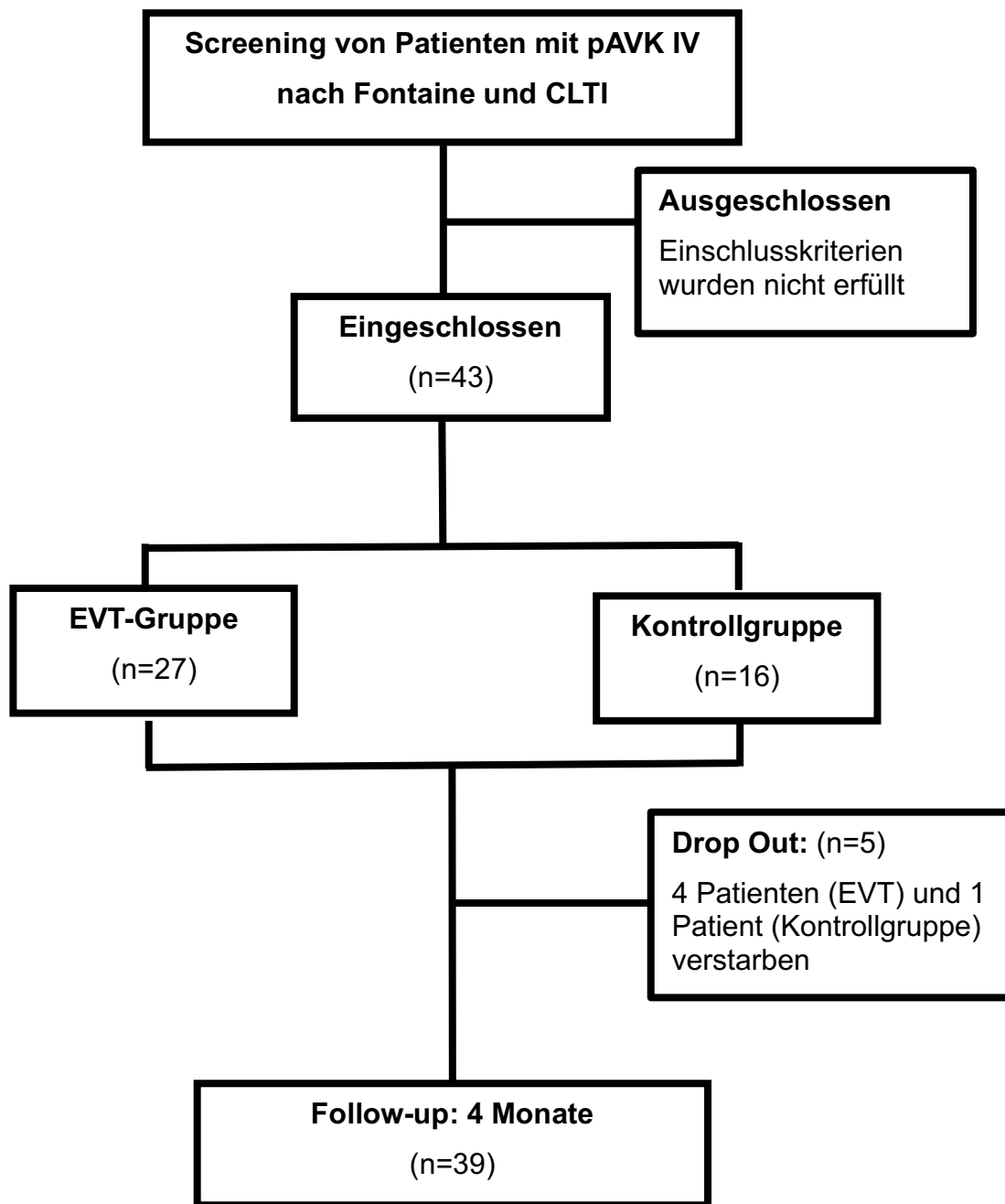


Abbildung 1: Probandeneinschluss

EVT = Endovaskuläre Therapie, CLTI = Chronic Limb-threatening Ischemia, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; Drop Out = Ausschluss

2.2 Studiendesign

In dieser klinisch prospektiven Studie wurden die Probanden zwei Gruppen zugeordnet. Die Probanden der EVT-Gruppe wurden einer interventionellen Revaskularisation sowie einer optimalen Wundversorgung unterzogen. Währenddessen erhielt die Kontrollgruppe eine optimale medikamentöse Therapie und Wundversorgung. Die Untersuchung der Patienten erfolgte in standardisierten Zeitintervallen. Die vaskuläre Beurteilung mittels verschiedener Methoden erfolgte zu Studienbeginn (Baseline; Pre) und nach vier Monaten. In der EVT-Gruppe wurde eine zusätzliche Untersuchung am Tag nach der Intervention durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden in den Räumlichkeiten der angiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.

Das Untersuchungsspektrum umfasste in beiden Gruppen Methoden zur Erfassung von mikro- und makrovaskulären Parametern. Hierbei wurden in beiden Gruppen die Vitalparameter erhoben. In der EVT-Gruppe erfolgte vor und am Tag nach der EVT die Bestimmung des ABI. Darüber hinaus wurde der ABI nach den ESC-Leitlinien ebenfalls vier Monate später in der *Follow-up*-Untersuchung erfasst. Zu denselben Zeitpunkten wurden in der EVT-Gruppe auch die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)-Aufnahmen und die Bestimmung des Wunde-, Ischämie- und Fußinfektions-Score (WIFI) durchgeführt. Aus den erfassten Nativbildern wurde ebenfalls die Wundgröße zu Studienbeginn und im Rahmen des *Follow-ups* in Quadratmillimetern (mm²) bestimmt.

Tabelle 3: Untersuchungsverfahren in der EVT-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten

Methoden	Prä (vor EVT)	EVT	Post (+ 1 Tag)	Follow-up (+ 4 Monate)
ABI	x		x	x
NIRS	x		x	x
Wundgröße	x			x
WIFI	x			x

Die Tabelle zeigt die durchgeführten Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten in der EVT-Gruppe. (EVT = Endovaskuläre Therapie, NIRS = Near Infrared Spectroscopy, ABI = Knöchel-Arm-Index, WIFI = Wunde, Ischämie und Infektions-Score).

Probanden der Kontrollgruppe wurden sowohl bei Einschluss in die Studie als auch nach vier Monaten mit allen genannten Methoden untersucht. Eine Zwischenuntersuchung der Kontrollgruppe fand nicht statt.

Tabelle 4: Untersuchungsverfahren in der Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten

Methoden	Bei Einschluss	Follow-up (+ 4 Monate)
ABI	x	x
NIRS	x	x
Wundgröße	x	x
Wifl	x	x

Die Tabelle zeigt die durchgeführten Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten in der EVT-Gruppe. (EVT = Endovaskuläre Therapie, NIRS = Near Infrared Spectroscopy, ABI = Knöchel-Arm-Index, Wifl = Wunde, Ischämie und Infektions-Score).

2.3 Methoden

2.3.1 Nahinfrarotspektroskopie

Zur Evaluation der Mikrostrombahn und Mikrozirkulation wurde eine Infrarotthermographie der unteren Extremität mittels naher Infrarotspektroskopie (*Near Infrared Spectroscopy*; *NIRS*) durchgeführt. NIRS stellt eine nicht-invasive Untersuchungstechnik zur Untersuchung der peripheren Gewebesättigung (StO_2) dar [127]. Im Rahmen dieser Untersuchungstechnik wird die Oxygenierung des Hämoglobins und Myoglobins im Gewebe untersucht.[128] Die Infrarotstrahlen haben eine durchschnittliche Wellenlänge von ungefähr 880 nm und liegen damit außerhalb des sichtbaren Spektrums. Nahe Infrarotstrahlung kann bis zu 5 mm tief in das Gewebe eindringen und erreicht somit subdermale Bereiche. Im Vergleich dazu erreicht blaues Licht (Ultraviolett, Wellenlänge ungefähr 450 nm) in der Regel nur eine Eindringtiefe von unter 1 mm, während rotes Licht (Wellenlänge ungefähr 640 nm) nur geringfügig bis ins subkutane Gewebe reicht. Zur sicheren Darstellung der subkutanen Gewebesättigung eignen sich nahe Infrarotstrahlen dementsprechend am ehesten. Hämoglobin absorbiert Licht im Spektrum bei ungefähr 800 nm. Desoxygeniertes Hämoglobin absorbiert besonders selektiv Licht mit einer Wellenlänge von ungefähr 760 nm. Der Unterschied

zwischen beiden selektiven Absorptionsmaxima bildet einen Quotienten, aus dem das Verhältnis von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin errechnet werden kann [129]. Hierdurch können Gewebe- und Hämoglobinsättigung in Abhängigkeit von der Perfusion Aufschluss über die mikrovaskuläre Funktion geben. Es besteht nur in sehr geringem Ausmaß Einfluss durch das Vorliegen von Myoglobin oder dem venösen Blutabfluss der Epidermis und oberflächlichen Dermis. [130]

Mittels multispektraler Oxygenierungsmessungen werden Aufnahmen eines zweidimensionalen und farbkodierten Bildes erzeugt. So können Aussagen über die Mikrozirkulation im Kapillarstromgebiet der unteren Extremität getroffen werden. Hierbei ist die NIRS-Messung in der Lage, vollständig kontaktlos, kontinuierlich oder auch simultan Rückschlüsse auf die Gewebepерfusion zuzulassen, ohne gleichzeitig relevante Unterbrechungen anderer diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen zu verursachen. Somit weist die Technik deutliche Vorteile im Hinblick auf ihre Verwendung im klinischen Alltag auf. Einerseits gelingt die Durchführung von StO_2 -Messungen in Bereichen, die für herkömmliche Methoden (TcPO_2 , TBI) nicht zugänglich sind, andererseits könnten Aufnahmen sogar während diagnostischer oder therapeutischer Interventionen erfolgen.[131]

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde eine portable NIRS-Kamera (SnapshotNIR®, Kent Imaging Inc., Canada) verwendet. Dabei handelt es sich spezifisch um ein Gerät, das über Infrarotsender und -empfänger verfügt. Die ausgesendeten nahen Infrarotstrahlen entstammen einem *Array* aus LED-Lampen und können durch einen Laser präzise auf das Zielareal projiziert werden. Der Empfänger misst den Anteil des reflektierten Infrarotlichts und ermittelt daraus die vorhandene StO_2 .

NIRS spiegelt eine neue diagnostische Methode zur Quantifizierung der mikrovaskulären Funktion wider und findet zunehmend Verwendung in der klinischen Forschung und Routine. Im klinischen Alltag wurde im Bereich der Versorgung chronischer Wunden bereits eine Validierung der StO_2 mit der TcPO_2 vorgenommen.[132] Hierbei zeigt sich auch bei Patienten mit Hautläsionen und

pathologischen Wundheilungsstörungen eine deutliche Korrelation der beiden Messgrößen. [133]

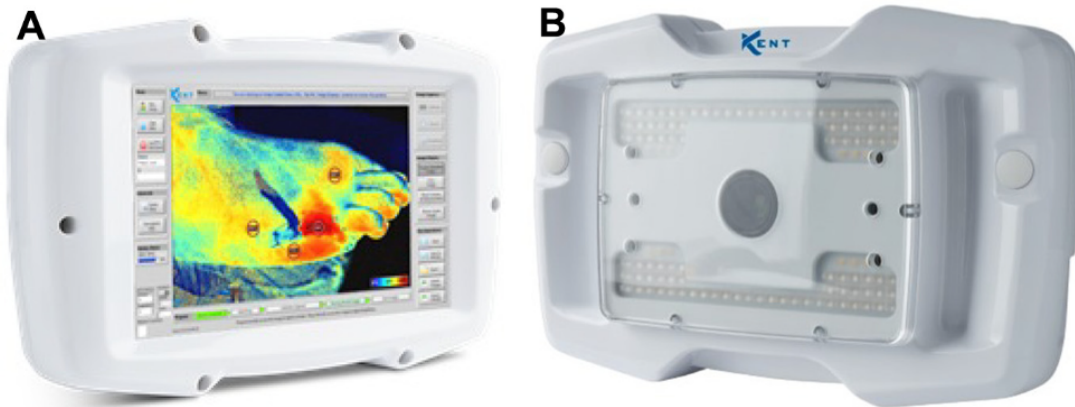


Abbildung 2: Abbildung der in dieser Studie verwendeten NIRS-Kamera

A = Vorderseite mit Farbdisplay, B = Rückseite mit Kameralinse, Sensoren und Laser (Snapshot-NIR®, Kent Imaging Inc, Canada)

Praktische Durchführung

Ziel der standardisierten Vorgehensweise war es, den Einfluss von Störfaktoren auf die Untersuchungsergebnisse zu reduzieren. Dazu wurde eine Reihe von Maßnahmen durchgeführt, die zu einem standardisierten Ablauf beitrugen. Hierbei wurde eine Ruhezeit von ungefähr 10 Minuten im Liegen strikt eingehalten, um einerseits ähnliche Kreislaufverhältnisse zu erzeugen, andererseits Anpassungen der Hauttemperatur an die Umgebungstemperatur zu gewährleisten. In der vorliegenden Untersuchung wurde berücksichtigt, dass die Probanden unmittelbar vor der Untersuchung kein Nikotin konsumiert hatten, ebenso wenig Koffein oder andere Substanzen mit perfusionsbeeinflussender Wirkung. Im Vorfeld der Untersuchung wurde die Kamera mit Hilfe einer vom Hersteller normierten Platte kalibriert. Hierfür wurde die Kamera über der Platte ausgerichtet. Die integrierten Positionsanzeiger der Kamera erfassen in Form von roten Lichtpunkten das Zentrum der Platte. Weitere Lichter markieren die äußeren Ränder des Untersuchungsbereichs, während zwei Laser die Mitte der Aufnahme visualisieren. Durch ein deckungsgleiches Zuführen der Ziellaser mit Überschneidung in der Mitte wird die korrekte Distanz zur Platte erreicht, somit erfolgt die

Kalibrierung. Eine gute Bildschärfe wurde mittels dieses Mechanismus bei den Messungen mit einem Abstand von ungefähr 40 cm realisiert.

Die Untersuchungen wurden bei Raumtemperatur in Rückenlage in einem ruhigen, klimatisierten Raum mit einer Temperatur von 20 °C durchgeführt, um Schwankungen der Hauttemperatur zu vermeiden. Darüber hinaus wurden strahlende Wärmequellen in der unmittelbaren Patientenumgebung vermieden. Bei hohen Umgebungstemperaturen ist von einer Zunahme der peripheren Durchblutung durch Vasodilatation auszugehen, während bei niedrigen Temperaturen eher eine Abnahme der peripheren Durchblutung durch Vasokonstriktion zu erwarten ist. Um ähnliche Lichtverhältnisse bei den Messungen mit Infrarotlicht zu erhalten, wurden alle Fenster des Untersuchungsraumes verdunkelt. Direkte Sonneneinstrahlung kann mit Infrarotlicht interferieren und die Standardisierung der Messungen beeinflussen. Die Kamera kann zu diesem Zweck die Umgebungslichtverhältnisse mittels eines Sensors erfassen und bei zu hoher oder zu niedriger Helligkeit eine Warnmeldung anzeigen. Dieser Mechanismus trug ebenfalls zur Standardisierung der Infrarotmessung ohne Beeinflussung durch verschiedene Lichtverhältnisse während der Untersuchungen bei.

Die Probandenlagerung erfolgte ausschließlich in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege. Hosen oder Kompressionsstrümpfe wurden vollständig entfernt, um mögliche Kompressionen des Gewebes und Reduktion der Perfusion durch ein Abschnüren auszuschließen. Nach erfolgter Kalibrierung erfolgte die Ausrichtung der Kamera auf die Füße der Probanden. Grundsätzlich wurden mittels eines standardisierten Ablaufs Aufnahmen von beiden Füßen mit Fokus auf die Zehen und insbesondere das Nagelbett angefertigt. Daraufhin erfolgte die Erfassung eines Ulcus oder mehrerer Ulzerationen, wobei der Abstand ausschließlich anhand der kalibrierten Laser zur optimalen Darstellungsqualität gewählt wurde.



Abbildung 3: Native Aufnahme eines Ulcus bei pAVK IV am lateralen Digitus I links

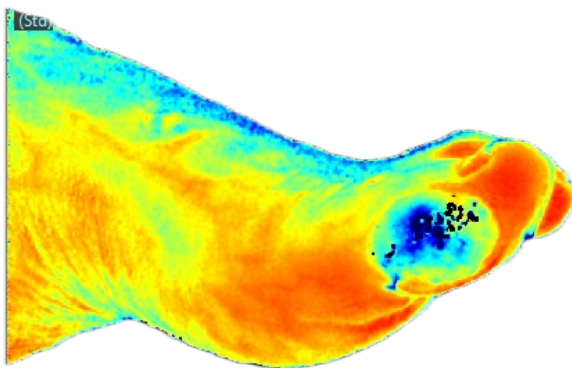


Abbildung 4: Nahe Infrarotaufnahme eines Ulcus bei pAVK IV am lateralen Digitus I links

Insgesamt entstand neben der Infrarotdarstellung immer auch eine native Farbdarstellung des abgebildeten Bereichs. Grobe Verunreinigungen von Ulzerationen wurden entfernt, wobei kein chirurgisches Wunddebridement durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden ebenfalls Aufnahmen beider Hände zur individuellen Einordnung und Korrelation der StO₂-Werte mit einer gesunden Extremität angefertigt.

Auswertung mittels StO_2 -Maps

Die Infrarotdarstellung wurde unmittelbar auf der Kamera in Echtzeit dargestellt. Daraufhin erfolgte die Auswertung der StO_2 -Maps (StO_2 -Karten) durch die Festlegung und Markierung des zu analysierenden Areal.

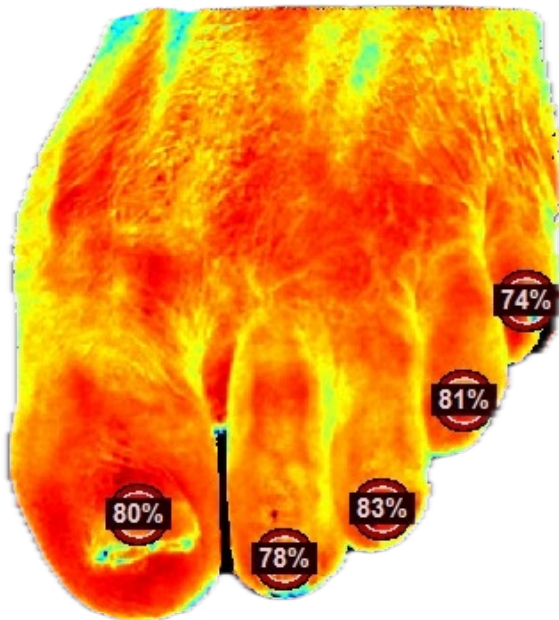


Abbildung 5: Infrarotaufnahme eines linken Fußes mit Einblendung der StO_2 -Maps (StO_2 -Karten) und der oberflächlichen Gewebeeoxxygenierung in Prozent (%)

Zur umfassenden Evaluation der Gewebesauerstoffsättigung (StO_2) wurden mehrere Messregionen systematisch untersucht. Diese umfassten unter anderem (1) die Wunde und (2) das Wundareal, welches den Bereich unmittelbar an den Wundrändern beschreibt. Die Anzahl der Messpunkte innerhalb dieser Regionen variierte je nach Wund- bzw. Wundarealgröße zwischen einer und 24 Einzelmessungen. Aus den erhobenen Einzelwerten wurde anschließend der arithmetische Mittelwert berechnet. Um eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den Messzeitpunkten sicherzustellen, erfolgten an individuellen Probanden zu späteren Untersuchungszeitpunkten Messungen an den identischen Lokalisationen und mit derselben Anzahl an Messpunkten. Zusätzlich wurde die StO_2 in den (3) Zehen beider Füße bestimmt. Hierbei erfolgte die Messung standardisiert im Bereich des Nagelfalzes, also der schmalen Spalte zwischen Nagelwall und

Nagelbett. Diese Lokalisation wurde aufgrund der dort vorliegenden hohen kapillären Gefäßdichte ausgewählt. Diese besondere Gefäßanatomie wurde bereits in früheren Studien zur Kapillarmikroskopie beschrieben.[134, 135]

Darüber hinaus wurde die StO_2 zu Vergleichszwecken auch an der (4) Ferse sowie an der Nagelfalz der (5) Finger gemessen. Diese zusätzliche Erhebung diente dazu, die Gewebesättigung des Fußes mit jener der Hand in verschiedenen Untersuchungsphasen zu korrelieren. Dadurch sollte eine umfassendere Einordnung der Baseline-Werte ermöglicht werden.

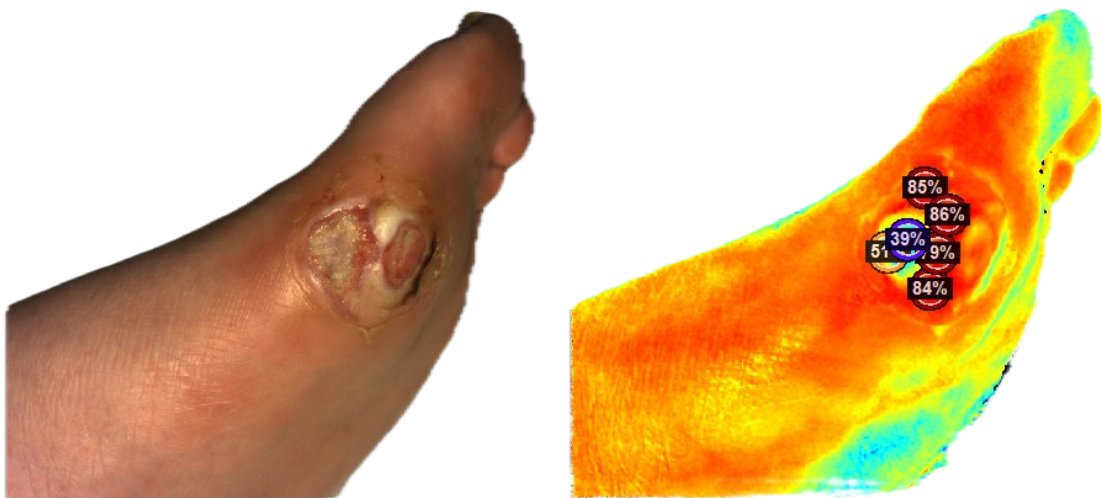


Abbildung 6: Nativaufnahme und NIRS-Aufnahme mit Messungen

Nativaufnahme (links) und Infrarotaufnahme (rechts) eines Ulcus des linken Fußes mit Einblendung der StO_2 -Maps (StO_2 -Karten) und oberflächlicher Gewebeoxygenierung in Prozent (%)

Eine konkurrierende Methode zur NIRS im Rahmen der Beurteilung der Mikrozirkulation ist die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (TcPO_2). Dabei wird eine Elektrode auf die Haut appliziert, die durch lokale Erwärmung eine Vasodilatation induziert, wodurch der Sauerstoffdiffusionsdruck im Gewebe erfasst werden kann. Sauerstoffpartialdruckwerte von ≤ 30 mmHg weisen dabei auf eine stark eingeschränkte Durchblutung und ein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen hin. Die TcPO_2 -Messung weist jedoch auch einige Limitationen auf. Die Methode erfordert eine exakte Positionierung der Elektroden und eine konstante Erwärmung der Haut, was zu temperaturbedingter Vasodilatation und einer dadurch erhöhten Perfusion führen kann. Dies kann potenziell zu Messfehlern führen. Zudem beschränkt sich die Messung auf den Bereich direkt unter der

Elektrode und auf oberflächliche Hautschichten von weniger als 1 mm Tiefe, was die Aussagekraft bei tiefen Wunden und komplexen Durchblutungsstörungen reduziert. Eine umfassende Erfassung der Gewebeoxygenierung im gesamten Wundbereich ist daher nicht möglich. Die Übersicht in Tabelle 3 zeigt die Unterschiede zwischen den beiden Methoden.

Tabelle 5: Vergleich von NIRS (Nahe Infrarotspektroskopie) und tcPO₂ (Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung)

Kriterium	NIRS	tcPO ₂
Messpunkt	- Messung direkt in der Wunde und im Wundareal möglich - <i>Mapping</i> erlaubt multiple Messungen pro Anwendung, wodurch regionale Unterschiede erfasst werden können	- Keine direkte Messung innerhalb der Wunde möglich - Messung nur punktuell an der Elektrodenposition; keine flächendeckende Analyse möglich
Messtiefe	- Mikrometer- bis Millimeterbereich (bis zu 3-5 mm Eindringtiefe)	- Mikrometerbereich (< 1 mm), mit Fokus auf oberflächliche Hautbereiche
Effizienz	- zeitsparende, portable Anwendung - Einfache Handhabung ohne direkten Hautkontakt; ideal für flexible Messsituationen	- zeitaufwendiger Messprozess - Komplexe Handhabung mit direktem Hautkontakt; erfordert stabilen Patientenstatus
Fehlerquellen	- Sensitivität gegenüber Veränderungen der Raumtemperatur und Lichtverhältnisse	- Elektrode wird auf über 40°C erhitzt, was zu durchblutungsfördernden Effekten und potenziellen Messfehlern führen kann
Anwendungsbereich	- Eignet sich zur kontinuierlichen und nicht-invasiven Beurteilung der Mikrozykulation	- Standardmethode zur Beurteilung der peripheren Sauerstoffversorgung, jedoch eingeschränkte Einsatzmöglichkeiten bei tiefen Wunden
Verfügbarkeit	- Moderne, zunehmend verbreitete Technik mit wachsender klinischer Anwendung	- Etabliertes Verfahren mit breiter Verfügbarkeit, jedoch technisch und zeitlich anspruchsvoller
Zuverlässigkeit	- Potenziell variabel aufgrund externer Störfaktoren wie Licht und Temperatur	- Hohe Zuverlässigkeit bei standardisierten Bedingungen, jedoch begrenzt durch die Punktmessung

Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen methodischen und praktischen Eigenschaften der beiden Verfahren. (NIRS = *Near Infrared Spectroscopy*, tcPO₂ = transkutaner Sauerstoffpartialdruck).

Im Vergleich dazu bietet NIRS einige Vorteile, da sie eine nicht-invasive, kontaktlose Messung ermöglicht und dabei eine tiefere Messtiefe von bis zu 5 mm erreicht. Die Methode liefert farbkodierte *Maps* der StO_2 , welche multiple Messungen innerhalb eines Wundbereichs in kurzer Zeit erlauben.

2.3.2 Wlfl-Klassifikation

Das Wlfl-Klassifikationssystem (Wunde, Ischämie, Fußinfektion) wurde von der *Society for Vascular Surgery* (SVS) entwickelt und fungiert als prognostisches Instrument zur Bewertung des Amputationsrisikos.[136] Die Validierung der Klassifikation wurde insbesondere für Patienten mit CLTI durchgeführt und ermöglicht eine Risikostratifizierung zur Evaluation des potenziellen Nutzens einer Revaskularisation bei Patienten mit CLTI. [137] Das Klassifikationssystem erfasst Fußläsionen unter Berücksichtigung der komplexen Pathophysiologie der CLTI und ermöglicht eine umfassende Beurteilung der klinischen Situation durch Einteilung in verschiedene Stadien, basierend auf der Schwere der Wunde, dem Grad der Ischämie und dem Infektionsstatus (siehe Tabelle 4).[136] Hieraus ergibt sich eine Gesamtpunktzahl, die Patienten in vier Stadien hinsichtlich der Krankheitschwere und des individuellen Amputationsrisikos unterteilt (siehe Tabelle 5). Die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von van Reijen et al. (2019) ergab, dass höhere Wlfl-Stadien mit einer erhöhten Amputationsrate innerhalb eines Jahres korrelieren, wobei die Amputationsrate von 0 % im Stadium I (0-1 Punkte) bis zu 38 % im Stadium IV (7-9 Punkte) variierte.[138] Darüber hinaus zeigte die Evidenz aus einigen Studien die hohe Vorhersagekraft des Wlfl-Systems für die Vorhersage des Amputationsrisikos, der Notwendigkeit wiederholter Revaskularisierung und der Wundheilungswahrscheinlichkeit.[139] Die Studienlage weist auch auf eine hohe Aussagekraft der Klassifikation in Bezug auf das Amputationsrisiko und die generelle Überlebenswahrscheinlichkeit von CLTI-Patienten im Rahmen einer EVT hin.[140]

Tabelle 6: Wifl-Score zur Bewertung der Krankheitsschwere und des Amputationsrisikos bei CLTI-Patienten

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
W (Wunde)	Keine Ulzera (nur ischämische Ruheschmerzen)	Kleines, oberflächliches Ulkus am distalen Bein oder Fuß ohne Gangrän	Tieferes Ulkus mit freiliegendem Knochen, Gelenk oder Sehne ± Gangrän auf Zehen begrenzt	Ausgedehntes tiefes Fersenulcus mit Knochenschädigung ± ausgedehnte Gangrän
I (Ischämie)	ABI $\geq 0,80$ oder Knöcheldruck > 100 mmHg, Zehendruck oder $TcPO_2 \geq 60$ mmHg	ABI $0,60-0,79$ oder Knöcheldruck $70-100$ mmHg, Zehendruck oder $TcPO_2 40-59$ mmHg	ABI $0,40-0,59$ oder Knöcheldruck $50-70$ mmHg, Zehendruck oder $TcPO_2 30-39$ mmHg	ABI $< 0,40$ oder Knöcheldruck < 50 mmHg, Zehendruck oder $TcPO_2 < 30$ mmHg
fi (Fußinfektion)	Keine Symptome oder Zeichen einer Infektion	Lokale Infektion, die nur Haut und subkutanes Gewebe betrifft	Lokale Infektion, die tiefer als die Haut/Subkutange-webe reicht	Systemisches inflammatorisches Antwortsyndrom (SIRS)

Der Wifl-Score (Wunde, Ischämie, Fußinfektion) dient zur Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung bei Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie (CLTI). Die Werte reichen von 0 bis 9 Punkten. Höhere Werte sind mit einem erhöhten Amputationsrisiko und einer reduzierten Wundheilungsprognose assoziiert. (ABI = Knöchel-Arm-Index, $TcPO_2$ = Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung, Wifl-Score = Wunde, Ischämie und Infektions-Score).

Tabelle 7: Wifl-Stadien und Amputationsrisiko

Gesamtpunktzahl (Summe aus W + I + fi)	Wifl-Stadium	Amputationsrisiko
0 – 1 Punkte	Stadium I	Geringes Risiko
2 – 3 Punkte	Stadium II	Mäßiges Risiko
4 – 6 Punkte	Stadium III	Hohes Risiko
7 – 9 Punkte	Stadium IV	Sehr hohes Risiko

Gesamtpunktzahl des Wifl-Scores (Wunde, Ischämie, Fußinfektion) und hieraus resultierende Stadien von I bis IV mit dem jeweiligen Amputationsrisiko.

2.3.3 Wundfläche

Die Erfassung der Wundgröße/Wundfläche wurde zu Studienbeginn bzw. vor einer EVT und zur *Follow-up*-Untersuchung nach 4 Monaten aus den Nativbildern der Ulzerationen durchgeführt. Die Bewertung von Wundgrößen erfolgt häufig subjektiv, was die Vergleichbarkeit von Ausgangsmessungen mit dem

Heilungsverlauf erschwert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Entwicklung standardisierter Methoden. In dieser Studie wurde die Größe der Wunde dabei graphisch mittels einer genormten digitalen Planimetrie analysiert und in mm² angegeben. Die Bestimmung der Wundgröße ist ein essenzieller Aspekt der Wundversorgung. Trotz zahlreicher Studien zu diesem Thema konnte bislang keine Methode als Goldstandard etabliert werden. Einfache Messinstrumente wie Messlineale überschätzen oft die Wundfläche und sind untersucherabhängig. In diesem Zusammenhang demonstriert die digitale Planimetrie aufgrund ihrer Verfügbarkeit und geringen Komplexität zuverlässige und präzise Messungen der Wundfläche.[141] Die digitale Planimetrie zeigt in der Evaluation der Größe einer Wunde deutliche Vorteile im Vergleich zu einfachen Messungen des Wunddurchmessers.[142] Es konnte auch festgestellt werden, dass die einfache Multiplikation der längsten mit der breitesten Seite einer Wunde eine Überschätzung der Größe des Ulcus um bis zu 40 % bewirken kann.[143] Die Analyse der Wundgröße, besonders auf digitalen Aufnahmen, mittels digitaler Planimetrie führt zu einer höheren Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.[144] Dabei wurde ein intakter Wundrand als Begrenzung der Wunde gewertet, während Wundschorf, Hyperkeratosen oder Gewebebrücken nicht als Wundbegrenzung interpretiert wurden. Das Ziel dieser Vorgehensweise war eine hohe Standardisierung und Reproduzierbarkeit der Erfassung der realen Wundgröße.

2.3.4 Knöchel-Arm-Index

Eine zentrale Rolle in der Diagnostik von Patienten mit pAVK spielt die Erhebung des ABI. [32] Der Blutdruck wurde mit einem digitalen klinischen Blutdruckmessgerät (Dynamap Vital Signs Monitor, Dinamap, General Electric Health Care, Solingen, Deutschland) gemessen. Der ABI wurde gemäß den Empfehlungen der ESC-Leitlinie zur pAVK berechnet, indem der höchste systolische Blutdruck der unteren Extremität durch den höchsten systolischen Blutdruck der oberen Extremität dividiert wurde.[2]

2.4 Statistische Auswertung der Messergebnisse

Die StO₂-Werte und Wundflächenparameter zeigten keine Normalverteilung, so dass überwiegend nichtparametrische Tests verwendet wurden. Kontinuierliche

Material und Methoden

Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Kategoriale und ordinale Variablen wurden als absolute Zahlen und prozentual dargestellt. Die statistischen Vergleiche erfolgten mithilfe des Wilcoxon-Tests.

Die ABI-Werte wiesen eine Normalverteilung auf, sodass der Student's t-Test für den Vergleich der kontinuierlichen Variablen herangezogen wurde. Zur Erstellung der Korrelationsanalyse wurden die Spearman-Korrelation bei nichtparametrischen Daten und die Pearson-Korrelation bei parametrischen Daten verwendet. Die Identifikation potenzieller Prädiktoren für verschiedene *Outcomes* erfolgte mittels einer linearen Regression.

Die Darstellung der parametrischen Daten erfolgte als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, während die nichtparametrischen Daten als Median und Interquartilsbereich (IQR) angegeben wurden. Die Datenanalyse wurde unter Verwendung von GraphPad Prism (Version 9.00) und IBM SPSS (Version 27.0) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurde eine prospektive Analyse von 43 CLTI-Patienten mit arteriellen Fußulzerationen durchgeführt. Insgesamt wurden 27 Patienten einer EVT unterzogen, während 16 Patienten eine optimale pharmakologische Therapie sowie eine Wundversorgung erhielten. Der *Follow-up*-Zeitraum betrug in beiden Gruppen etwa vier Monate (durchschnittlich 129 Tage). Fünf Patienten verstarben, davon vier in der EVT-Gruppe und einer in der Kontrollgruppe. Die Todesursache war in zwei Fällen assoziiert zu einer schweren SARS-CoV2-Infektionen und in drei Fällen im Rahmen schweren kardiovaskulären Komplikationen bestehender Komorbiditäten. Darüber hinaus wurde in einem Fall die Nachuntersuchung nicht durchgeführt.

Das Durchschnittsalter betrug 77 ± 8 Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) in der EVT-Gruppe und 75 ± 12 Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) in der Kontrollgruppe. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war männlich (89 % in der EVT-Gruppe und 100 % in der Kontrollgruppe). Die häufigsten Lokalisationen einer durch eine EVT behandelten Gefäßveränderung zeigten sich unterhalb des Knies (26 behandelte Läsionen) und im femoro-poplitealen Bereich (13 behandelte Läsionen).

Tabelle 8: Basischarakteristika der Studienpopulation

	EVT (n = 27)	Kontrollgruppe (n = 16)	p-Wert
Patientencharakteristika			
Männliches Geschlecht	24 (88,9 %)	16 (100 %)	0,21
Alter—Jahre	77 ± 8	75 ± 12	0,55
Mittleres Follow-up—Tage	129 ± 32	129 ± 47	0,40
Body-Mass-Index—kg/m ²	28 ± 6	28 ± 5	0,88
Hypercholesterinämie	14 (52 %)	9 (56 %)	0,78
Arterielle Hypertonie	26 (96 %)	15 (94 %)	0,71
Koronare Herzkrankheit	21 (78 %)	13 (81 %)	0,79
pAVK Stadium IV	27 (100 %)	16 (100 %)	1,0
Diabetes mellitus	22 (81 %)	13 (81 %)	0,99
Chronische Niereninsuffizienz	23 (85 %)	12 (75 %)	0,62
Dialyse	2 (7 %)	1 (6 %)	0,89
Raucher	23 (85 %)	15 (94 %)	0,40

Ergebnisse

Laborwerte

Hämoglobin—g/dL	11,8 ± 2	11,9 ± 2	0,87
Kreatinin—mg/dL	1,9 ± 1,5	1,7 ± 1,1	0,51
LDL-Cholesterin—mg/dL	87 ± 23	91 ± 21	0,64
HbA1c—%	7,3 ± 1,7	7,0 ± 2	0,59

Periphere Hämodynamik

Systolischer Blutdruck—mmHg	142	143	0,97
Diastolischer Blutdruck—mmHg	76	71	0,71
ABI	0,72 ± 0,21	0,82 ± 0,22	0,34

Wundcharakteristika Baseline

Mittelwert Fuß-StO ₂ —%	66,7 (11)	80,5 (5,5)	0,49
Wundareal-StO ₂ —%	66,1 (28,4)	70,9 (21,6)	0,45
Wund-StO ₂ —%	38 (49,3)	63,1 (31,4)	0,12
Wundareal—mm ²	343,1 ± 267,4	272,3 ± 274,1	0,44
Wunde bei Follow-up verheilt	9 (33 %)	2 (13 %)	0,66
Wifl-Score	3,5 ± 1,4	2,5 ± 1,3	0,29

Die Werte/Daten sind als Anzahl n (%), Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (Interquartilsbereich) dargestellt. (ABI = Knöchel-Arm-Index, EVT = endovaskuläre Therapie, StO₂ = Gewebesauerstoffsättigung, Wifl-Score = Wunde, Ischämie und Fußinfektions-Score).

Hinsichtlich der demografischen und gesundheitlichen Merkmale wiesen die beiden Gruppen zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 6). Hierbei wurden insbesondere Alter, Geschlecht, Medikation und Komorbiditäten verglichen. Die initialen StO₂-Messwerte des Fußes (Median [IQR], 66,7 [11] % vs. 80,5 [5,5] %), des Wundareals (66,1 [28,4] % vs. 70,9 [21,6] %) und der Wunde selbst (38 [49,3] % vs. 63,1 [31,4] %) präsentierten sich in der EVT-Gruppe tendenziell etwas geringer, jedoch ohne statistisch signifikante Abweichung.

Zu Studienbeginn wies das Wundareal in der EVT-Gruppe tendenziell eine höhere Größe auf (Mittelwert ± SD: 343,1 ± 267,4 mm² vs. 178,1 ± 268,5 mm²). Die Spannweite betrug 7,1–904,7 mm² in der EVT-Gruppe und 23,8–710,1 mm² in der Kontrollgruppe, wobei sich im Hinblick auf die Wundgröße kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt.

Der ABI wies in der EVT-Gruppe tendenziell einen niedrigeren Mittelwert auf (Mittelwert ± Standardabweichung: EVT 0,72 ± 0,21 vs. Kontrolle 0,82 ± 0,22), allerdings ebenfalls ohne signifikanten Unterschied.

Ergebnisse

Die Revaskularisation wurde mittels PTA unter Verwendung von röntgendichtem, jodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt. Hierbei wurde in der EVT-Gruppe während des Eingriffs eine durchschnittliche Kontrastmittelmenge von 54 ± 24 mL ($n = 25$) verwendet. Im Fall von zwei Patienten konnte aufgrund einer Kontrastmittelallergie und/oder schweren Niereninsuffizienz kein Kontrastmittel verwendet werden, sodass alternativ eine angiografische Visualisierung mittels 100 ± 28 mL CO_2 ($n = 2$) durchgeführt wurde.

Das Patientenkollektiv zeigte in beiden Gruppen eine Reihe kardiovaskulärer Vorerkrankungen. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten der Studienpopulation zählten unter anderem Nikotinkonsum, chronische Nierenerkrankungen, Dialysepflichtigkeit und Diabetes mellitus. In der EVT-Gruppe waren 85 % ($n = 23$) der Patienten Raucher, verglichen mit 94 % ($n = 15$) in der Kontrollgruppe. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde bei 85 % ($n = 23$) der EVT-Gruppe und 75 % ($n = 12$) der Kontrollgruppe festgestellt. Von diesen Patienten befanden sich 7 % ($n = 2$) der EVT-Gruppe und 6 % ($n = 1$) der Kontrollgruppe bereits in einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit. Ein besonders relevanter Risikofaktor der CLTI war der Diabetes mellitus, der bei 81 % der Patienten in beiden Gruppen ($n = 22$ in der EVT-Gruppe und $n = 13$ in der Kontrollgruppe) vorlag. Der durchschnittliche HbA1c-Wert betrug $7,3 \pm 1,7$ % in der EVT-Gruppe und $7,0 \pm 2$ % in der Kontrollgruppe, sodass ein ähnlicher Schweregrad der diabetischen Stoffwechsellage in beiden Gruppen vorlag.

Tabelle 9: Medikation der Studienpopulation

Medikation	EVT (n = 27)	Kontrolle (n = 16)	p-Wert
ASS	13 (48)	9 (56)	0,61
P2Y12-Inhibitor	12 (44)	6 (38)	0,66
NOAKs	11 (41)	5 (31)	0,54
Cumarine	9 (33)	3 (19)	0,31
Statine	21 (78)	15 (94)	0,18
Metformin	8 (30)	4 (25)	0,75
Insulin	16 (63)	10 (63)	0,98

Ergebnisse

Betablocker	23 (85)	11 (69)	0,35
ACE-Hemmer/AT1-Antagonist	16 (59)	11 (69)	0,55
Calciumantagonist	10 (37)	9 (56)	0,23
Diuretika	23 (85)	12 (75)	0,31

Die Werte/Daten sind als Anzahl n (%) dargestellt. (ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, AT1-Antagonist = Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonist, ASS = Acetylsalicylsäure, EVT = Endovaskuläre Therapie, NOAKs = Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen).

In der Studienpopulation stellte die medikamentöse Behandlung von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen einen zentralen Bestandteil der pharmakologischen Therapie dar (siehe Tabelle 7). Insulin wurde bei 63 % der Patienten sowohl in der EVT-Gruppe (n = 16) als auch in der Kontrollgruppe (n = 10) eingesetzt (p = 0,98). Dies verdeutlicht, dass ein signifikanter Anteil der Patienten an einem fortgeschrittenem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 litt. Darüber hinaus spielte die Statintherapie eine signifikante Rolle bei der Senkung des kardiovaskulären Risikos. In der EVT-Gruppe wurden 78 % der Patienten (n = 21) mit einem Statin behandelt, in der Kontrollgruppe waren es 94 % (n = 15), wobei der Unterschied nicht signifikant war (p = 0,18). Dies unterstreicht die leitliniengerechte zentrale Bedeutung von Statinen zur Stabilisierung atherosklerotischer Plaques und zur Senkung des LDL-Cholesterins bei Patienten mit pAVK. Die medikamentöse Therapie fokussierte sich insgesamt auf die Kontrolle sowohl der diabetischen Stoffwechsellage als auch der kardiovaskulären Risikofaktoren. Es wurden im Hinblick auf die Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Tabelle 10: Gefäßabschnitt des Eingriffs/Stenose

Lokalisation der Stenose	EVT	Kontrolle
Iliakal	4	3
Femoro-popliteal	13	12
Unterhalb des Knies	26	17
Bypass	1	1

Die Daten sind als absolute Zahlen dargestellt. (EVT = Endovaskuläre Therapie).

Die Verteilung der Lokalisation der Stenosen war hinsichtlich der beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 8). In der EVT-Gruppe wurden 26 Läsionen behandelt, die sich unterhalb des Knies befanden, während in der Kontrollgruppe 17 Läsionen in diesem Bereich lagen.

Im Bereich der femoro-poplitealen Gefäße wurden in der EVT-Gruppe 13 Läsionen behandelt, während in der Kontrollgruppe 12 Läsionen in diesem Bereich lokalisiert waren. Iliakale Stenosen waren mit 4 behandelten Läsionen in der EVT-Gruppe und 3 Läsionen in der Kontrollgruppe seltener. In beiden Gruppen wurde jeweils eine Stenose in einem chirurgischen Bypass detektiert. Diese Verteilung zeigt, dass Stenosen im Bereich der Unterschenkelgefäße die am häufigsten auftretenden Läsionen in der Studienpopulation darstellen.

3.2 Therapieeffekte

3.2.1 Veränderung der Wundgröße

Die Auswertung der Wundgröße/Wundfläche erfolgte mittels digitaler Planimetrie unmittelbar im Nativbild der Wunde. Bei Studienbeginn wurden die Wunden/UI-zerationen des gesamten Studienkollektivs standardisiert analysiert. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wundfläche zwischen der endovaskulär behandelten Gruppe (EVT) und der Kontrollgruppe, wobei die durchschnittlichen Wundareale $343,1 \pm 267,8 \text{ mm}^2$ in der EVT-Gruppe und $272,3 \pm 274,1 \text{ mm}^2$ in der Kontrollgruppe betrugen ($p = 0,44$), sodass die Probanden hinsichtlich der Wundgröße als vergleichbar einzustufen sind.

Im weiteren Verlauf der Studie konnte in der EVT-Gruppe eine signifikante Reduktion der Wundfläche zwischen der Baseline-Messung und dem *Follow-up* festgestellt werden ($343,1 \pm 267,8 \text{ mm}^2$ vs. $178,1 \pm 268,5 \text{ mm}^2$; $p = 0,009$). Dies deutet darauf hin, dass die endovaskuläre Therapie zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Wundheilung beiträgt. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Kontrollgruppe über den gleichen Zeitraum keine signifikante Veränderung der Wundfläche ($272,3 \pm 274,1 \text{ mm}^2$ vs. $199,2 \pm 249,1 \text{ mm}^2$; $p = 0,249$), was Hinweise darauf gibt, dass eine konservative Behandlung in dieser Studienpopulation keine vergleichbare Wirkung auf die Wundheilung hat.

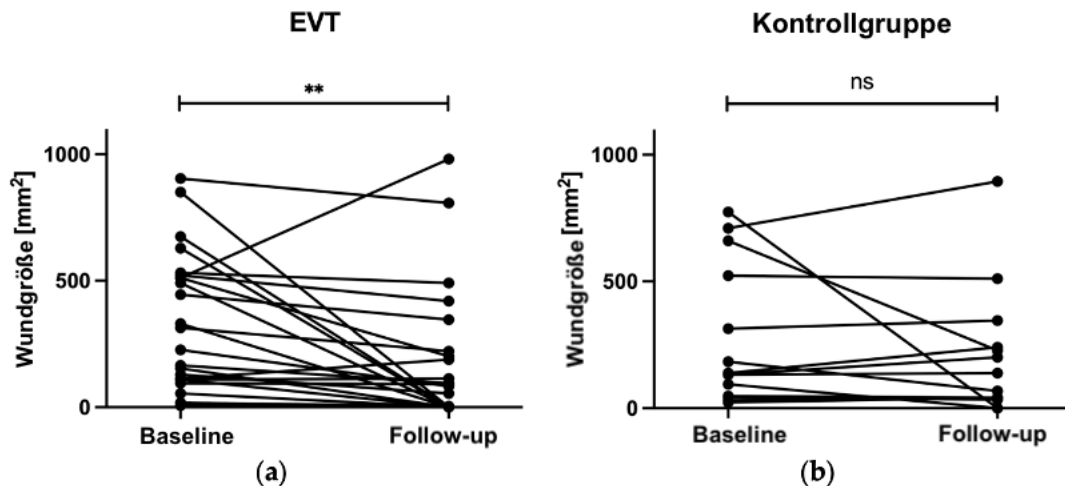


Abbildung 7: Veränderungen der Wundgröße

Wundgröße bei Studienbeginn und nach dem viermonatigen *Follow-up* in der EVT-Gruppe (a) und der Kontrollgruppe (b) (EVT = endovaskuläre Therapie, *Baseline* = vor EVT bzw. bei Studienbeginn, *Follow-up* = Folgeuntersuchung nach vier Monaten, ** = $p < 0.01$; ns = nicht signifikant) modifiziert nach [145]

Darüber hinaus konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wundflächenreduktion zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (EVT: $-165 \pm 280,3$ % vs. Kontrolle: $-73,1 \pm 245,8$ %; $p = 0,032$), was auf eine Überlegenheit der endovaskulären Therapie hinsichtlich der Wundheilung hindeutet.

3.2.2 Veränderung des Wlfl-Scores

Im Rahmen der Evaluation der Wunden wurde neben der Reduktion der Wundfläche ebenfalls die Veränderung des Wlfl-Scores untersucht. Bei Studienbeginn wiesen die Werte des Wlfl-Scores keine signifikanten Unterschiede zwischen der EVT-Gruppe und der Kontrollgruppe auf (Mittelwert $\pm$ SD: EVT $3,5 \pm 1,4$ Punkte vs. Kontrolle $2,5 \pm 1,3$ Punkte; $p = 0,29$). Allerdings zeigte sich in der EVT-Gruppe eine tendenziell höhere Ausgangsbewertung. Die maximal erreichten Punktwerte lagen bei sechs von neun möglichen Punkten in der EVT-Gruppe und bei fünf Punkten in der Kontrollgruppe.

Im Rahmen der Beobachtung der Probanden stellte sich in der EVT-Gruppe eine signifikante Verbesserung des Wlfl-Scores zwischen der *Baseline*-Erhebung und dem *Follow-up* dar ($3,5 \pm 1,4$ vs. $1,7 \pm 1,5$ Punkte; $p < 0,001$). In der

Ergebnisse

Kontrollgruppe war demgegenüber keine statistisch signifikante Veränderung nachweisbar ($2,5 \pm 1,3$ vs. $1,8 \pm 1,0$ Punkte; $p = 0,059$), was auf eine unzureichende Reduktion des Wundrisikos durch die alleinige konservative Therapie hinweist.

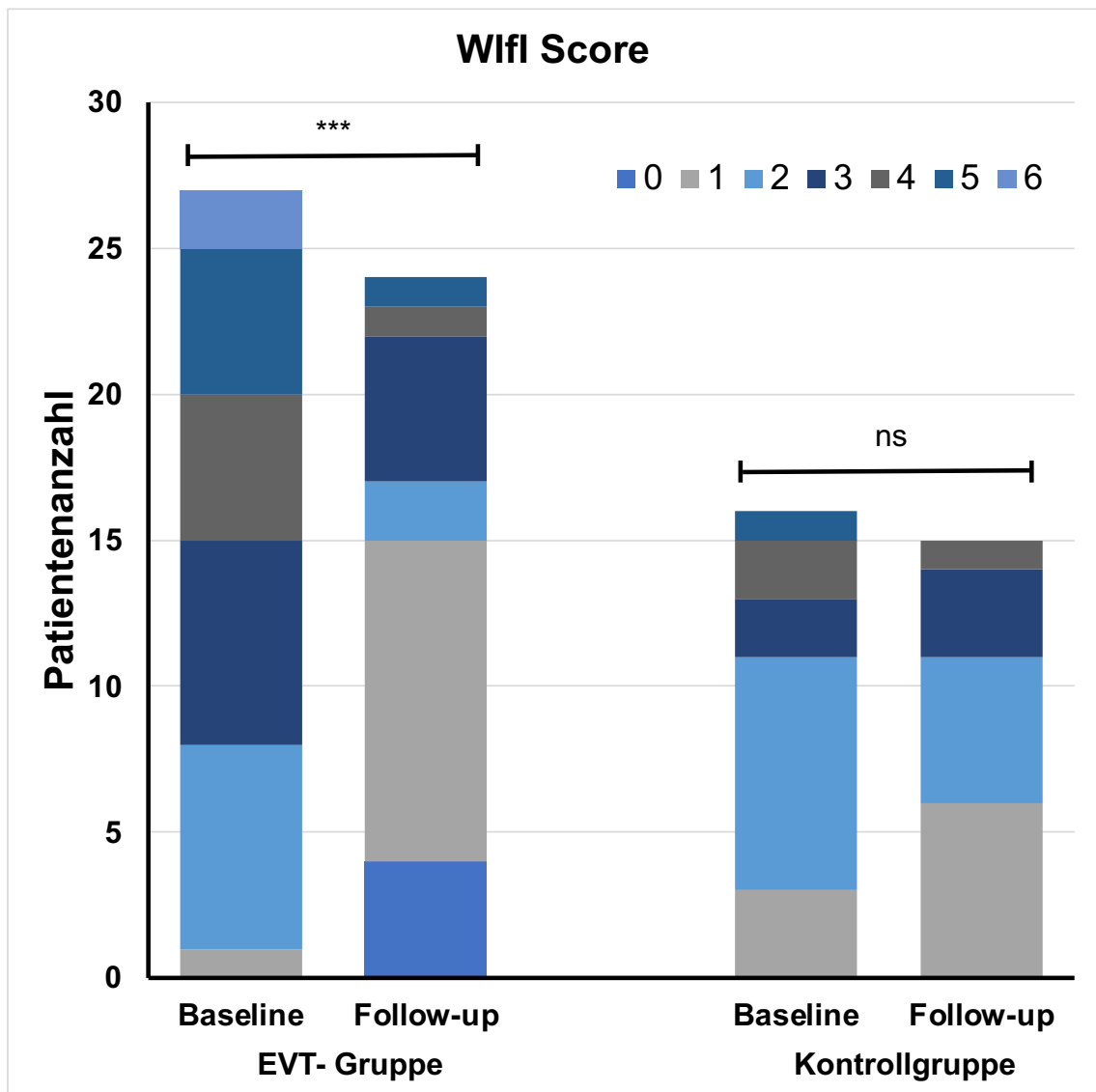


Abbildung 8: Absolute Punktzahl im Wifl-Score

Anzahl der Probanden mit jeweiligem Wifl-Score bei Studienbeginn und nach dem viermonatigen Follow-up in der EVT-Gruppe und der Kontrollgruppe in absoluten Zahlen (EVT = endovaskuläre Therapie, *Baseline* = vor EVT bzw. bei Studienbeginn, *Follow-up* = Folgeuntersuchung nach vier Monaten, *** = $p < 0,001$; ns = nicht signifikant) modifiziert nach [145]

Eine detaillierte Analyse der einzelnen Komponenten des Wifl-Scores ergab in der EVT-Gruppe zwischen *Baseline* und *Follow-up* eine signifikante Verbesserung mit einem Rückgang des Scores für die Wunde (W) von $1,7 \pm 0,6$ auf $0,83$

$\pm 1,0$ Punkte. Die Werte des Ischämie (I)-Scores reduzierten sich von $1,1 \pm 0,8$ auf $0,7 \pm 0,7$ Punkte. Die Bewertung von Fußinfektionen (fi) sank von $0,7 \pm 0,7$ auf $0,2 \pm 0,4$ Punkte. In der Kontrollgruppe blieben die Werte weitgehend stabil (Wund-Score von $1,5 \pm 0,8$ auf $1,1 \pm 0,8$ Punkte, der Ischämie-Score von $0,8 \pm 0,7$ auf $0,7 \pm 0,7$ Punkte und der Fußinfektions-Score von $0,2 \pm 0,4$ auf $0,1 \pm 0,3$ Punkte), wobei sich die Veränderungen statistisch nicht signifikant zeigten.

Der Vergleich der Veränderung des Wifl-Scores mit der Reduktion der Wundfläche erfolgte mittels regressiver Analyse. In der gesamten Studienpopulation wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung des Wifl-Scores und der Reduktion der Wundfläche nachgewiesen ($r = 0,513$; $p = 0,002$). In der Subgruppenanalyse manifestierte sich diese Korrelation in der EVT-Gruppe als signifikant ($r = 0,558$; $p = 0,016$). Die Analyse ergab, dass in der Kontrollgruppe kein statistischer Zusammenhang zwischen der Änderung des Wifl-Scores und der Wundflächenreduktion bestand ($p = 0,59$).

Diese Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion des Wifi-Scores und des Wundareals in der EVT-Gruppe.

3.3 Indikator für Wundheilung

3.3.1 NIRS

Die Messungen der Gewebeoxygenierung des Patientenkollektivs mittels NIRS zur Untersuchung der mikrovaskulären Funktion wiesen auf relevante Therapieeffekte der interventionellen Revaskularisierung auf die Mikrozirkulation hin. In der EVT-Gruppe wurde zwischen der Baseline-Messung und dem postinterventionellen Zeitpunkt eine signifikante Zunahme der StO_2 festgestellt. Die medianen StO_2 -Werte nahmen in der Wunde (38 (49,3) % vs. 45 (50,0) %; $p = 0,01$) signifikant zu. Darüber hinaus zeigte sich auch im Wundareal (66,1 (28,4) % vs. 72,2 (21,1) %; $p = 0,002$) eine statistisch signifikante Zunahme der StO_2 . Die Ergebnisse der Mittelwerte des Gesamtfußes untermauern die Beobachtung des Anstiegs der StO_2 (66,7 (11,0) % vs. 69,8 (11,9) %; $p = 0,005$) nach PTA. Dieser initiale Anstieg liefert Hinweise auf eine verbesserte Gewebeoxygenierung infolge der endovaskulären Revaskularisation hin.

Ergebnisse

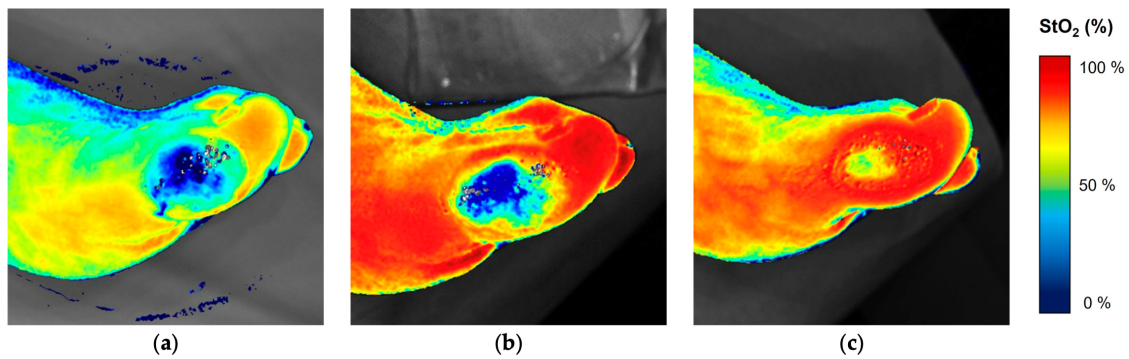


Abbildung 9: Beispiele von NIRS-Bildern eines Ulcus am Digitus I links

Vor (a), am Tag nach (b) und vier Monate (c) nach einer endovaskulären Therapie (StO_2 = Gewebeoxygenierung) modifiziert nach [145]

Ähnliche Beobachtungen ergaben sich auch im weiteren Studienverlauf. Hierbei war eine signifikante Verbesserung der StO_2 -Werte in der EVT-Gruppe auch nach vier Monaten nachweisbar (siehe Abbildung 10). Zwischen der Baseline-Messung und dem *Follow-up*-Zeitpunkt kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg der StO_2 in der Wunde (38 (49,3) % vs. 60 (34,5) %; $p = 0,004$). Darüber hinaus konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg der StO_2 im Wundareal (66,1 (28,4) % vs. 78 (16,8) %; $p < 0,001$) erfasst werden. Die Mittelwerte der gemessenen StO_2 aller Zehen und der Ferse präsentierten für den Gesamtfuß ebenfalls hochsignifikante Ergebnisse (66,7 (11,0) % vs. 73,8 (7,7) %; $p < 0,001$). Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass die EVT nicht nur eine kurzfristige Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gewebe bewirkt, sondern auch langfristig positive Effekte auf die Mikrozirkulation und Geweberegeneration hat.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der EVT-Gruppe zeigten sich in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen der StO_2 -Werte zwischen der *Baseline*-Messung und dem *Follow-up*. Die StO_2 in der Wunde blieb nahezu unverändert (63,1 (41,8) % vs. 63 (26,8) %; $p = 0,17$). Des Weiteren wurden ebenso im Wundareal (70,9 (21,6) % vs. 72,8 (18,3) %; $p = 0,89$) und im Mittelwert des gesamten Fußes (66,8 (14,6) % vs. 77 (15,4) %; $p = 0,084$) keine signifikante Veränderung der Gewebeoxygenierung festgestellt.

Die vorliegenden Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass eine alleinige konservative Therapie keine vergleichbare Verbesserung der Gewebeoxygenierung erzielen konnte.

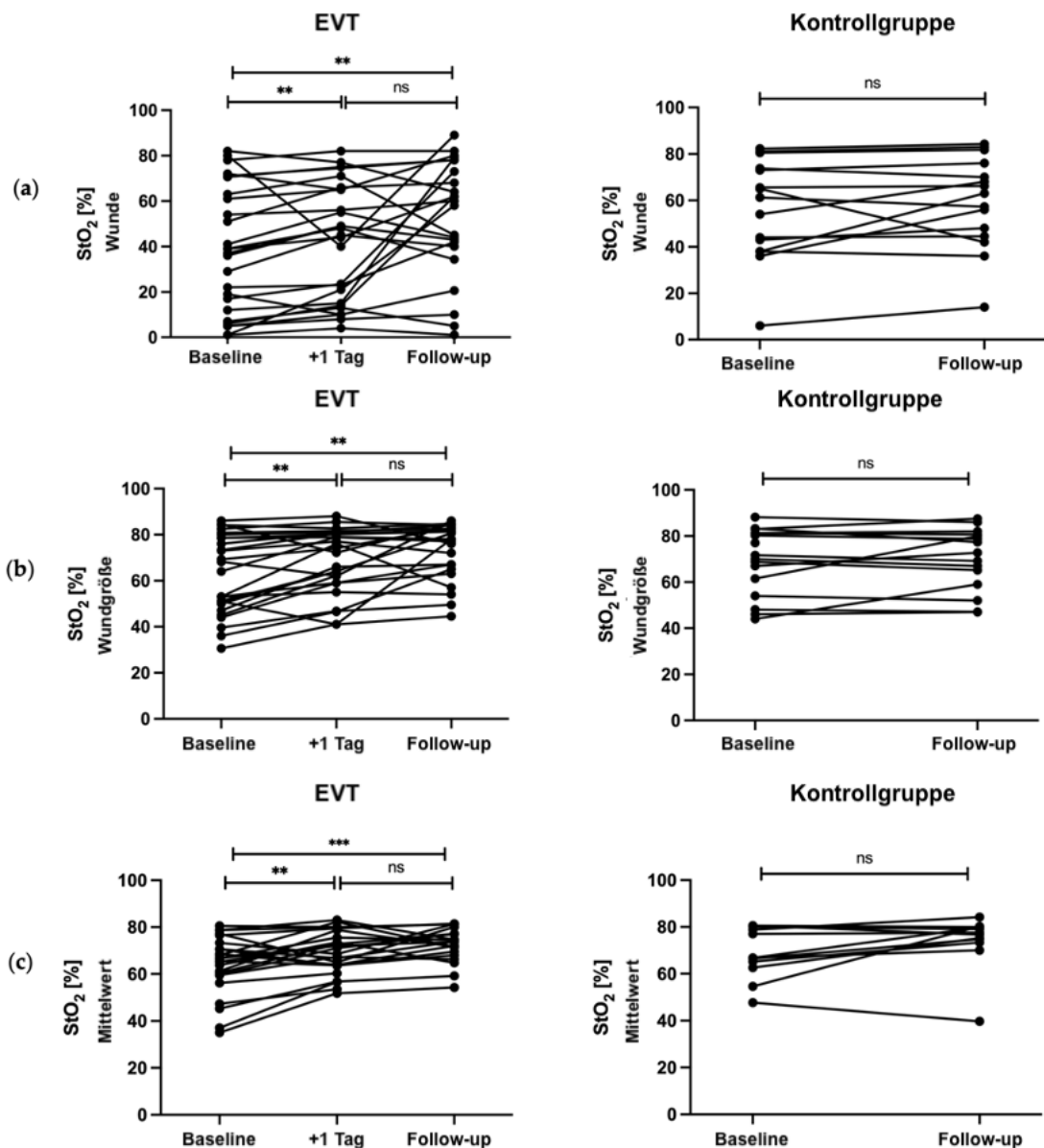


Abbildung 10: StO₂-Werte der Wunde, des Wundareals und des Fußes

Bei Studienbeginn, unmittelbar nach EVT und nach dem viermonatigen Follow-up in der EVT-Gruppe (EVT) und der Kontrollgruppe in Prozent (%) (EVT = endovaskuläre Therapie, *Baseline* = vor EVT bzw. bei Studienbeginn, +1 Tag = am Tag nach EVT, *Follow-up* = Folgeuntersuchung nach vier Monaten, ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; ns = nicht signifikant) modifiziert nach [145]

Zur Bewertung der Rolle der Veränderung der StO₂ als Surrogatparameter der Mikrozirkulation wurden Korrelationsmaße bestimmt. In diesem Zusammenhang wurde die Korrelation zwischen der Veränderung der Gewebeoxygenierung und der Veränderung der Wundfläche untersucht.

Ergebnisse

Die Reduktion der Wundfläche zwischen *Baseline* und *Follow-up* korrelierte signifikant mit einer Verbesserung der StO_2 in der Wunde ($r = -0,47$; $p = 0,004$) sowie im Wundareal ($r = -0,395$; $p = 0,015$) innerhalb der gesamten Studienpopulation. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass diese Korrelation besonders in der EVT-Gruppe signifikant war (Wunde: $r = -0,579$; $p = 0,004$, Wundareal: $r = -0,459$; $p = 0,028$) (siehe Abbildung 11 und 12). Währenddessen konnte in der Kontrollgruppe kein statistisch relevanter Zusammenhang festgestellt werden (Wunde: $p = 0,668$, Wundareal: $p = 0,237$).

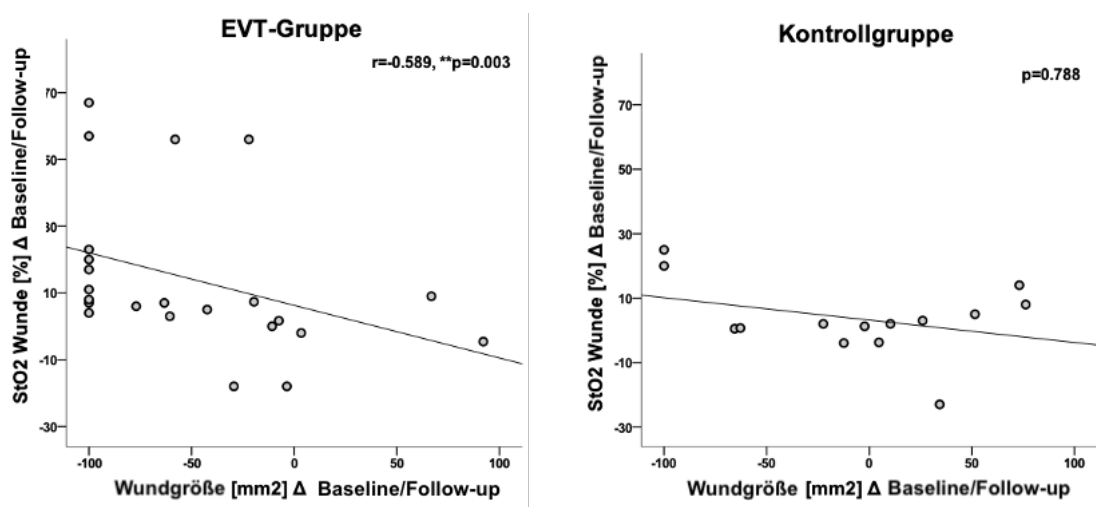


Abbildung 11: Korrelation zwischen Veränderungen der Wundfläche und Veränderungen der Wundoxygenierung

(EVT = endovaskuläre Therapie, *Baseline* = vor EVT bzw. bei Studienbeginn, *Follow-up* = Folgeuntersuchung nach vier Monaten, * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; ns oder $p > 0,05$ = nicht signifikant, r = Korrelationskoeffizient), modifiziert nach [145]

Zur genaueren Analyse des Stellenwerts der Gewebeoxygenierung führten wir eine lineare Regression durch. Diese zeigte, dass Veränderungen der StO_2 -Werte in der Wunde, nicht jedoch im Wundareal, ein prädiktiver Faktor für die Reduktion der Wundfläche war (β -Koeffizient: $-0,535$; $p = 0,009$). Ein vergleichbarer Zusammenhang konnte in der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Komorbiditäten hatten ebenfalls keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Wundflächenreduktion. Hierbei hatten

Ergebnisse

insbesondere Alter, Rauchen und Diabetes keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderungen der Wundfläche.

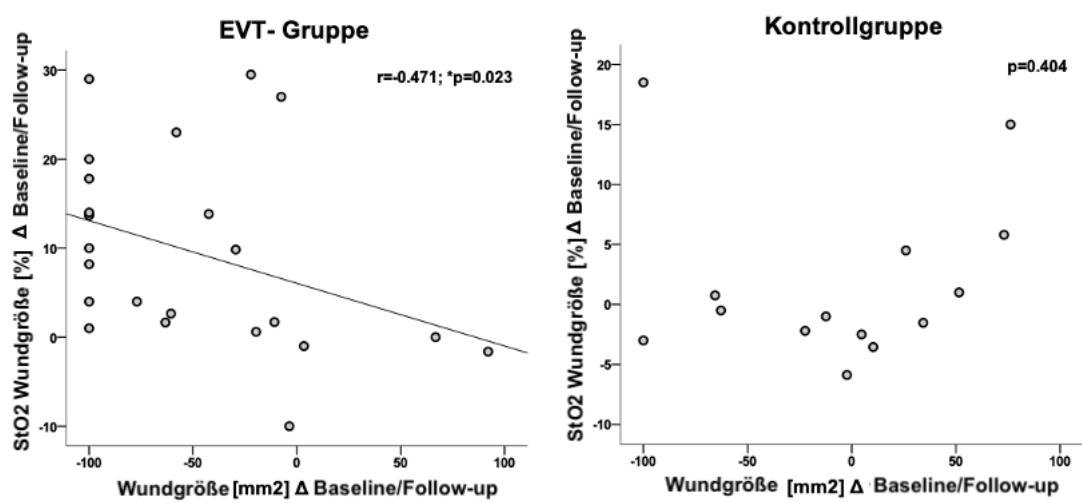


Abbildung 12: Korrelation zwischen Veränderungen der Wundfläche und Veränderungen der Wundareal-Oxygenierung

(EVT = endovaskuläre Therapie, *Baseline* = vor EVT bzw. bei Studienbeginn, *Follow-up* = Folgeuntersuchung nach vier Monaten, * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; ns oder $p > 0,05$ = nicht signifikant, r = Korrelationskoeffizient), modifiziert nach [145]

Zur Untersuchung weiterer Auswirkungen der Gewebeoxygenierung auf die Wundheilung wurde der Einfluss auf den Wlfl-Score analysiert. Hierbei konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung des Wlfl-Scores und der Veränderung der Wund-StO₂-Werte zwischen *Baseline* und unmittelbar postinterventionell festgestellt werden ($r = -0,428$; $p = 0,042$). Ebenso korrelierte die Veränderung des Wlfl-Scores signifikant mit der Veränderung der StO₂-Werte in der Wunde ($r = -0,419$; $p = 0,011$) und im Wundareal ($r = -0,390$; $p = 0,019$) zwischen *Baseline* und *Follow-up*. Diese Zusammenhänge blieben jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus, wenn die beiden untersuchten Gruppen getrennt voneinander analysiert wurden.

Veränderungen des ABI zeigten keine signifikante Korrelation zur Abnahme der Wundfläche in der gesamten Studienpopulation (siehe Abbildung 13). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Aussagekraft von Veränderungen des ABI und der Wundheilung bei CLTI-Patienten konnte nicht erfasst werden.

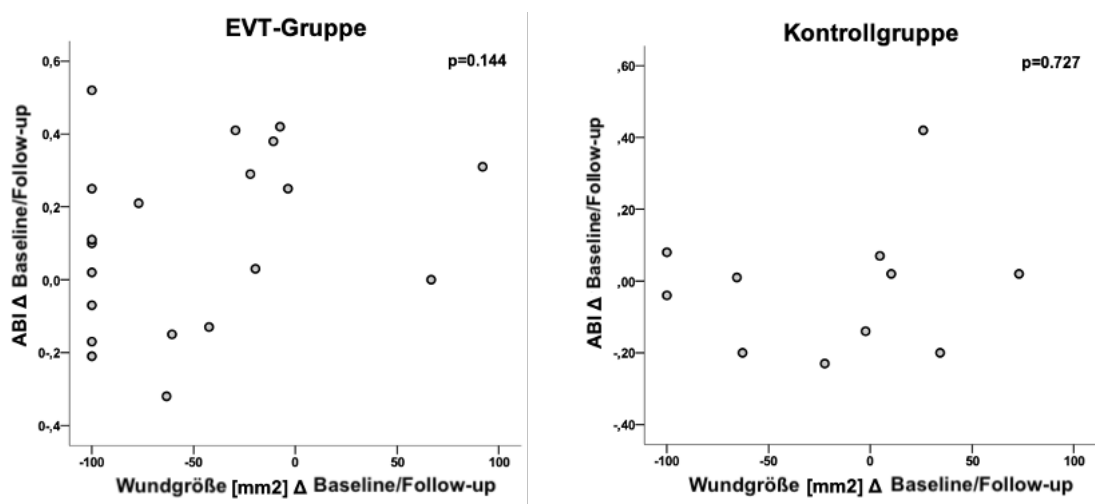


Abbildung 13: Korrelation zwischen Veränderungen der Wundfläche und Veränderungen des ABI

(*Baseline* = vor EVT bzw. bei Studienbeginn, *Follow-up* = Folgeuntersuchung nach vier Monaten, * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; ns oder $p > 0,05$ = nicht signifikant), modifiziert nach [145]

3.4 Knöchel-Arm-Index

Zur Quantifizierung der makrovaskulären Funktion wurde der ABI bei jedem Patienten in der untersuchten Studienpopulation erhoben.

Die Untersuchungen in der EVT-Gruppe fanden vor, einen Tag nach der PTA sowie vier Monate nach PTA statt. Hierbei wurde in der EVT-Gruppe zwischen der Baseline-Messung und dem unmittelbaren postinterventionellen Zeitpunkt eine signifikante Zunahme des ABI festgestellt (Mittelwert $\pm$ SD: $0,72 \pm 0,21$ vs. $0,83 \pm 0,15$; $p = 0,005$). Dieser Anstieg deutet auf eine verbesserte Makrozirkulation infolge der endovaskulären Intervention hin. Allerdings konnte zwischen der *Baseline*-Messung und dem *Follow-up*-Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($0,72 \pm 0,21$ vs. $0,8 \pm 0,2$; $p = 0,061$). Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass der initiale signifikante Anstieg des ABI-Wertes im weiteren Verlauf nicht dauerhaft erhalten blieb. In der Kontrollgruppe hingegen waren über den Untersuchungszeitraum keine signifikanten Veränderungen des ABI des betroffenen Beins zu beobachten ($0,82 \pm 0,23$ vs. $0,84 \pm 0,16$; $p = 0,98$). Die Beobachtungen des ABI in der Kontrollgruppe ohne Intervention legen nahe, dass eine konservative Behandlung keine signifikante Verbesserung der makrovaskulären Funktion bewirkt.

Ergebnisse

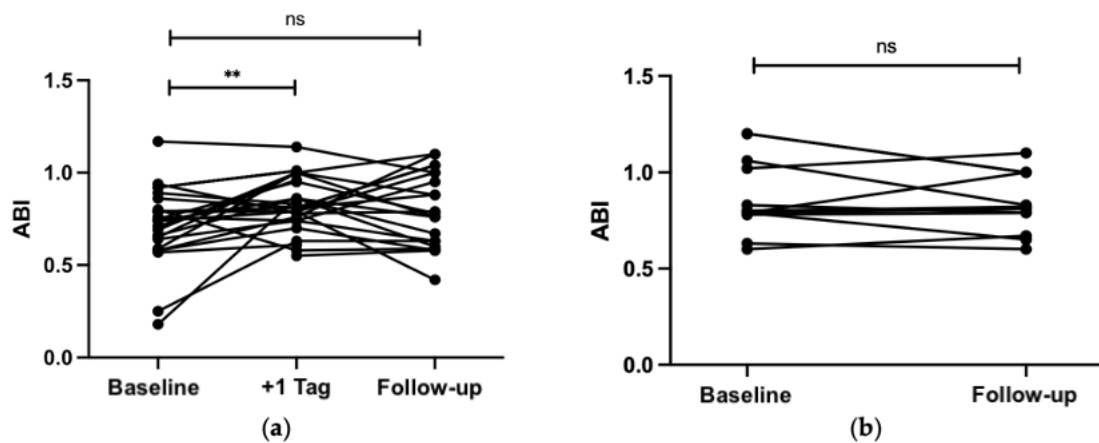


Abbildung 14: Veränderung des ABI des betroffenen Beins

Bei Studienbeginn, am Tag nach EVT und nach dem viermonatigen Follow-up in der EVT-Gruppe (a) und der Kontrollgruppe (b) (ABI = Ankle Brachial Index, EVT = endovaskuläre Therapie, *Baseline* = vor EVT bzw. bei Studienbeginn, +1 Tag = am Tag nach EVT, *Follow-up* = Folgeuntersuchung nach vier Monaten, ** = $p < 0,01$; ns = nicht signifikant) modifiziert nach [145]

Darüber hinaus konnte in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen den ABI-Werten und Veränderungen der StO_2 festgestellt werden. Weitere Datenanalysen zeigen ebenfalls keine Korrelation der ABI-Werte zur Wundfläche oder dem Wlfl-Score. Zudem konnte der ABI nicht als prädiktiver Marker für die Wundflächenreduktion identifiziert werden.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie demonstriert erstmalig, dass eine erfolgreiche EVT bei Patienten mit CLTI eine Verbesserung der Gewebesauerstoffsättigung in der Wunde und im Wundareal bewirkt. Veränderungen der StO_2 in der Wunde und im Wundgebiet korrelierten besser mit der Wundheilung, basierend auf der Wundflächenreduktion und dem Wlfl-Score, als der ABI. Dies legt zum einen den hohen Stellenwert der Mikrozirkulation bei Patienten mit CLTI nahe, zum anderen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass NIRS das Management von Patienten mit pAVK und CLTI verbessern könnte.

4.1 Evaluation und Management von CLTI-Patienten

Die Versorgung von Patienten mit pAVK IV nach Fontaine und CLTI stellt eine komplexe Herausforderung dar. Etablierte diagnostische Methoden zur Evaluation von pAVK-Patienten, wie der ABI oder die farbkodierte Duplexsonografie, sind in der Erfassung von mikrovaskulären Störungen unzureichend. Beckman et al. (2019) unterstreichen die Bedeutung, insbesondere der Hochrisikogruppe der CLTI-Patienten mit komorbidem Vorliegen eines Diabetes mellitus und pathologischen Veränderungen der Mikrostrombahn, im Hinblick auf hochrelevante Komplikationen wie Majoramputationen, Krankheitsprogress und generelle kardiovaskuläre Mortalität.[107]

Die Studienlage zeigt deutliche Limitationen des ABI im Management und der Diagnostik von CLTI-Patienten auf.

In der EVT- sowie in der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den ABI-Werten und Veränderungen der Gewebesauerstoffsättigung (StO_2), der Wundfläche oder des Wlfl-Scores. Zudem spielt der ABI als prädiktiver Marker für die Wundflächenreduktion im Studienverlauf keine wesentliche Rolle. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der verbreiteten Evidenz zur Aussagekraft des ABI und unterstreichen die Einschränkungen des ABI als Bewertungsgröße zur Beurteilung der Mikrozirkulation und der Wundheilungsprognose bei Patienten mit CLTI. Die Erkenntnisse betonen die Notwendigkeit, alternative diagnostische Verfahren im klinischen Alltag zu etablieren, um eine

umfassendere Beurteilung der mikrovaskulären Perfusion und des Heilungspotenzials zu ermöglichen.

Die objektive Beurteilung von Fußwunden bei CLTI-Patienten ist häufig aufgrund ihrer Komplexität erschwert. Die Wlfl-Klassifikation spielt in der Risikostratifizierung von Patienten mit schwerer pAVK eine fundamentale Rolle. [139] Für die Studienpopulation der vorliegenden Untersuchung ist daher die Wlfl-Klassifikation besonders geeignet, da die Risikostratifizierung explizit für CLTI-Patienten konzipiert wurde.[138, 139] Dabei ist die Wlfl-Klassifikation ebenfalls im Hinblick auf eine EVT bereits umfangreich untersucht worden. Die Ergebnisse von Hata et al. (2020) identifizierten die Wlfl-Stadien als unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität mit einem erhöhten 2-Jahres-Mortalitätsrisiko bei CLTI-Patienten nach EVT und übertreffen dabei in dieser Hinsicht die Aussagekraft der Rutherford-Klassifikation.[146] Die Relevanz der Wlfl-Klassifikation als Methode für die vorliegende Studie wird insbesondere im Hinblick auf die Aussagekraft hinsichtlich der Prognose von Majoramputationen deutlich.[140]

Bisher haben nur wenige Studien die Evaluation der mikrovaskulären Funktion und Wundheilung bei CLTI-Patienten untersucht. Kayama et al. (2021) führten eine Gewebeoxymetrie bei 34 CLTI-Patienten mit Fußulzera durch und stellten dabei fest, dass ein Gewebesauerstoffsättigungs-Schwellenwert von $\geq 50\%$ die Wundheilung vorhersagen könnte. Aufgrund der verwendeten Methodik ($TcPO_2$, rSO_2) war jedoch ausschließlich eine Beurteilung auf intakter Haut möglich.[42] Hierbei korrelierten niedrige StO_2 -Werte deutlich mit einer eingeschränkten Wundheilung. Eine weitere Studie analysierte 14 pAVK-IV-Patienten mit chronischen Wunden nach Revaskularisation unter Verwendung einer ähnlichen Infrarotspektroskopie (*Dynamic Vascular Optical Spectroscopy*; DVOS) und zeigten eine starke Korrelation zwischen der Hämoglobin-Plateauzeit, einem validierten Marker für die mikrovaskuläre Funktion, und der Wundheilung. Auch hier war eine Beurteilung der Mikrozirkulation in der Wunde selbst nicht möglich, da zur Verwendung dieser Methode Optoden auf die Haut geklebt werden müssen.[147] Des Weiteren eröffnet die Studienlage ebenfalls Einblicke in die Evaluationen von pAVK-Patienten ohne das Vorliegen eines Ulcus mittels NIRS. Die Arbeit von Geskin et al. (2022) verwendete die gleiche Kamera zur Messung der StO_2 wie

die vorliegende Studie. Hierbei wurden ebenfalls vor und nach EVT/Revaskularisierung Messungen mittels NIRS, dem ABI und der Duplexsonografie durchgeführt. In diesem Kontext wurde ein signifikanter Anstieg der StO_2 -Werte nach der Intervention beobachtet, wobei keine Korrelation mit den Veränderungen des ABI festgestellt wurde. Diese Ergebnisse stehen im Konsens mit den Befunden dieser Arbeit und stützen die Hypothese, dass der ABI nicht als verlässlicher Marker für die periphere Gewebedurchblutung nach der Revaskularisation herangezogen werden sollte.[148] Bozeman et al. (2016) untersuchten 14 CLTI-Patienten mittels einer NIRS-Optode an einer singulären, wundnahen Lokation, ebenfalls ohne dabei die StO_2 unmittelbar in der Wunde festzustellen. Dennoch konnte ein deutlicher Anstieg der StO_2 -Werte nach EVT detektiert werden.[149] Die oben genannten Studien zeigen methodische Optionen, um die Gewebesauerstoffsättigung von Wunden und wundnahen Regionen annäherungsweise zu quantifizieren, um Wundheilungstendenzen abzuschätzen. Eine Messung der Gewebesauerstoffsättigung unmittelbar in der Wunde selbst konnte bisher noch nicht suffizient realisiert werden. Die vorliegende Studie ist die erste ihrer Art, die sich mit der Erfassung und Evaluation der StO_2 als Surrogatparameter für die mikrovaskulären Funktion unmittelbar im Wundareal von ischämischen Wunden von CLTI-Patienten nach EVT befasst.

4.2 Einfluss der Gewebesättigung auf die Wundheilung

Mehrere Studien haben den Zusammenhang von Parametern der Mikrostrombahn/Mikrozirkulation und erfolgreicher Wundheilung bei pAVK-Patienten im Rahmen der Messung mittels NIRS oder TcPO_2 -Messung nachgewiesen. [40-42, 149]

Die kurz- und mittelfristige Reduktion der Wundgröße ist ein valides Indikatorverfahren für die Prognose der vollständigen Wundheilung.[150-152] Es liegt eine umfangreiche Evidenz zur Evaluierung von Wundheilung bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom vor, wobei die Wundgröße weiterhin eine entscheidende Rolle in der Beurteilung chronischer Wunden spielt.[153] Die Berücksichtigung des Wundareals ist von entscheidender Bedeutung für die prognostische Evaluation.[154] Bereits die kurzfristige Wundgrößenabnahme innerhalb weniger Wochen konnte als robuster Indikator für eine erfolgreiche Wundheilung beim

diabetischen Fußsyndrom identifiziert werden.[150, 155] Hierbei stellt sich die Frage, welche Bedeutung die Veränderung der StO_2 auf die Wundgröße und Wundheilung hat.

Diese explorative Studie zeigt eine signifikante Erhöhung der StO_2 im gesamten Fuß, im Wundareal und direkt in der Wunde nach einer EVT. Allerdings konnten in der Kontrollgruppe auch nach vier Monaten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Besonders hervorzuheben ist dabei die Korrelation zwischen der Verbesserung der StO_2 -Werte in der Wunde und im Wundareal mit der Reduktion der Wundfläche. Die aufgezeigten Zusammenhänge stützen die Hypothese, dass StO_2 als Surrogatparameter für die Mikrozirkulation in oberflächlichen Wunden dienen könnte. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse spielt die Wundfläche als aussagekräftiger Indikator für die Wundheilung und Ischämie bei CLTI-Patienten eine relevante Rolle. Die Wundheilung bei Patienten mit pAVK und Fußulzerationen ist ein hochkomplexer Prozess, der eine interdisziplinäre Herangehensweise erfordert. Neben der wiederhergestellten Makrozirkulation sind zahlreiche weitere Faktoren von entscheidender Bedeutung. Hierzu zählen eine adäquate Infektionskontrolle, das Wunddebridement sowie eine adäquate Therapietreue des Patienten. In der vorliegenden Studie wurde daher die Wundfläche nicht als alleiniger Surrogatparameter für die Ischämie gewertet, da diese die komplexe Pathophysiologie der Wundheilung nicht adäquat widerspiegelt. Aus diesem Grund wurde der Wlfl-Score zur weiteren Evaluation der Wundheilung erhoben, um weitere Dimensionen der Wundheilung abzubilden.

Die vergleichenden Analysen der postinterventionellen StO_2 -Messungen miteinander wiesen auffällige Befunde auf. In der EVT-Gruppe zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied in der StO_2 zwischen *Baseline* und *Follow-up*, nicht jedoch zwischen der unmittelbar postinterventionellen Messung nach EVT und dem *Follow-up*. Hierbei waren die StO_2 -Werte unmittelbar nach EVT zudem kein prädiktiver Marker für die spätere Wundheilung. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte ein vorübergehender Einfluss des Kontrastmittels nach der Angiographie sein, da die ersten postinterventionellen Messungen bereits am Tag nach der EVT durchgeführt wurden. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass einige Patienten initial eine Reduktion der StO_2 -Werte unmittelbar nach EVT aufwiesen, während die Werte im weiteren Verlauf beim *Follow-up*

wieder signifikant anstiegen. Weitere Untersuchungen zur Einschätzung des Effekts von Kontrastmitteln auf die Mikrozirkulation könnte zukünftig Gegenstand weiterführender Studien sein.

Der ABI gilt auch heute noch als Goldstandard in der pAVK-Diagnostik, obwohl die Eignung der Methode zur Prognose von Wundheilung insbesondere für CLTI-Patienten unzureichend ist.[156-158] Unsere Beobachtungen zeigen, dass in dieser Studie keine Korrelation zwischen dem ABI und den peripheren StO₂-Werten vor oder nach EVT festgestellt werden konnte. Zudem bestand keine signifikante Assoziation zwischen Veränderungen des ABI und der Wundheilung. Dies deutet darauf hin, dass der ABI kein adäquater Surrogatparameter für die erfolgreiche Wundheilung bei CLTI-Patienten darstellt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den o. g. bisherigen Studien und verdeutlichen die Bedeutung der lokalen Gewebeoxygenierung für die Beurteilung des Heilungsverlaufs. Die Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit, diagnostische Strategien weiterzuentwickeln und ergänzende Parameter in die klinische Praxis zu integrieren, um die Wundheilung und das Management von CLTI-Patienten zu optimieren.

Zusammenfassend demonstrieren die Resultate der vorliegenden Studie, dass die StO₂ ein verlässlicher Prädiktor für die Wundheilung bei CLTI-Patienten nach EVT ist, während der Knöchel-Arm-Index (ABI) keine signifikante Korrelation mit der Wundflächenreduktion oder der Heilungstendenz aufweist. Dies verdeutlicht das hohe Potenzial von NIRS als ergänzendes diagnostisches Instrument zur Optimierung des *Managements* bei CLTI-Patienten.

4.3 Beurteilung von komplexen ischämischen Läsionen

Diese Studie demonstriert, dass NIRS eine schnelle, effiziente und praxisnahe Methode zur Erfassung von Surrogatparametern der Wundperfusion darstellt und eine Prognose über die Heilungstendenz bei CLTI-Patienten nach EVT ermöglichen kann. Ein wesentlicher Vorteil von NIRS liegt in ihrer Fähigkeit, die StO_2 direkt in und um eine Wunde nicht-invasiv und kontaktlos zu quantifizieren. NIRS hat sich als besonders zuverlässig zur Evaluation von Wunden mit nur geringem oder keinem Gangrän- oder Nekroseanteil erwiesen. Dieses Wundbild ist in der klinischen Praxis häufig zu finden und wird auch in unserer Studienpopulation vergleichbar repräsentiert (Wifl-Score der EVT-Gruppe zu Beginn der Studie durchschnittlich 3,4 Punkte).

Ein zentrales Ergebnis dieser Untersuchung ist die signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der StO_2 -Werte und der Wundflächenreduktion sowie des Wifl-Scores. Demgegenüber zeigte der Knöchel-Arm-Index (ABI) keine vergleichbare Assoziation mit dem Heilungsverlauf bei CLTI-Patienten. Die fehlende Korrelation zwischen StO_2 und Wundfläche in der Kontrollgruppe, die sich in der EVT-Gruppe hingegen signifikant zeigte, könnte auf die geringe Anzahl an Patienten in der Kontrollgruppe zurückzuführen sein. Eine mögliche weitere Ursache könnte auch die fehlende Randomisierung darstellen. Dennoch hat sich die Veränderung der Wund- StO_2 zwischen *Baseline* und *Follow-up* in der EVT-Gruppe als signifikanter Prädiktor für die Wundflächenreduktion erwiesen. Diese Beobachtungen geben Hinweise darauf, dass StO_2 -Messungen eine wertvolle Ergänzung in der klinischen Beurteilung der Wundheilungstendenz sein könnten. Allerdings sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Aussagekraft von Veränderungen der StO_2 unmittelbar nach EVT zu beurteilen. Hierbei wäre insbesondere die Fragestellung interessant, ob die StO_2 unmittelbar nach EVT ebenfalls ein prädiktiver Parameter für den Heilungsverlauf ist. Unser Studiendesign terminierte die postinterventionellen Messungen am Folgetag der EVT. Im Hinblick auf diese Beobachtungen war der Zeitpunkt möglicherweise nicht ideal, um signifikante Unterschiede der StO_2 unmittelbar nach EVT zu detektieren. Wir diskutierten verschiedene möglicherweise ursächliche Faktoren, die das Messergebnis potenziell beeinflusst haben. Hierbei könnte die Anwendung von Kontrastmittel am Vortag zu einer Beeinflussung der Mikrozirkulation geführt haben.

Weiterführende Studien könnten auch den Einfluss von Kontrastmittel auf die StO_2 unmittelbar während oder nach einer EVT untersuchen. Möglicherweise könnten sehr frühe NIRS-Messungen aufgrund von Störfaktoren, wie Kontrastmittel, einen geringeren prädiktiven Wert haben. Hierbei wäre auch eine zeitliche Latenz der Verbesserung der Gewebeoxygenierung nach einer makrovaskulären Intervention mit Anpassung der mikrovaskulären Funktion denkbar. Zukünftige Studien sollten daher untersuchen, ob eine Messung kurz- oder mittelfristig nach EVT bereits eine signifikante Aussagekraft für die Wundheilung ermöglichen könnte.

4.4 Limitationen

Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Beobachtungen und erzielten Ergebnisse reflektieren eine Vielzahl von Aspekten der gegenwärtigen Evidenzlage in Bezug auf die Diagnostik und das Management von CLTI-Patienten. Nichtsdestoweniger weist diese Studie auch Limitationen in einigen Bereichen auf. Zu diesen Limitationen dieser Studie zählen im Wesentlichen die geringe Stichprobengröße und das Fehlen einer Randomisierung. Die begrenzte Anzahl an Studienteilnehmern könnte die statistische Aussagekraft, die Generalisierbarkeit sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beeinflussen. Aufgrund der fehlenden Randomisierung besteht auch die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung innerhalb der untersuchten Kohorte.

Ein methodischer Aspekt, der eine Einschränkung der Ergebnisse der Studie darstellen könnte, ist der Verlust von Studienteilnehmern während des *Follow-ups*. Während in der EVT-Gruppe fünf Patienten aus der Nachverfolgung ausschieden, konnte in der Kontrollgruppe ein Patient nicht im Rahmen der *Follow-up*-Untersuchung untersucht werden. In einigen Fällen sind Patienten nicht zu den vereinbarten Nachuntersuchungen erschienen, sodass die Nachuntersuchung nicht in jedem Fall genau vier Monate nach EVT stattfinden konnte. Ein weiterer Grund für ein Ausscheiden war beispielsweise eine zwischenzeitlich durchgeführte anderweitige chirurgische Intervention oder Amputation. Zudem war es nicht immer möglich, bei allen Patienten sämtliche Parameter vollständig zu

erheben, sodass eine vollständige Analyse nicht für alle Datensätze durchgeführt werden konnte.

Obwohl zu Studienbeginn geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurden, lagen diese jedoch unterhalb der statistischen Signifikanzgrenze. Die EVT-Gruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere StO_2 , einen reduzierten ABI-Wert sowie eine größere Wundfläche auf. Diese Unterschiede unterhalb des Signifikanzniveaus könnten potenziell den Zeitpunkt der Revaskularisation und die Zuteilung zur entsprechenden Gruppe des Patienten determiniert haben, da die Entscheidung des behandelnden Angiologen beeinflusst wurde.

Darüber hinaus könnte die geschlechtsspezifische Zusammensetzung der Studienpopulation die Übertragbarkeit der Ergebnisse beeinflussen, da die Mehrheit der untersuchten Patienten männlich war und die Befunde möglicherweise nicht ohne Weiteres auf Patientinnen mit CLTI übertragbar sind. Unterschiede in der Gefäßphysiologie, der Mikrozirkulation sowie im therapeutischen Ansprechen der beiden Geschlechter könnten dabei eine relevante Rolle spielen und sollten in Untersuchungen von zukünftigen Studien verstärkt berücksichtigt werden.

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie hebt die Rolle von NIRS zur Evaluation von Gewebeperfusion und Wundheilung bei Patienten mit CLTI hervor. Die erhobenen Daten zeigen eine signifikante Verbesserung der StO₂ nach Revaskularisation, die mit einer Reduktion der Wundfläche und einer Verbesserung des Wlfl-Scores korrelierte. Diese Befunde betonen den klinischen Nutzen der EVT in einer Patientengruppe, die aufgrund der hohen Rate an Majoramputationen, MACE und insgesamt erhöhter kardiovaskulärer Mortalität als besonders vulnerabel einzustufen ist.

Die Diagnostik und das Management von CLTI-Patienten stellen nach wie vor eine große Herausforderung dar. Etablierte diagnostische Verfahren wie der ABI oder die farbkodierte Duplexsonografie sind für die Erfassung mikrovaskulärer Dysfunktionen unzureichend. Die vorliegende Studie untermauert diese Einschränkungen, da keine signifikante Korrelation zwischen den ABI-Werten und der Wundheilung, den StO₂-Veränderungen oder dem Wlfl-Score nachgewiesen werden konnte. Dies steht im Einklang mit der bestehenden Datenlage, die darauf hinweist, dass der ABI bei Patienten mit CLTI, Diabetes mellitus und Media-sklerose nur eine begrenzte Aussagekraft besitzt. Die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe unterstreichen die Notwendigkeit einer detaillierteren Erfassung des Zustands der Mikrozirkulation, die für die Evaluation von CLTI-Patienten und die Prävention von Majoramputationen von entscheidender Bedeutung ist.

Die vorliegende Studie demonstriert erstmals, dass die NIRS mittels kontaktloser Infrarotkamera eine vielversprechende Methode zur Beurteilung der Mikrozirkulation und Wundheilungstendenz bei CLTI-Patienten darstellt. Die signifikante Zunahme der StO₂-Werte nach EVT sowie die Korrelation zwischen der verbesserten Perfusion und der Wundflächenreduktion zeigen das Potenzial dieser Technik auf. Hierbei erwies sich die lokale StO₂ insbesondere in der Wunde als prädiktiver Indikator für den Heilungsverlauf. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die alleinige Betrachtung makrovaskulärer Parameter, wie sie in der bisherigen klinischen Praxis erfolgt, für die adäquate Einschätzung und Prognose des therapeutischen Erfolgs bei CLTI-Patienten nicht ausreichend ist.

In Anbetracht der hohen Amputationsrate in dieser Population, die mit einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht, könnte die Integration von NIRS in das diagnostische Standardverfahren eine substanzielle Verbesserung der Patientenversorgung ermöglichen. Die Wlfl-Klassifikation, die als Instrument zur Prognose der Wundheilung und Amputationswahrscheinlichkeit eingesetzt wird, könnte durch den Einsatz von NIRS ergänzt werden.

Die bisherigen Studien zu NIRS bei CLTI-Patienten stützen die Beobachtungen der vorliegenden Studie. Allerdings wurden in diesen Studien keine direkten Messungen der Gewebeoxygenierung unmittelbar innerhalb des Wundbereichs durchgeführt. Die vorliegende Untersuchung ist daher die erste ihrer Art, die die StO₂ direkt in und um ischämische Wunden vor und nach EVT erfasst.

Die Resultate unterstreichen die klinische Relevanz der Mikrozirkulation für den Prozess der Wundheilung und liefern Evidenz für den breiteren Einsatz von NIRS als diagnostisches Verfahren in der Behandlung von CLTI-Patienten. Künftige Studien sollten darauf abzielen, die Langzeiteffekte von NIRS-basierten Entscheidungen im *Management* von CLTI-Patienten weiter zu evaluieren und den potenziellen diagnostischen Nutzen in randomisierten kontrollierten Studien zu validieren.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Aboyans, V., et al., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries* Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018. **39**(9): p. 763-816.
2. Mazzolai, L., et al., *2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases*. *Eur Heart J*, 2024. **45**(36): p. 3538-3700.
3. Fowkes, F.G., et al., *Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis*. *Lancet*, 2013. **382**(9901): p. 1329-40.
4. Song, P., et al., *Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis*. *Lancet Glob Health*, 2019. **7**(8): p. e1020-e1030.
5. Criqui, M.H. and V. Aboyans, *Epidemiology of peripheral artery disease*. *Circ Res*, 2015. **116**(9): p. 1509-26.
6. Belcaro, G., et al., *Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1))*. *Atherosclerosis*, 2001. **156**(2): p. 379-87.
7. Bullen, C., *Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008. **6**(6): p. 883-95.
8. Morris, P.B., et al., *Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(12): p. 1378-91.
9. Joosten, M.M., et al., *Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men*. *JAMA*, 2012. **308**(16): p. 1660-7.
10. Lim, S.S., et al., *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2224-60.
11. Valentine, R.J., et al., *Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults*. *J Vasc Surg*, 2004. **39**(2): p. 351-6.
12. Wassel, C.L., et al., *Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(13): p. 1386-92.
13. Khaleghi, M., et al., *Family history as a risk factor for peripheral arterial disease*. *Am J Cardiol*, 2014. **114**(6): p. 928-32.
14. Meijer, W.T., et al., *Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(19): p. 2934-8.

Literatur- und Quellenverzeichnis

15. Allison, M.A., et al., *The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(6): p. 1190-7.
16. Aboyans, V., et al., *Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels*. Circulation, 2006. **113**(22): p. 2623-9.
17. Aung, P.P., et al., *Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **2007**(4): p. CD000123.
18. Emdin, C.A., et al., *Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(14): p. 1552-1562.
19. Howard, D.P., et al., *Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention*. Circulation, 2015. **132**(19): p. 1805-15.
20. American Diabetes, A., *Peripheral arterial disease in people with diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3333-41.
21. Aboyans, V., et al., *The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects*. J Vasc Surg, 2008. **48**(5): p. 1197-203.
22. London, G.M., et al., *Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(9): p. 1731-40.
23. Giachelli, C.M., *Vascular calcification mechanisms*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(12): p. 2959-64.
24. Diehm, C., et al., *High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study*. Atherosclerosis, 2004. **172**(1): p. 95-105.
25. Norgren, L., et al., *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. J Vasc Surg, 2007. **45 Suppl S**: p. S5-67.
26. Leng, G.C. and F.G. Fowkes, *The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys*. J Clin Epidemiol, 1992. **45**(10): p. 1101-9.
27. Xu, D., et al., *Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis*. Can J Cardiol, 2013. **29**(4): p. 492-8.
28. Criqui, M.H., et al., *The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(18): p. 1506-12.
29. Ankle Brachial Index, C., et al., *Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis*. JAMA, 2008. **300**(2): p. 197-208.
30. Stoffers, H.E., et al., *The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care*. J Clin Epidemiol, 1996. **49**(12): p. 1401-5.
31. Goss, D.E., et al., *Raised ankle/brachial pressure index in insulin-treated diabetic patients*. Diabet Med, 1989. **6**(7): p. 576-8.
32. Aboyans, V., et al., *Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2012. **126**(24): p. 2890-909.

33. Tehan, P.E., D. Santos, and V.H. Chuter, *A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease*. Vasc Med, 2016. **21**(4): p. 382-9.
34. Quong, W.L., et al., *Reassessing the normal toe-brachial index in young healthy adults*. J Vasc Surg, 2016. **63**(3): p. 652-6.
35. Collins, R., et al., *A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease*. Health Technol Assess, 2007. **11**(20): p. iii-iv, xi-xiii, 1-184.
36. Mustapha, N.M., et al., *Transcutaneous partial oxygen pressure assessment of the ischemic lower limb*. Surg Gynecol Obstet, 1983. **156**(5): p. 582-4.
37. Scheffler, A. and H. Rieger, *Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcpO₂) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia)*. Vasa, 1992. **21**(2): p. 111-26.
38. Got, I., *[Transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂): advantages and limitations]*. Diabetes Metab, 1998. **24**(4): p. 379-84.
39. Vesterager, P., *Transcutaneous pO₂ electrode*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1977. **146**: p. 27-30.
40. Padberg, F.T., et al., *Transcutaneous oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischemic extremity*. J Surg Res, 1996. **60**(2): p. 365-9.
41. Woo, Y., et al., *TcPO₂ Value Can Predict Wound Healing Time in Clinical Practice of CLTI Patients*. Ann Vasc Surg, 2023. **91**: p. 249-256.
42. Kayama, T., et al., *A Pilot Study Investigating the Use of Regional Oxygen Saturation as a Predictor of Ischemic Wound Healing Outcome after Endovascular Treatment in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia*. Ann Vasc Dis, 2021. **14**(1): p. 23-30.
43. Wutschert, R. and H. Bounameaux, *Determination of amputation level in ischemic limbs. Reappraisal of the measurement of TcPo₂*. Diabetes Care, 1997. **20**(8): p. 1315-8.
44. Wyss, C.R., et al., *Relationship between transcutaneous oxygen tension, ankle blood pressure, and clinical outcome of vascular surgery in diabetic and nondiabetic patients*. Surgery, 1987. **101**(1): p. 56-62.
45. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. **14 Suppl 2**: p. S1-113.
46. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
47. European Association of Cardiovascular, P., et al., *Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key*

- components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* Eur Heart J, 2010. **31**(16): p. 1967-74.
48. Regensteiner, J.G. and W.R. Hiatt, *Exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease.* Exerc Sport Sci Rev, 1995. **23**: p. 1-24.
 49. McDermott, M.M., et al., *Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment.* JAMA, 2001. **286**(13): p. 1599-606.
 50. Lauret, G.J., et al., *Physical activity monitoring in patients with intermittent claudication.* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014. **47**(6): p. 656-63.
 51. Mazzolai, L., et al., *Exercise therapy for chronic symptomatic peripheral artery disease.* Eur Heart J, 2024. **45**(15): p. 1303-1321.
 52. Hamburg, N.M. and M.A. Creager, *Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease.* Circ J, 2017. **81**(3): p. 281-289.
 53. Harwood, A.E., et al., *A Review of the Potential Local Mechanisms by Which Exercise Improves Functional Outcomes in Intermittent Claudication.* Ann Vasc Surg, 2016. **30**: p. 312-20.
 54. Vanhoutte, P.M., C. De Mey, and D. Wellens, *Intermittent claudication--pathophysiological considerations.* Acta Cardiol, 1979. **34**(3): p. 125-32.
 55. Coffman, J.D., *Pathophysiology of obstructive arterial disease.* Herz, 1988. **13**(6): p. 343-50.
 56. van der Gaag, A., et al., *12. Vascular pain: Ischemic pain in the extremities and Raynaud's syndrome.* Pain Pract, 2024. **25**(1).
 57. Lane, R., et al., *Exercise for intermittent claudication.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(7): p. CD000990.
 58. Leng, G.C., B. Fowler, and E. Ernst, *Exercise for intermittent claudication.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000990.
 59. Fokkenrood, H.J., et al., *Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): p. CD005263.
 60. Lauret, G.J., et al., *Modes of exercise training for intermittent claudication.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(7): p. CD009638.
 61. Harwood, A.E., et al., *A Systematic Review of the Uptake and Adherence Rates to Supervised Exercise Programs in Patients with Intermittent Claudication.* Ann Vasc Surg, 2016. **34**: p. 280-9.
 62. Jaff, M.R., *Pharmacotherapy for peripheral arterial disease: emerging therapeutic options.* Angiology, 2002. **53**(6): p. 627-33.
 63. Pineda, J.R., E.S. Kim, and O.O. Osinbowale, *Impact of pharmacologic interventions on peripheral artery disease.* Prog Cardiovasc Dis, 2015. **57**(5): p. 510-20.
 64. Bradberry, J.C., *Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, and role of antithrombotic therapy.* J Am Pharm Assoc (2003), 2004. **44**(2 Suppl 1): p. S37-44; quiz S44-5.
 65. Kitrou, P., et al., *Current Evidence and Future Perspectives on Anti-platelet and Statin Pharmacotherapy for Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease.* Curr Vasc Pharmacol, 2017. **15**(5): p. 430-445.

66. Antoniou, G.A., et al., *Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis*. *Vascul Pharmacol*, 2014. **63**(2): p. 79-87.
67. Heart Protection Study Collaborative, G., *Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions*. *J Vasc Surg*, 2007. **45**(4): p. 645-654; discussion 653-4.
68. Murphy, S.A., et al., *Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(4): p. 353-361.
69. Westin, G.G., et al., *Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(7): p. 682-690.
70. Kumbhani, D.J., et al., *Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(41): p. 2864-72.
71. Meade, T., et al., *Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2002. **325**(7373): p. 1139.
72. Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(18): p. 1713-1722.
73. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*, 2013. **31**(7): p. 1281-357.
74. Bavry, A.A., et al., *Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril STudy*. *Hypertension*, 2010. **55**(1): p. 48-53.
75. Cushman, W.C., et al., *SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management*. *Hypertension*, 2016. **67**(2): p. 263-5.
76. Group, S.R., et al., *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(22): p. 2103-16.
77. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, I., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(3): p. 145-53.
78. Yusuf, S., et al., *Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(12): p. 1225-37.
79. Mirault, T., et al., *Impact of betablockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(5): p. e5916.
80. Soga, Y., et al., *Beta-blocker Treatment Does Not Worsen Critical Limb Ischemia in Patients Receiving Endovascular Therapy*. *J Atheroscler Thromb*, 2015. **22**(5): p. 481-9.
81. Shahin, Y., et al., *Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication*. *Atherosclerosis*, 2013. **231**(2): p. 283-90.
82. Espinola-Klein, C., et al., *beta-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial*. *Hypertension*, 2011. **58**(2): p. 148-54.

Literatur- und Quellenverzeichnis

83. Kersting, J., et al., *Guideline-Oriented Therapy of Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) - Current Data and Perspectives*. Rofo, 2019. **191**(4): p. 311-322.
84. Almahameed, A. and D.L. Bhatt, *Contemporary management of peripheral arterial disease: III. Endovascular and surgical management*. Cleve Clin J Med, 2006. **73 Suppl 4**: p. S45-51.
85. Dake, M.D., et al., *Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial*. Circulation, 2016. **133**(15): p. 1472-83; discussion 1483.
86. Indes, J.E., et al., *Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis*. J Endovasc Ther, 2013. **20**(4): p. 443-55.
87. Vartanian, S.M. and M.S. Conte, *Surgical intervention for peripheral arterial disease*. Circ Res, 2015. **116**(9): p. 1614-28.
88. Balzer, K.M. and B.T. Weis-Muller, *Results of open vascular surgical therapy in chronic peripheral arterial disease*. Vasa, 2011. **40**(5): p. 359-67.
89. Agarwal, S., K. Sud, and M.H. Shishehbor, *Nationwide Trends of Hospital Admission and Outcomes Among Critical Limb Ischemia Patients: From 2003-2011*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(16): p. 1901-13.
90. Norman, P.E., J.W. Eikelboom, and G.J. Hankey, *Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications*. Med J Aust, 2004. **181**(3): p. 150-4.
91. Conte, M.S., et al., *Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019. **58**(1S): p. S1-S109 e33.
92. Feuer, D.S., et al., *Microvascular Dysfunction as a Systemic Disease: A Review of the Evidence*. Am J Med, 2022. **135**(9): p. 1059-1068.
93. Behroozian, A. and J.A. Beckman, *Microvascular Disease Increases Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020. **40**(3): p. 534-540.
94. Abu Dabrh, A.M., et al., *The natural history of untreated severe or critical limb ischemia*. J Vasc Surg, 2015. **62**(6): p. 1642-51 e3.
95. Kim, *Global burden of peripheral artery disease and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*.
.
96. Tarvainen, S., et al., *Critical limb-threatening ischaemia and microvascular transformation: clinical implications*. Eur Heart J, 2024. **45**(4): p. 255-264.
97. Sigvant, B., F. Lundin, and E. Wahlberg, *The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016. **51**(3): p. 395-403.
98. Jakubseviciene, E., et al., *Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial*. Int J Environ Res Public Health, 2014. **11**(8): p. 7961-76.

Literatur- und Quellenverzeichnis

99. Kruidenier, L.M., et al., *Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial*. J Vasc Interv Radiol, 2011. **22**(7): p. 961-8.
100. Aronow, W.S., *Management of peripheral arterial disease*. Cardiol Rev, 2005. **13**(2): p. 61-8.
101. Spoorendonk, J.A., M. Krol, and C. Alleman, *The burden of amputation in patients with peripheral arterial disease in the Netherlands*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2020. **61**(4): p. 435-444.
102. Eid, M.A., K.S. Mehta, and P.P. Goodney, *Epidemiology of peripheral artery disease*. Semin Vasc Surg, 2021. **34**(1): p. 38-46.
103. Shah, S.K., et al., *Lower extremity amputations: factors associated with mortality or contralateral amputation*. Vasc Endovascular Surg, 2013. **47**(8): p. 608-13.
104. Jones, W.S., et al., *High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease*. Am Heart J, 2013. **165**(5): p. 809-15, 815 e1.
105. Abou-Zamzam, A.M., Jr., et al., *A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization*. Ann Vasc Surg, 2007. **21**(4): p. 458-63.
106. Creager, M.A., et al., *Reducing Nontraumatic Lower-Extremity Amputations by 20% by 2030: Time to Get to Our Feet: A Policy Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2021. **143**(17): p. e875-e891.
107. Beckman, J.A., et al., *Microvascular Disease, Peripheral Artery Disease, and Amputation*. Circulation, 2019. **140**(6): p. 449-458.
108. Barnes, J.A., et al., *Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020. **40**(8): p. 1808-1817.
109. Foussard, N., et al., *Lower-limb peripheral arterial disease and amputations in people with diabetes: Risk factors, prognostic value and management*. Presse Med, 2023. **52**(1): p. 104164.
110. Allie, D.E., et al., *Critical limb ischemia: a global epidemic. A critical analysis of current treatment unmasks the clinical and economic costs of CLI*. EuroIntervention, 2005. **1**(1): p. 75-84.
111. Saratzis, A., et al., *Economic impact of limb-salvage strategies in chronic limb-threatening ischaemia: modelling and budget impact study based on national registry data*. BJS Open, 2024. **8**(5).
112. Barshes, N.R., et al., *Minor amputation and palliative wound care as a strategy to avoid major amputation in patients with foot infections and severe peripheral arterial disease*. Int J Low Extrem Wounds, 2014. **13**(3): p. 211-9.
113. Jung, C., *Assessment of microcirculation in cardiogenic shock*. Curr Opin Crit Care, 2019. **25**(4): p. 410-416.
114. De Backer, D., et al., *How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference*. Crit Care, 2007. **11**(5): p. R101.
115. Hernandez, G., A. Bruhn, and C. Ince, *Microcirculation in sepsis: new perspectives*. Curr Vasc Pharmacol, 2013. **11**(2): p. 161-9.
116. Struijker-Boudier, H.A., et al., *Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease*. Eur Heart J, 2007. **28**(23): p. 2834-40.

Literatur- und Quellenverzeichnis

117. Verdant, C.L., et al., *Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis*. Crit Care Med, 2009. **37**(11): p. 2875-81.
118. Sallissalmi, M., et al., *Evaluation of sublingual microcirculatory blood flow in the critically ill*. Acta Anaesthesiol Scand, 2012. **56**(3): p. 298-306.
119. Kara, A., S. Akin, and C. Ince, *Monitoring microcirculation in critical illness*. Curr Opin Crit Care, 2016. **22**(5): p. 444-52.
120. Forsythe, R.O., et al., *Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review*. Diabetes Metab Res Rev, 2020. **36** Suppl 1: p. e3278.
121. Antonopoulos, C.N., et al., *Predictors of Wound Healing Following Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia*. Vasc Endovascular Surg, 2019. **53**(8): p. 649-657.
122. De Backer, D., *Is microcirculatory assessment ready for regular use in clinical practice?* Curr Opin Crit Care, 2019. **25**(3): p. 280-284.
123. Laroche, D., et al., *Microcirculatory Assessment of Arterial Below-Knee Stumps: Near-Infrared Spectroscopy Versus Transcutaneous Oxygen Tension-A Preliminary Study in Prosthesis Users*. Arch Phys Med Rehabil, 2017. **98**(6): p. 1187-1194.
124. Lima, A., et al., *The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients*. Crit Care Med, 2011. **39**(7): p. 1649-54.
125. Butler, E., M. Chin, and A. Aneman, *Peripheral Near-Infrared Spectroscopy: Methodologic Aspects and a Systematic Review in Post-Cardiac Surgical Patients*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017. **31**(4): p. 1407-1416.
126. Donati, A., et al., *Near-infrared spectroscopy for assessing tissue oxygenation and microvascular reactivity in critically ill patients: a prospective observational study*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 311.
127. Boushel, R. and C.A. Piantadosi, *Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation*. Acta Physiol Scand, 2000. **168**(4): p. 615-22.
128. Owen-Reece, H., et al., *Near infrared spectroscopy*. Br J Anaesth, 1999. **82**(3): p. 418-26.
129. Jobsis, F.F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*. Science, 1977. **198**(4323): p. 1264-7.
130. Mancini, D.M., et al., *Validation of near-infrared spectroscopy in humans*. J Appl Physiol (1985), 1994. **77**(6): p. 2740-7.
131. Marin, T. and J. Moore, *Understanding near-infrared spectroscopy*. Adv Neonatal Care, 2011. **11**(6): p. 382-8.
132. Bowen, R.T., G.; Goodwin, M., *Correlation of near infrared spectroscopy measurements of tissue oxygen saturation with transcutaneous pO₂ in patients with chronic wounds*. SM Vasc. Med., 2016.
133. Serena, T.E., et al., *Comparing near infrared spectroscopy and transcutaneous oxygen measurement in hard-to-heal wounds: a pilot study*. J Wound Care, 2020. **29**(Sup6): p. S4-S9.
134. Ubbink, D.T., et al., *Capillary microscopy is a diagnostic aid in patients with acral ischemia*. Angiology, 1995. **46**(1): p. 59-64.
135. Lee, P., et al., *Digital blood flow and nailfold capillary microscopy in Raynaud's phenomenon*. J Rheumatol, 1986. **13**(3): p. 564-9.

Literatur- und Quellenverzeichnis

136. Mills, J.L., Sr., et al., *The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (Wifl)*. J Vasc Surg, 2014. **59**(1): p. 220-34 e1-2.
137. Azuma, N., *The Diagnostic Classification of Critical Limb Ischemia*. Ann Vasc Dis, 2018. **11**(4): p. 449-457.
138. van Reijen, N.S., et al., *Editor's Choice - The Prognostic Value of the Wifl Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019. **58**(3): p. 362-371.
139. Cerqueira, L.O., et al., *Wifl classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review*. J Vasc Bras, 2020. **19**: p. e20190070.
140. Beropoulos, E., et al., *Validation of the Wound, Ischemia, foot Infection (Wifl) classification system in nondiabetic patients treated by endovascular means for critical limb ischemia*. J Vasc Surg, 2016. **64**(1): p. 95-103.
141. Little, C., et al., *An overview of techniques used to measure wound area and volume*. J Wound Care, 2009. **18**(6): p. 250-3.
142. Jorgensen, L.B., et al., *Methods to assess area and volume of wounds - a systematic review*. Int Wound J, 2016. **13**(4): p. 540-53.
143. Rogers, L.C., et al., *Digital planimetry results in more accurate wound measurements: a comparison to standard ruler measurements*. J Diabetes Sci Technol, 2010. **4**(4): p. 799-802.
144. Mayrovitz, H.N. and L.B. Soontupe, *Wound areas by computerized planimetry of digital images: accuracy and reliability*. Adv Skin Wound Care, 2009. **22**(5): p. 222-9.
145. Schremmer, J., et al., *Impact of Peripheral Angioplasty on Wound Oxygenation and Healing in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Measured by Near-Infrared Spectroscopy*. Biomedicines, 2024. **12**(8).
146. Hata, Y., et al., *Risk Stratification for 2-Year Mortality in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Undergoing Endovascular Therapy*. J Atheroscler Thromb, 2021. **28**(5): p. 477-482.
147. Maheshwari, N., et al., *Postintervention monitoring of peripheral arterial disease wound healing using dynamic vascular optical spectroscopy*. J Biomed Opt, 2022. **27**(12): p. 125002.
148. Geskin, G., et al., *Effects of Lower Limb Revascularization on the Microcirculation of the Foot: A Retrospective Cohort Study*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(6).
149. Boezeman, R.P., et al., *Monitoring of Foot Oxygenation with Near-infrared Spectroscopy in Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Percutaneous Transluminal Angioplasty: A Pilot Study*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016. **52**(5): p. 650-656.
150. Sheehan, P., *Early change in wound area as a predictor of healing in diabetic foot ulcers: knowing "when to say when"*. Plast Reconstr Surg, 2006. **117**(7 Suppl): p. 245S-247S.
151. Moore, K., *Using wound area measurement to predict and monitor response to treatment of chronic wounds*. J Wound Care, 2005. **14**(5): p. 229-32.
152. Cardinal, M., et al., *Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure*. Wound Repair Regen, 2008. **16**(1): p. 19-22.

Literatur- und Quellenverzeichnis

153. Cho, S.K., et al., *Development of a Model to Predict Healing of Chronic Wounds Within 12 Weeks*. Adv Wound Care (New Rochelle), 2020. **9**(9): p. 516-524.
154. Margolis, D.J., et al., *Further evidence that wound size and duration are strong prognostic markers of diabetic foot ulcer healing*. Wound Repair Regen, 2022. **30**(4): p. 487-490.
155. Sheehan, P., et al., *Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial*. Plast Reconstr Surg, 2006. **117**(7 Suppl): p. 239S-244S.
156. Gardner, A.W. and R.J. Clancy, *The relationship between ankle-brachial index and leisure-time physical activity in patients with intermittent claudication*. Angiology, 2006. **57**(5): p. 539-45.
157. Stein, R., et al., *Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease*. Vasc Med, 2006. **11**(1): p. 29-33.
158. AbuRahma, A.F., et al., *Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease*. J Vasc Surg, 2020. **71**(3): p. 937-945.

6 Danksagung

An erster Stelle gilt mein aufrichtiger Dank meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Roberto Sansone, für seine verlässliche und engagierte Betreuung. Er stand mir während des gesamten Projekts stets beratend und unterstützend zur Seite.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Manuel Stern und Herrn Dr. med. Lucas Busch, die mich mit großem persönlichem Einsatz durch alle Phasen dieses Projekts begleitet haben. Sie haben nicht nur ihre wissenschaftliche Expertise eingebracht, sondern auch viel private Zeit investiert und mir bei fachlichen, wie organisatorischen Fragen jederzeit zur Seite gestanden.

Herzlichen Dank auch an alle Mitglieder unserer angiologischen Arbeitsgruppe, die meine Arbeit mit wertvoller Kritik und konstruktiven Vorschlägen bereichert haben. Besonders danken möchte ich Frau Dr. med. Johanna Schremmer, die mich zunächst als Co-Doktorandin und später als Betreuerin intensiv unterstützt hat. Ihr gebührt auch mein Dank für die engagierte Ausarbeitung unserer gemeinsamen Publikation und das kritische Korrekturlesen dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Christoph Suschek danke ich herzlich für seine Rolle als Gutachter meiner Arbeit.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie. An erster Stelle danke ich meiner wunderbaren Verlobten, die mich über das gesamte Studium hinweg und während der Promotionszeit mit Liebe und unermüdlicher Unterstützung begleitet hat. Meiner Mutter danke ich von Herzen für ihren Rückhalt in schwierigen Zeiten. Ihre Zuversicht und Energie haben mich stets motiviert am Ball zu bleiben. Auch meinem Bruder danke ich für sein offenes Ohr und seine Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Großeltern. Ihr Vertrauen in mich war eine ständige Quelle der Stärke. Die Liebe meiner Großmutter hat mir die Kraft gegeben, diese Arbeit trotz aller privaten und beruflichen Herausforderungen zu vollenden.

Ihnen allen widme ich diese Arbeit in Liebe und tiefer Dankbarkeit.