

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Komm. Direktor: Priv.-Doz. Dr. Michel Noutsias)

Direkte Ulcussonographie zur Graduierung ätiologischer Faktoren beim Ulcus cruris

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Nikolaus Joachim Kredteck

geb. am 18.10.1950

in Beckingen/Saar.

Betreuer: Prof. Dr. med. Bettina-Maria Taute

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Bettina-Maria Taute
2. Univ.-Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter
3. Prof. Dr. med. Johannes Schweizer, Chemnitz

28.08.2018

11.06.2019

Referat

Hintergrund: Eine exakte Klärung der ätiologischen Zusammenhänge ist beim Ulcus cruris für eine erfolgreiche Behandlung von größter Wichtigkeit. Insbesondere bedarf es einer genauen Untersuchung zugrundeliegender arterieller und venöser Durchblutungsstörungen. Die farbkodierte Duplexsonographie der zuführenden Arterien und abführenden Venen gehört zum Standard der Diagnostik. Dies gilt jedoch nicht für eine Ultraschalluntersuchung des Ulcus selbst, obwohl gerade hier Gewebeschädigung und Mikrozirkulationsstörung lokalisiert sind.

Ziel: Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob die direkte Ulcussonographie im Diagnosespektrum nutzbringend sein kann und eine genauere Graduierung venöser und arterieller ätiologischer Faktoren ermöglicht.

Methodik: In eine prospektive klinische Studie wurden 69 Patienten (42 weiblich, 27 männlich, Altersmittelwert 75,01 Jahre) mit 78 Ulcera crurum ohne Problemkeimnachweis einbezogen. Nach steriler Folienversiegelung der Ulcera konnten am liegenden Patienten eine ABI-Kalkulation mittels CW-Doppler-Sonographie und die direkte, farbkodierte Ulcussonographie mit einem 18-MHz-Schallkopf vorgenommen werden. Bei den arteriellen Messungen wurden der Resistenzindex nach Pourcelot und die systolische Akzelerationszeit nach Zwiebel von jeweils drei epifaszialen Arterien erfasst und mit Ergebnissen der ABI-Kalkulationen und der RI und AZ der Unterschenkelarterien verglichen. Venöse Messungen umfassten die Durchmesserbestimmungen von drei epifaszialen Venen je Patient. Verglichen wurden die Messdaten der eingeschlossenen Patienten mit denen von 15 epifaszialen Venen vier gefäßgesunder Probanden. Weiter erfolgten liegend Refluxprüfungen unter Provokation.

Ergebnisse: Die direkte Ulcussonographie ist bei entsprechender Vorbereitung gut praktikabel und für den Patienten wenig belastend (0,57 in der Schmerzskala von 1 – 10). Die epifaszial gemessenen RI und AZ zeigten gute Korrelationen zum ABI ($r=0,635/0,626$, $p<0,001$) und zu den subfaszial gemessenen RI und AZ ($r=0,666/0,635$, $p<0,001$). Die Ulcera mit ätiologisch venöser Beteiligung wiesen größere epifasziale a. p. - Venendurchmesser im Ulcus auf als Ulcera ohne venöse Genese. Eine aussagekräftige Refluxdiagnostik in den Ulcusvenen gelang in liegender Position nur unzureichend. Zahlreiche diagnostisch wertvolle morphologische und funktionelle Aspekte konnten darüber hinaus ermittelt werden wie Art und Ausmaß der Gewebe- und Faziendestruktion, Differenzierbarkeit weicher und indurierter Ödeme durch den Kompressionstest, Erfassung von Abszedierungen im Ulcus und Verdachtsmomente für das Vorliegen einer Vaskulitis oder eines Ulcuskarzinoms.

Schlussfolgerung: Die direkte Ulcussonographie ist zusätzlich zu der herkömmlichen Diagnostik geeignet, wichtige Informationen zur Ätiologie und zur Graduierung verschiedener Ursachen bei chronischen Unterschenkelgeschwüren beizutragen.

Kredteck, Nikolaus Joachim: Direkte Ulcussonographie zur Graduierung ätiologischer Faktoren beim Ulcus cruris. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 61 Seiten, 2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Ulcus cruris	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Prävalenz und Inzidenz	1
1.1.3	Sozioökonomische Bedeutung	2
1.2	Die Ätiologie des Ulcus cruris	3
1.2.1	Chronisch venösen Insuffizienz (CVI)	5
1.2.2	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	7
1.2.3	Systolische Akzelerationszeit (AZ) und Resistenzindex (RI)	8
1.2.4	Sonstige Ursachen für ein Ulcus cruris	9
2	Zielstellung	11
3	Material und Methodik	12
3.1	Patientengut	12
3.1.1	Einschlusskriterien	12
3.1.2	Ausschlusskriterien	12
3.1.3	Vorgespräch mit dem Patienten, Aufklärung und Einwilligung	12
3.2	Methoden	13
3.2.1	Ulcusanamnese	13
3.2.2	ABI-Kalkulation	13
3.2.3	Vorbereitung der Wundfläche für die direkte Ulcussonographie	15
3.2.4	Direkte Ulcussonographie	17
3.2.5	Speicherung und Auswertungen der Messdaten	18
3.2.6	Arterielle Messungen	19
3.2.7	Venöse Messungen epifaszial	22
4	Ergebnisse	24
4.1	Charakterisierung des Patientenguts	24
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	24
4.1.2	Ätiologische Gruppenzuordnung im Patientengut	25
4.2	Ulcusanamnese und klinische Untersuchungen	26
4.2.1	Zeitverlauf der Ulcuskrankheit	26
4.2.2	Angaben zu Schmerzen während der Untersuchung	27
4.2.3	Praktikabilität der Folienversiegelung im Routinealltag	27
4.3	Messungen des Resistenzindex (RI)	28
4.3.1	Korrelationsgradmessung der epifaszialen RI mit dem ABI	28
4.3.2	Vergleiche verschiedener ABI-Messungen mit den epifaszialen RI	29

4.3.3	Vergleiche der Messdaten in verschiedenen Schichttiefen	29
4.3.4	Korrelationsgradmessungen der epifaszialen RI mit den subfaszialen RI	30
4.3.5	Korrelationsgradmessungen der epifaszialen RI mit den absoluten KAD	32
4.4	Messungen der systolischen Akzelerationszeiten (AZ)	32
4.4.1	Korrelationsgradmessung der epifaszialen AZ mit dem ABI	32
4.4.2	Vergleiche der Korrelationen ACC-1-int und ACC-2 mit dem ABI	34
4.4.3	Korrelationsgradmessung epifaszialer AZ mit den subfaszialen AZ (ATA)	35
4.4.4	Vergleich der RI und AZ vor und nach interventioneller Therapie der pAVK	36
4.5	Venöse Untersuchungsergebnisse	37
4.5.1	Venendurchmesser der Referenzgruppe	37
4.5.2	Epifasziale Venendurchmesser der Ulcuspatienten	38
4.5.3	Ergebnisse der Refluxmessungen	39
4.6	Besondere sonomorphologische Befunde bei der direkten Ulcussonographie	40
5	Diskussion	44
5.1	Bedeutung einer verbesserten Differentialdiagnostik beim Ulcus cruris	44
5.2	Epidemiologische Daten	44
5.3	Anamnestiche Angaben der Patienten	44
5.4	Praktikabilität der direkten Ulcussonographie	45
5.5	Diskussion der Messergebnisse zur arteriellen Perfusion im Ulcus	45
5.5.1	Beurteilung der Messergebnisse der epifaszialen RI im Ulcus.	46
5.5.2	Beurteilung der Messergebnisse der epifaszialen AZ im Ulcus	47
5.5.3	Vergleich epifaszialer AZ im Ulcus mit subfaszialen AZ	48
5.5.4	Zusammenfassende Diskussion der arteriellen Messdaten und Ausblick	48
5.6	Diskussion und Bewertung der venösen epifaszialen Befunde	49
5.7	Besondere sonomorphologische Befunde im Ulcus cruris	51
5.7.1	Beurteilung des Ulcusrandes	51
5.7.2	Beurteilung der Konsistenz bei Druckversuchen	51
5.7.3	Beurteilung der Faszie	52
5.7.4	Besondere Befunde	52
6	Zusammenfassung	54
7	Literaturverzeichnis	56
8	Thesen	61
	Selbständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

A.	- Arteria
A. pop.	- Arteria poplitea
A. fem.	- Arteria femoralis
Abb.	- Abbildung
ABI	- Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial-index)
ACC-1-int	- Acceleration time-1
ACC-2	- Acceleration time-2
ADP	- Arteria dorsalis pedis
AF	- Arteria fibularis
AHA	- American heart association
APC	- Aktives Protein C
ATA	- Arteria tibialis anterior
ATP	- Arteria tibialis posterior
AZ	- Akzelerationszeit systolisch
bds.	- beidseits
bzw.	- beziehungsweise
ca.	- circa
cm	- Zentimeter
CVI	- Chronische venöse Insuffizienz
CW-Doppler	- Continious wave Doppler
d.h.	- das heißt
DGfW	- Deutsche Gesellschaft für Wundheilung
DICOM	- Digital Imaging and Communications in Medicine
DSA	- Digitale Subtraktions Angiographie
et al.	- et aliter
FKDS	- Farbkodierte Duplexsonographie

ggf.	- gegebenenfalls
HAP Method	- high ankle pressure method
IVUS	- Intravaskulärer Ultraschall
JPEG	- Joint Photographic Experts Group
KAD	- Knöchelarteriendruck
KM	- Kontrastmittel
LAP Method	- low ankle pressure method
m	- Meter
MHz	- Megahertz
mm	- Millimeter
mmHG	- Millimeter Quecksilbersäule
MMP	- Matrix Metalloproteasen
m/s	- Meter pro Sekunde
min	- Minuten
MRGN	- Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	- Multiresistenter Staphylococcus aureus
NAST	- Nierenarterienstenose
o.g.	- oben genannte(n)
p.a.	- posterior anterior
PAI	- Plasminogen-Aktivator- Inhibitor
pAVK	- periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	- Perkutane transluminale Angioplastie
PTS	- Postthrombotisches Syndrom
RI	- Resistenzindex
ROI	- Region of interest
s	- Sekunde
SQL	- Structured Query Language

TAP1	- Transporter associated with Antigen Processing 1
t-PA	- Tissue Plasminogen Activator
u.a.	- unter anderem
US	- Unterschenkel
USB	- Universal Serial Bus
V.	- Vena
V.A.C.	- Vacuum Assisted Closure
VEGF	- Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	- vergleiche
Vmax	- maximale Strömungsgeschwindigkeit
vs.	- versus
z. B.	- zum Beispiel
Z. n.	- Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Das Ulcus cruris

1.1.1 Definition

Das Ulcus cruris ist definiert als „Substanzdefekt in pathologisch verändertem Gewebe des Unterschenkels“ (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2008). Zusätzliche Angaben zur Ätiologie sind in der Krankheitsbezeichnung üblich und sinnvoll. So weisen die Begriffe Ulcus cruris venosum auf eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) und Ulcus cruris arteriosum auf eine arterielle Perfusionsstörung als Ursache hin. Das sogenannte Ulcus cruris mixtum bedeutet, dass ursächlich sowohl venöse als auch arterielle Faktoren bestehen. Diese drei Formen stellen mit etwa 80% die größte Gruppe der Ursachen eines Ulcus cruris dar. Die Ätiologie der verbleibenden 20% ist unterschiedlich, es finden sich hierunter auch seltene Ursachen (Dissemond, 2011). Der Krankheitsverlauf ist oft sehr langwierig. Als therapieresistent wird ein Ulcus bezeichnet, „das unter optimaler Therapie innerhalb von drei Monaten keine Heilungstendenz zeigt bzw. nicht innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten abgeheilt ist“ (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2008). Für den Patienten mit einem Ulcus cruris bedeutet die Diagnose eine meist schwere Belastung mit oft weitreichenden Einschränkungen der Lebensqualität (Wienert, 1999). Es besteht bei ca. 80% der Patienten eine Schmerzbelastung (Stücker und Dörler, 2014). Die Prognose ist eher schlecht. „Weniger als 40 % aller Ulcera heilen innerhalb von 3 Monaten ab, 8 % sind selbst nach 5 Jahren noch offen“ (Böhler, 2016). Die Prognose bezüglich der Abheilung wird im Wesentlichen bestimmt durch die Größe der Ulceration sowie durch deren Bestandsdauer (Phillips et al., 2000). Der Verlauf ist meist durch häufig rezidivierende Infektionen kompliziert. Eine aufwändige Verbandstherapie ist unerlässlich, ebenso wie oft langwierige stationäre Behandlungen (Kahle et al., 2011).

1.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Ulcus cruris sind in der Literatur rar und schwanken erheblich (Heit et al., 2001). Sie sind in hohem Maße abhängig von unterschiedlichen methodischen Ansätzen, der Art der Datenerhebung und vom untersuchten Patientengut. Die meisten Studien berücksichtigen alle Ulcera crurum ohne Differenzierung ihrer Ätiologie und Lokalisation. Meist wurden auch Fußulcera eingeschlossen (Nelzén et al., 1991). Die Daten wurden überwiegend durch Fragebögen erhoben und sind damit insgesamt weniger verlässlich als Ergebnisse, die auf klinischen und apparativen Untersuchungen in Behandlungseinrichtungen beruhen (Wienert, 1999). Die Prävalenz des Ulcus cruris wird insgesamt wahrscheinlich unterschätzt (Nelzén et al., 1996; Adhikari et al., 2000). Dies ist u.a. dadurch bedingt, dass ein vermutlich hoher Anteil der Fälle heimbehandelt und oft gar nicht in Behandlungseinrichtungen

erfasst wird (Heyer, 2016). Zudem bestehen Unsicherheiten bei Angaben zur Einschätzung der Floridität des Ulcus vor allem auch vor dem Hintergrund häufig rekurrierender Verläufe (Adhikari et al., 2000).

Wienert (Wienert, 1999) hat acht Studien mit Patientenpopulationen von 12000 bis 434699 in einem Verlauf von 10 Jahren metaanalytisch aufgearbeitet. Er fand in allen acht Studien eine durchschnittliche Prävalenz des Ulcus cruris von 0,29%. Nicht durchgehend werden geschlechtsspezifische Unterschiede angegeben, wenn, dann mit einer leichten Betonung des weiblichen Geschlechts (Adhikari et al., 2000; Margolis et al., 2002). Eine Zunahme des Ulcus cruris mit fortschreitendem Alter wird jedoch in der Literatur eindeutig festgestellt (Nelzén et al., 1991; Wienert, 1999; Heit et al., 2001; Margolis et al., 2002; Purwins et al., 2010). Es wird beim Ulcus cruris auch ein exponentieller Anstieg mit dem Alter im Gegensatz zum einem linearen Anstieg bei der Varikose beschrieben (Adhikari et al., 2000). Ein Grund dafür könnte eine im Alter ansteigende Atherosklerose sein mit hämodynamisch relevanter Makro- und Mikroangiopathie. Zusammen mit rheologischen Veränderungen im Rahmen der venösen Hypertonie könnten diese maßgeblich zur Chronifizierung des Ulcus cruris beitragen. In der Bonner Venenstudie (Rabe et al., 2003) wurden Patienten zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr eingeschlossen. Hier lag die Gesamtprävalenz für das abgeheilte Ulcus (C 5 nach der CEAP Klassifikation) bei 0,6 % und für das floride Ulcus (C 6 nach der CEAP Klassifikation) bei 0,1 %. Die Aufschlüsselung nach Alter zeigte eine deutliche Zunahme der Prävalenz im Alter. So wurde die Prävalenz für das abgeheilte Ulcus zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr mit 0,2 % angegeben, sie stieg dann bis zum 50. – 59. Lebensjahr auf 0,6%, zwischen 60 und 69 Jahren auf 1,1% und erreichte zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr 2,4 %. Wienert (Wienert, 1999) fand bei über 80-jährigen Patienten in mehreren Studien Prävalenzdaten zwischen 0,87 % und 3,38 %. In der Baseler Studie (Widmer et al., 1981) wird die jährliche Inzidenz aller Ulcera crurum mit 0,02% angegeben. Margolis et al. (Margolis et al., 2002) zeigten einen deutlichen Anstieg der Inzidenz bei älteren Patienten (65- bis 95-jährigen) bezogen auf 100 Personenjahre mit einem höheren Anteil bei weiblichen Patienten gegenüber männlichen (1,42% vs. 0,76%).

1.1.3 Sozioökonomische Bedeutung

Insgesamt existieren über die Kosten, die durch das Ulcus cruris verursacht werden, nur sehr wenige Daten, wobei es sich meist um Schätzungen handelt und nicht um verlässlichere Kostenkalkulationen (Purwins et al., 2010). Es besteht jedoch in der Literatur Übereinstimmung darüber, dass die durch das Ulcus cruris verursachten Kosten sehr hoch sind und somit dieser Erkrankung eine hohe sozioökonomische Bedeutung zukommt (Wienert, 1999). Häufige und lange stationäre Behandlungen verursachen besonders hohe Kosten. Es folgen Kosten für die ambulante Pflege und für den hohen Materialbedarf, in erster Linie durch die aufwändige

Verbandstherapie (Purwins et al., 2010). In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2008) werden „die jährlichen Gesamtkosten der CVI auf 600 bis 900 Millionen € in westeuropäischen Ländern geschätzt, entsprechend 1 – 2% des gesamten Gesundheitssystem-Budgets bis 2,5 Milliarden € (3 Milliarden US \$ in den USA). ... Die Kosten in Deutschland sind zwischen 1980 und 1990 um 103% angestiegen auf 1 Milliarde € mit 250 Millionen € für die Krankenhausbehandlung, 234 Millionen für die ambulante Betreuung und Medikamentenkosten von 207 Millionen €.“

Purwins et al. (Purwins et al., 2010) ermittelten mittlere Gesamtkosten pro Patient und Jahr von 9.569 €. Diese setzten sich zu „92 % aus direkten und zu 8 % aus indirekten Kosten“ zusammen, „88,9 % der direkten Kosten gingen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung und 11,1 % zu Lasten der Patienten“ (Krankheitskosten, 2008).

1.2 Die Ätiologie des Ulcus cruris

Das Ulcus cruris venosum stellt mit 57 % – 80 % aller chronischen Ulzerationen die häufigste Ursache nicht spontan abheilender Wunden. Es folgen arterielle Ulzerationen mit 4 – 30%, gemischt arterio-venöse Ulzerationen mit ca. 10% und übrige Formen mit ca. 10%.

Dissemond et. al. (Dissemond, 2011) zeigen in einer Übersicht 2011 (Tab. 1) eine aktuelle ätiologische Zuordnung von insgesamt ca. 42000 Patienten.

Bemerkenswert an dieser Zusammenstellung ist die Tatsache, dass von verschiedenen Einrichtungen die Ursachen der Ulzerationen zum Teil sehr unterschiedlich angegeben wurden. Dies betrifft vor allem die arterielle Komponente beim Ulcus cruris arteriosum und Ulcus cruris mixtum. Aber gerade die Trennschärfe der ätiologischen Zusammenhänge venöser, arterieller und gemischter Ulcera ist im Hinblick auf die oft beträchtlich konträren und sich auch zum Teil ausschließenden Therapiekonzepte von größter Wichtigkeit (z. B. Kontraindikationen zur Kompressionstherapie bei arterieller Beteiligung, insbesondere beim Ulcus cruris mixtum).

Bei den seltenen Ursachen wird eine möglichst präzise ursächliche Zuordnung oft erschwert durch eine große Zahl verschiedener Differentialdiagnosen. Zudem sind die Ursachen vieler in Betracht zu ziehender Erkrankungen dieser Gruppe zum Teil noch gar nicht oder noch nicht hinreichend bekannt (z. B. Pyoderma gangraenosum).

Tab. 1: Ätiologische Zuordnung des Ulcus cruris nach Dissemond (Dissemond, 2011)

Genese	Anzahl (%)			
	Essen ¹	Niedergelassene ²	DGfW ³	Experten ⁴
Ulcus cruris venosum	57,2	66,1	47,6	47,6
Ulcus cruris mixtum	14,7	8,5	16,0	17,6
Ulcus cruris arteriosum	3,7	9,1	20,1	14,5
Vaskulitis	13,3	2,2	3,7	5,0
Exogene Faktoren	0,9	5,1	5,2	3,8
Pyoderma gangraenosum	2,0	0,8	1,5	3,0
Infektionen	2,3	2,1	1,2	1,4
Neoplasien	0,6	0,7	0,9	1,2
Medikamente	1,1	0,3	0,6	1,1
Kalziphylaxie	0,9	0,1	0,5	1,1
Andere Genese	3,4	2,8	0,6	1,3
Unklare Genese	0*	2,1	2,3	2,5

¹ Untersuchung in der Wundambulanz der dermatologischen Klinik in Essen. Es wurden die Daten von 354 Patienten ausgewertet. *In dieser Untersuchung wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen die Ursachen eindeutig geklärt werden konnten.

² Untersuchung der Daten von 1 000 niedergelassenen Ärzten. Es wurden die Daten von 6 275 Patienten ausgewertet.

³ Untersuchung der Daten, die von Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung (DGfW) gemeldet wurden. Es konnten die Daten von 8 081 Patienten ausgewertet werden.

⁴ Untersuchung der Daten von 100 Experten (Leiter von spezialisierten Wundambulanzen). Es wurden Daten von 31 619 Patienten ausgewertet.

1.2.1 Chronisch venöse Insuffizienz (CVI)

Die CVI stellt die häufigste Ursache des Ulcus cruris dar. Gemäß der Stadieneinteilung nach Widmer entspricht das floride Ulcus cruris venosum dem Stadium III b, das abgeheilte Ulcus dem Stadium III a (Widmer et al., 1981; Mayer und Partsch, 1999). Bei der Stadieneinteilung chronischer Venenerkrankungen nach der CEAP - Klassifikation entspricht das aktive venöse Ulcus dem Stadium C6, das abgeheilte dem Stadium C5 (Mayer und Partsch, 1999; Nikolaidis et al., 2008; Taute, 2010; Widmer et al., 1981).

Bei der antegraden CVI wird der Abstrom des Blutes in Richtung des Herzens z. B. durch eine Verlegung des Venenlumens behindert. Ursache dafür sind meist Zustände nach venösen thrombotischen Prozessen ohne oder mit nur unvollständiger anschließender Rekanalisierung. Bei der retrograden CVI kommt es zum Rückfluss des venösen Blutes nach distal durch Venenklappeninsuffizienzen und/oder durch die Ausbildung von Rezirkulationskreisen durch Perforansinsuffizienzen wie z. B. bei einer Varikosis (Hach et al., 2013). Beim postthrombotischen Syndrom (PTS) liegt meist eine kombinierte Störung der antegraden und retrograden Insuffizienz vor. Die retrograde Komponente ist bedingt durch einen Reflux, der sich durch die mögliche Zerstörung der Venenklappen im Rahmen des thrombotischen Prozesses ergibt.

Als Folge des ungenügenden venösen Abtransportes des Blutes kommt es bei der CVI zu einer (ambulatorischen) dynamischen venösen Hypertonie, bei welcher der physiologische Druck in den Venen unter Betätigung der Muskelpumpe nicht ausreichend abfällt (Hach et al., 2013; Taute, 2010). Die Folge ist eine Erhöhung des transmuralen Drucks und damit der Wandspannung.

Der transmurale Druck (Pt) ist definiert als der Druck im Inneren (Pi) des Gefäßes abzüglich des Drucks, der von außen (Pa) auf die Gefäßwand einwirkt: $P_t = P_i - P_a$ (Schmidt und Thews, 1076). Die Erhöhung des transmuralen Drucks führt nach dem Laplaceschen Gesetz (Schmidt und Thews, 1076) zu einer Erhöhung der Wandspannung K. Den Zusammenhang beschreibt die Formel

$$K = P_t \times r / (2 \times d)$$

(K = Wandspannung, Pt = Transmuraler Druck, r = Gefäßradius, d = Gefäßwanddicke).

Mit zunehmender venöser Druckentwicklung nehmen die Venen eine zunehmend runde Form an und es kommt zu einer Vergrößerung des Gefäßquerschnitts (Abb. 1) (Huck, 2015).

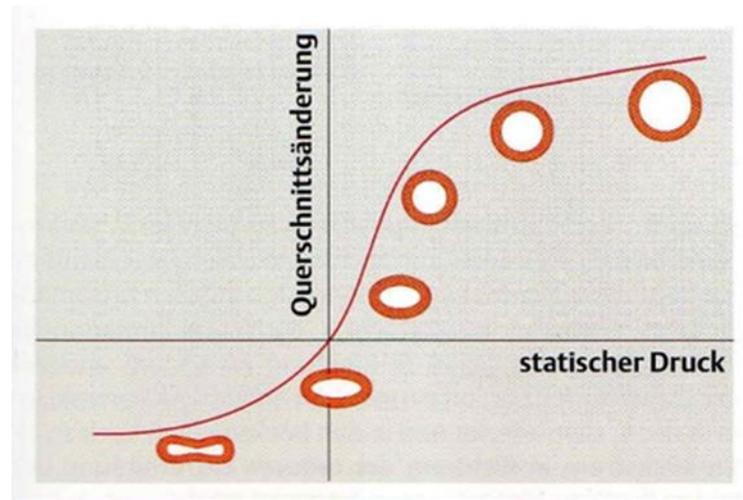


Abb. 1: Form- und Querschnittsänderung der Venen der unteren Extremitäten in Abhängigkeit vom statischen venösen Druck nach Huck (Huck, 2015)

Nahezu regelmäßig beobachtet man bei der CVI eine fortschreitende Ödembildung, häufig auch mit einer deutlichen Tendenz zur Chronifizierung. Dies führt zu einem Stauungssyndrom und damit verbunden zu einer erheblichen Störung der Mikro- und Makrozirkulation (Jünger et al., 2000; Taute, 2010). Eine Folge davon ist eine weitreichende Veränderung der Morphologie der Hautkapillaren mit einer Störung des Stoffaustauschs. Es finden Umbauprozesse statt hin zu „dilatierten, elongierten und arkadenartig gewundenen“ Gefäßen (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2008). Die pathophysiologischen Zusammenhänge dieser Vorgänge sind noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

Durch die langfristige ambulatorische venöse Hypertonie kommt es im weiteren Verlauf zum Austritt von Fibrinogen aus den Kapillaren, es entstehen „perikapilläre Fibrinmanschetten“. Hierdurch kommt es zu einer Reduktion der Kapillardichte mit Ausbildung arteriovenöser Shunts mit der Folge einer weiteren Behinderung des Gas- und Stoffaustauschs auf der kapillären Ebene mit einer Verschlechterung der Blutversorgung der Haut (Browse und Burnand, 1982; Lauer et al., 2000). Oft findet sich auch eine Hyperfibrinogenämie, die zu einer vermehrten Erythrozyten-Aggregation führt. Die Blutviskosität nimmt zu, die kapilläre Rheologie verschlechtert sich hierdurch weiter. Infolge des erhöhten Fibrinumsatzes entstehen auch vermehrt Fibrinospaltprodukte mit einer hieraus resultierenden Störung der Fibrinolyse mit der Konsequenz einer vermehrten Mikrothrombosierung mit nachfolgender Reduktion des funktionell intakten Kapillarbett. Als Hinweis auf eine erhöhte proteolytische Aktivität (Herouy et al., 2000) sind die Plasminogenspiegel bei der fortschreitenden CVI häufig erhöht, auch gelegentlich mit einer Vermehrung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1) (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2008).

Eine wichtige Rolle bei der Genese des Ulcus cruris spielen auch die Matrix Metalloproteasen (vor allem MMP-2), die bei der Dermatoliposklerose vermehrt nachweisbar sind und zur epidermalen Defektbildung beitragen (Herouy et al., 1998; Lauer et al., 2000).

Auch zeigen licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen (Eliska und Eliskova, 2001) beim Ulcus cruris eine Schädigung der Lymphgefäße mit der Folge eines gestörten Abflusses der Lymphflüssigkeit. Die Lymphkapillaren im Ulcus fehlen, im Ulcusrandbereich sind sie deutlich rarefiziert. Nur in den fasziennahen tieferen Schichten findet noch ein Abtransport der Lymphe meistens durch erweiterte Kollektoren statt. Diese sind jedoch insuffizient und führen dann zu einer Verzögerung der Abheilungstendenz venöser Ulzera.

Die venöse Hypertonie führt auch zu einer Infiltration von aktivierten Leukozyten und wichtigen Adhäsionsmolekülen aus dem Gefäßendothel. Im Rahmen einer nahezu regelmäßig stattfindenden Entzündung kommt es zu einer perivaskulären Infiltration von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Proinflammatorische Zytokine, hochaggressive reaktive Sauerstoffradikale und bindegewebsabbauende Metalloproteinasen bestimmen das Wundmilieu (Herouy et al., 1998; Lauer et al., 2000; Philip und Coleridge Smith, 2001; Werner und Grose, 2001).

Bedingt durch diesen chronischen Entzündungsprozess im Ulcus cruris venosum verlieren die dermalen Fibroblasten ihre ursprünglichen Eigenschaften (z. B. Motilität) und synthetisieren Bindegewebsproteine im Überschuss. Dies führt zu einer vermehrten Fibrosierung des Gewebes mit Entwicklung einer Dermatoliposklerose und später bei einer Beteiligung der Faszie zu einer Dermatolipofasziotiklerose. „Umbauprozesse der Bindegewebsstrukturen mit Abbau der provisorischen Matrix (Ersatzgewebe) und Abbau von angiogenesefördernden Wachstumsfaktoren (VEGF) kennzeichnen das Ulcus cruris venosum und führen zu dessen Persistenz. In diesem hochaggressiven Mikromilieu finden Hautzellen kaum eine Überlebenschance“ (Herouy et al., 1998; Herouy et al., 2000; Lauer et al., 2000; Werner und Grose, 2001; Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2008).

1.2.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die pAVK stellt die zweithäufigste Ursache des Ulcus cruris dar. Sie kann entweder allein (Ulcus cruris arteriosum) oder in Kombination mit einer CVI (Ulcus cruris mixtum) ursächlich an der Geschwürbildung beteiligt sein. Die Prävalenz der pAVK zeigte in den Jahren 2000 bis 2010 eine Zunahme von 23,5 % (Fowkes et al., 2013). Aufgrund der demographischen Altersentwicklung kann wahrscheinlich eine weitere Zunahme des Ulcus selbst und damit auch der arteriellen ursächlichen Komponenten des Ulcus cruris erwartet werden. Dissemond et al. (Dissemond, 2011) zeigen in ihrer Untersuchung zur Häufigkeit der arteriellen Ulcusgenese deutlich schwankende Angaben zwischen 3,7% und 20% beim Ulcus cruris arteriosum und zwischen 8,5%

und 17,6% beim Ulcus cruris mixtum. Dies unterstreicht einen dringlichen Bedarf nach genaueren Messverfahren zur Graduierung vor allem der arteriellen Ursachen, unerlässlich bei der Planung sinnvoller und überhaupt möglicher therapeutischer Ansätze. Hierzu gehören ggf. die Indikationsstellung zu einer interventionellen Therapiemaßnahme oder auch die Beurteilung der Durchführbarkeit und der Stärke einer ggf. zusätzlich erforderlichen Kompressionstherapie zur Behandlung der venösen Komponente beim Ulcus cruris mixtum.

Eine adäquate Reaktion auf die o.g. Störungen der Mikrozirkulation stellt die Optimierung der arteriellen Blutversorgung dar. Erste Voraussetzung hierzu ist die ausreichende Zulieferung arteriellen Blutes mit der nötigen Schubspannung, um genügend Sauerstoffträger anzuliefern. Die FKDS ist die geeignete Untersuchungsmethode, um im zuführenden arteriellen System stenosierende Prozesse aufzudecken und vor allem auch funktionelle Daten zu liefern, wie hochgradig diese die Blutversorgung des Unterschenkels in der betroffenen Region beeinflussen (Lawall et al., 2015).

1.2.3 Systolische Akzelerationszeit (AZ) und Resistenzindex (RI)

Podhaisky et al. zeigten bereits 2005 in peripheren subfaszialen Arterien, dass vor allem die systolische AZ nach ZWIEBEL, aber auch der RI nach POURCELOT geeignete Parameter sind, das Vorhandensein und den Schweregrad einer vorgeschalteten Obstruktion im untersuchten Gefäßsystem zu bestimmen (Podhaisky und Hänsgen, 1989; Podhaisky et al., 2005). Nicht untersucht ist jedoch die Bedeutung der AZ und des RI gemessen in den kleinen epifaszialen Arterien z. B. eines Ulcus. Diese Gefäße weisen im Gegensatz zu den subfaszialen Gefäßen häufig deutliche parenchymatöse Flussmuster auf.

Die systolische Akzelerationszeit (AZ) ist die Zeit vom Beginn der systolischen Geschwindigkeitsbeschleunigung bis zum Erreichen des systolischen Gipfels (Zwiebel, 2000). Sie ist umso kürzer, je kräftiger die vorgeschaltete systolische „Schubkraft“ ist.

Eine weitere Reaktion auf die Sauerstoffnot betroffenen Gewebes ist die Reduktion des Widerstandes durch eine Vasodilatation der nachgeschalteten präkapillären Arteriolen im Ulcusgewebe, wodurch eine bessere Kontinuität des Flusses in das geschädigte Gewebe erreicht wird. In der Dopplerflusskurve resultiert hieraus ein parenchymatöses Flussprofil mit erhöhter diastolischer Flussgeschwindigkeit und Erniedrigung des Resistenzindex nach Pourcelot (Pourcelot, 1974).

AZ und RI unterscheiden sich jedoch in ihrer diagnostischen Bedeutung. So handelt es sich bei der spezifischeren AZ um einen Zeitparameter, der vom peripheren Widerstand unabhängig ist. Der RI ist hingegen ein Pulscurvenformparameter, der durch den peripheren Widerstand beeinflusst wird und damit auch bei zahlreichen anderen Zuständen mit Erniedrigung des peripheren Widerstands verändert ist, wie z. B. bei entzündlichen Prozessen oder bei körperlicher

Belastung (Podhaisky et al., 2005). Selbst bei einer CVI ohne pAVK fand sich eine inverse Beziehung der RI subfaszialer Arterien (ATP, ADP und A. pop.) zum Schweregrad der CVI (Malanin et al., 1997). Dieser Zusammenhang ist wahrscheinlich überwiegend bedingt durch arteriovenöse Shunts. Aber auch bei der pAVK und bei der NAST ist die diagnostische Bedeutung der RI-Bestimmung unumstritten (Zeller et al., 2014). Dies belegt auch eine neuere Untersuchung, bei der eine signifikante Korrelation poststenotisch gemessener RI bei der NAST mit angiographisch und mittels IVUS gemessener transstenotischer Druckgradienten belegt werden konnte (Noory et al., 2016).

1.2.4 Sonstige Ursachen für ein Ulcus cruris

Es existieren zahlreiche weitere Ursachen für ein Ulcus cruris neben den bereits erwähnten venösen und arteriellen (s. Tab. 2) (Dissemond, 2011). Vor allem, wenn sich das Ulcus im Verlauf als therapierefraktär herausstellt, sollte an mögliche andere Ursachen gedacht werden. Auch sollte an eine seltene Ursache gedacht werden, wenn keine typischen Merkmale einer venösen oder arteriellen Erkrankung in der diagnostischen Abklärung gefunden werden können. Hierzu könnte auch die Ulcussonographie als ergänzende diagnostische Maßnahme in einem wesentlichen Ausmaß beitragen. In der Regel sind in solchen Fällen umfangreiche Untersuchungen zur weiteren Differentialdiagnose erforderlich.

Tab. 2: Ätiopathologisch relevante Faktoren für die Entstehung eines Ulcus cruris nach Dissemmond (Dissemmond, 2011)

Gefäßerkrankung	Venen	CVI: PTS, Varikose, Dysplasie
	Arterien	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Hypertonus, arteriovenöse Fistel, arterielle Thrombose, Embolie, Dysplasie, Thrombangiitis obliterans, Aneurysma
	Lymphabflussstörungen	Lymphödem, Dysplasie
	Vaskulitis	rheumatoide Arthritis, leukozytoklastische Vaskulitis, Polyarteriitis nodosa, Wegener-Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom, Erythema induratum-Bazin, Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Morbus Behçet
	Mikroangiopathie	Diabetes mellitus, Livedo-Vaskulopathie
neuropathisch	peripher	Diabetes mellitus, Alkohol, Medikamente
	ZNS	Tabes dorsalis, Myelodysplasie, Syringomyelie, Spina bifida, Poliomyelitis, Multiple Sklerose
metabolisch		Diabetes mellitus, Gicht, Prolidasemangel, Morbus Gaucher, Amyloidose, Kalziphylaxie, Porphyrien, Hyperhomocysteinämie
hämatologisch	Erythrozyten	Sichelzellanämie, Thalassämie, Polycythämia vera
	Leukozyten	Leukämie
	Thrombozyten	Thrombozytämie
	Dysproteinämie	Kryoglobulinämie, Lymphom
	Gerinnung	Plasmatische Gerinnungsfaktoren (Faktor I-XIII), Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin III, APC-Resistenz, Protein C und S), Fibrinolysefaktoren (t-PA, PAI, Plasmin)
exogen		Wärme, Kälte, Druck, ionisierende Strahlung, Artefakte, chemische Noxen, Allergene
Neoplasien	Primär cutan	
	maligne	Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom (Marjolin-Ulcus), malignes Melanom, (Angio-) Sarkom, cutanes Lymphom
	benigne	Papillomatosis cutis carcinoides, Keratoakanthom
	Metastase	
Infektionskrankheiten	Bakterien	Furunkel, Ecthyma, Mycobacteriosen, Lues, Erysipel, Anthrax, Diphtherie, chronisch vegetierende Pyodermie, Ulcus tropicum
	Viren	
	Pilze	Sporotrichiose, Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidiomykose
	Protozoen	Leishmaniose
Medikamente		Hydroxyurea, Leflunomid, Methotrexat, Halogene, Marcumar, Impfungen, Ergotamin, paravasale Zytostatika
Genetische Defekte		Klinefelter-Syndrom, Felty-Syndrom, TAP1-Mutation, Leukozytenadhäsionsdefizienz, Faktor V-Mutation
Dermatosen		Pyoderma gangraenosum, Necrobiosis lipoidica, Sarkoidose, perforierende Dermatose, Langerhans-Histiozytose, Papulosis maligna atrophicans, bullöse Dermatosen

2 Zielstellung

Ziel ist es zu untersuchen, welchen Beitrag die direkte Ulcussonographie zur ätiologischen Differenzierung eines Ulcus cruris leistet.

Dabei sollen folgende wissenschaftliche Fragestellungen geprüft werden:

1. Ob und wie die Parameter Resistenzindex und systolische Akzelerationszeit des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums epifaszialer Arterien im Ulcus cruris mit der standardisierten Messgröße der arteriellen Diagnostik, dem ABI, korrelieren?

2. Ob und wie die Parameter Resistenzindex und systolische Akzelerationszeit des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums epifaszialer Arterien im Ulcus cruris mit denen subfaszialer Arterien korrelieren?

3. Ob und wie die Durchmesser epifaszialer Venen im Ulcus cruris und provozierte Refluxes in den Ulcusvenen mit einer bestehenden chronischen venösen Insuffizienz assoziiert sind?

4. Ob die direkte Ulcussonographie bei Fehlen arterieller und venöser Pathologien Hinweise auf das Vorliegen anderer bzw. auch seltener Ulcusursachen geben kann?

5. Ob die zusätzliche direkte Ulcussonographie einen bedeutsamen Beitrag zur ätiopathogenetischen Differenzierung eines Ulcus cruris liefern kann.

3 Material und Methodik

3.1 Patientengut

In eine prospektive klinische Studie wurden 69 Patienten mit 78 Ulcera crurum eingeschlossen.

3.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten mit einem Ulcus cruris in ambulanter oder stationärer Behandlung eingeschlossen, wenn sie ihrer Teilnahme nach einem ausführlichen Erstgespräch zugestimmt hatten und Ausschlusskriterien nicht bestanden.

Mehreinschlüsse in die Studie beim gleichen Patienten waren möglich, wenn:

- es sich um verschiedene Ulcera an jeweils verschiedenen Extremitäten handelte,
- Rezidive am gleichen Bein, aber an einer anderen Lokalisation auftraten und ein zeitlicher Abstand von mindestens 5 Monaten bestand,
- es sich um das gleiche Ulcus handelte, untersucht vor und nach einer interventionellen oder gefäßchirurgischen Therapie.

Die Studie wurde von der Ethikkommission Münster geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 2015-305-f-S). Alle Patienten gaben nach der Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme und zur pseudonymisierten Erfassung und Auswertung der Daten.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die von Anfang an oder im Verlauf der weiteren Untersuchung

- ihre Teilnahme verweigerten,
- einen Ulcusruheschmerz angegeben hatten oder
- wenn der Nachweis oder der Verdacht auf einen Problemkeim (MRSA, 3 – 4 MRGN) bestand.

3.1.3 Vorgespräch mit dem Patienten, Aufklärung und Einwilligung

Zunächst wurde dem Patienten der Ablauf der Studie in allen Einzelheiten in geeigneter Atmosphäre dargelegt. Fragen der Patienten wurden ausführlich und für den Patienten verständlich beantwortet. Die Untersuchungsschritte und -messdaten dieser Studie wurden anhand von Bildmaterial dargelegt und erklärt. Im Falle eines mündlichen Einverständnisses für eine Teilnahme wurde ein Aufklärungsbogen ausgehändigt. Es bestanden bis zur schriftlichen Erklärung des Einverständnisses mindestens 24 Stunden Zeit.

Der Zeitpunkt der Durchführung der direkten Ulcussonographie wurde so festgelegt, dass bereits eine ausreichende Akutbehandlung des Ulcus cruris erfolgt war. Hierzu gehörten insbesondere eine Entstauung des Ödems durch Hochlagerung der Extremität und eine weitgehende Entzündungsbehandlung durch lokaltherapeutische Maßnahmen und, wenn indiziert, durch eine antibiotische Behandlung. Die Vorbereitungen hatten insbesondere zum Ziel, dass die Durchführung der Untersuchung vor allem für den Patienten weniger belastend war und dass Einflussfaktoren (vor allem Entzündung und Stauung) bei der Beurteilung der RI reduziert wurden.

3.2 Methoden

3.2.1 Ulcusanamnese

Zunächst erfolgte eine ausführliche allgemeine Anamnese mit Erfassung aktueller Beschwerden, Vorerkrankungen und der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine spezielle Ulcusanamnese schloss die Bestehensdauer des aktuellen Ulcus, das erstmalige Auftreten des Ulcus sowie die Häufigkeit von Rezidiven ein.

Es folgte eine allgemeine und spezielle arterielle und venöse körperliche Untersuchung. Es wurde der Umfang der Extremität in der Höhe der maximalen Ulcusausdehnung horizontal und vertikal sowie der Ulcusdurchmesser horizontal und vertikal in Zentimetern gemessen.

Die Erhebung des Pulsstatus war obligat, gelangte aber nicht in die Auswertungen, da die Untersuchungen oft durch das Ulcus selbst beim Ertasten der Knöchelpulse erschwert waren und dadurch nicht in ausreichendem Maße verwertbar in die Studie eingehen konnten.

3.2.2 ABI-Kalkulation

Bei jedem Patienten wurden systolische Druckmessungen mittels CW-Doppler-Sonographie zur Kalkulation des ABI durchgeführt. Sämtliche Messungen erfolgten nach einer 5-minütigen Liegephase. Es wurde mittels Dopplersonde über der A. radialis zunächst an beiden Oberarmen der systolische Druck der A. brachialis bestimmt. Der höhere Armarteriendruck wurde für die Berechnung des ABI herangezogen, sofern die Differenz der Druckwerte 10 mmHG nicht überschritt. Wenn die Differenz mehr als 10 mmHG betrug, wurde der Mittelwert aus beiden Druckwerten für die Berechnung herangezogen (Richtlinien der Prevention Conference V der AHA) (Greenland et al., 2000).

Nachfolgend wurden am distalen Unterschenkel die systolischen Druckwerte der Arteria tibialis anterior (ATA) und der Arteria tibialis posterior (ATP) ermittelt. Die Manschetten wurden

unmittelbar oberhalb des Ulcus angelegt, wenn eine ideale Positionierung direkt über der Knöchelebene durch das Ulcus selbst nicht möglich war. Es wurden dann für jede Seite der ABI ermittelt als Quotient des gleichseitigen höheren Knöchelarteriendrucks (Diehm et al., 2004) und des ermittelten Armdrucks entsprechend der klassische ABI Kalkulation (high ankle pressure methode - HAP Methode) sowie des gleichseitigen niedrigeren Knöchelarteriendrucks als modifizierte ABI Kalkulation (low ankle pressure methode - LAP Methode). Dabei war der nach der LAP Methode bestimmte ABI besser (Sensitivität 0,89) geeignet, eine pAVK zu detektieren, als der definitionsgemäß nach der HAP-Methode bestimmte ABI (Sensitivität 0,68) (Schröder et al., 2006) Der klassische ABI quantifiziert besser den Schweregrad der pAVK und besitzt eine hohe Sensitivität (95 %) und Spezifität (99 %) zum Nachweis hochgradiger vorgeschalteter Stenosen in der betreffenden unteren Extremität (Niazi et al., 2006).

Es erfolgte eine Einteilung des ABI in drei Bereiche:

- Normalbereich: ABI zwischen 0,95 und 1,4
- Grenzbereich: ABI zwischen 0,91 und 0,94
- pathologischer Bereich: $ABI \leq 0,90$

Im Grenzbereich kann zur Differenzierung auch ein Belastungstest durchgeführt werden, in der Regel eine Laufbanduntersuchung bei 3km/h und 12% Steigung (Lawall et al., 2015). Wenn diese nicht möglich ist, kann auch eine Messung der KAD nach 3-minütigem suprasystolischen Stau proximal des Messpunktes erfolgen. Beide Methoden waren jedoch bei den Patienten mit einem Ulcus cruris in der Regel nicht möglich, weshalb ein Belastungstest in dieser Studie nicht durchgeführt wurde.

Es wurden nur ABI - Werte $\leq 1,4$ in der Studie berücksichtigt. Hierdurch kam es zum weitgehenden Ausschluss der Patienten mit Mediasklerose (überwiegend damit auch Patienten mit Diabetes mellitus), deren ABI nicht als Maßstab für die arterielle Perfusion verwendet werden konnte.

Damit Gruppenanalysen durchgeführt werden konnten, wurde, wie in Tab. 3 dargestellt, die pAVK nach den ermittelten ABI-Werten in vier Schweregrade aufgeteilt.

Tab. 3: Einteilung der pAVK nach dem ABI in vier Schweregrade

Gruppe	Schweregrad der periph. Ischämie	ABI	n
1	gefäßgesund	> 0,92	103
2	leicht	0,92 – 0,75	42
3	mittelschwer	0,74 – 0,5	36
4	schwer	< 0,5	24

ABI = ankle brachial index

n = Anzahl der Patienten

3.2.3 Vorbereitung der Wundfläche für die direkte Ulcussonographie

Das Ulcus konnte aus hygienischen Gründen und wegen der zu erwartenden Schmerzen nicht ohne vorbereitende Maßnahmen mit einem Ultraschallkopf berührt und untersucht werden. Es war eine spezielle Versiegelung des Ulcus mit einer sterilen Folie erforderlich:

Nach vorheriger sorgfältiger Reinigung der Wunde und der Wundränder wurde eine 15-minütige Feuchtphase mit einem Wunddesinfektionsmittel (Prontosan[®]) durchgeführt. Danach wurden die Wundränder sorgfältig getrocknet, was für eine gute Haftung und damit für die Dichtigkeit des Folienverbandes von großer Bedeutung war. Dann erfolgte die Gabe eines lokalanästhetischen Gels (Xylocain[®] Gel 2%) in den Ulcuskrater. Es wurde besonders darauf geachtet, dass die Wundränder nicht mit dem Gel in Kontakt kamen, damit hier auf trockenem Untergrund eine gute Haftung der Folie möglich war (Abb. 2)



Abb. 2: Auftragen des Xylocain Gels 2%) auf das Ulcus

Jetzt wurde eine Folie (V.A.C. Folie der Fa. KCI Drape REF: M6275009/10) im Niveau der Wundränder luftdicht über die Ulzeration angelegt, ohne dass die Gelschicht zu sehr angedrückt wurde. Die Gelaufgabe diente bei der Untersuchung sowohl als lokales Schmerztherapeutikum als auch als Vorlaufstrecke für die direkte Ulcussonographie (Abb. 3).



Abb. 3: Aufbringen der Folie unter geringer Spannung

Bis zur Durchführung der Ultraschalluntersuchung wurde die untere Extremität in ein steriles Verbandtuch eingepackt. Zur Untersuchung wurde dann direkt auf die Folie Ultraschallgel aufgetragen. (Abb. 4)

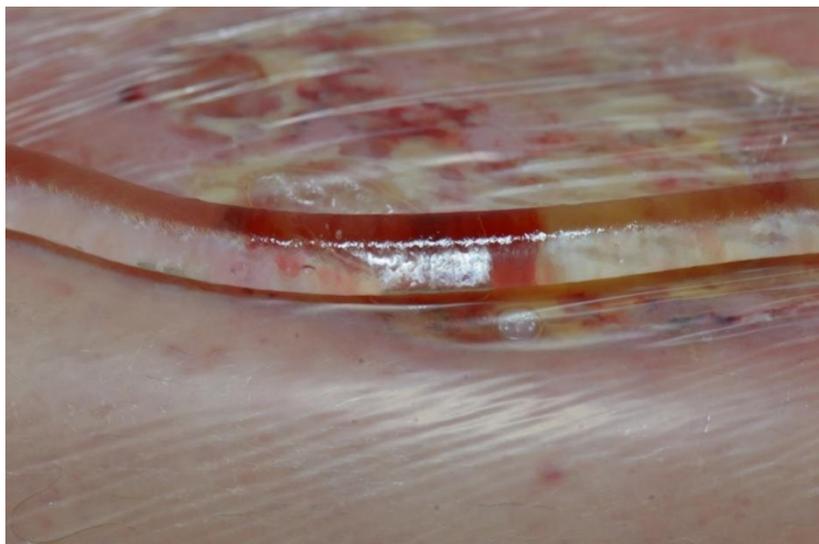


Abb. 4: Auftragen des Ultraschallgels auf das folienversiegelte Ulcus

3.2.4 Direkte Ulcussonographie

Die direkte Ulcussonographie umfasste:

1. die allgemeine morphologische Beschreibung sichtbarer Strukturen
2. die Beschreibung und Messung der Fasziendicke
3. die Messungen der Resistenzindices (RI) arteriell epi- und subfaszial
4. die Messungen der systolischen Akzelerationszeiten (AZ) arteriell epi- und subfaszial
5. die Messungen der Durchmesser epifaszialer Venen

Die direkte Ulcussonographie erfolgte am liegenden Patienten nach einer weiteren Ruhephase von 5 Minuten im B-mode Scan mit dem Toshiba Xario XG Gerät mit Bildoptimierung „precision^{RC}“.

Für die Darstellung und Erhebung der Messdaten der ATA, ATP und die AF wurde ein 7,5 MHz Schallkopf verwendet. ATA und ATP wurden in Höhe der Innen- und Außenknöchel an typischer Stelle abgeleitet, die AF etwa 7 cm oberhalb des Knöchels lateral. Bei großen Beinumfangen war zur Darstellung der AF manchmal ein 3,5 MHz Schallkopf besser geeignet und wurde dann auch verwendet.

Für die direkte Ulcussonographie wurde der 18 MHz Schallkopf PLT – 1204BT der Fa. Toshiba verwendet. Die laterale und axiale Auflösung betrug 0,1 mm. Die Einstellung der Vergrößerung erfolgte so, dass der epifasziale Raum komplett dargestellt wurde. Nach Angaben der Fa. Toshiba medical beträgt die Eindringtiefe max. 70 mm, es können in dieser Einstellung Strukturen ab einer Größe von 0,2 mm dargestellt werden. Die Einstellung der Farbskala mit 256 Farben erfolgte optimiert für die Flussmessungen im epifaszialen Gewebe arteriell und venös auf eine Geschwindigkeit von 2,1 m/s. Nach Bedarf wurde individuell modifiziert.

Nach Auftragen des Gels wurde mit „fliegendem Schallkopf“, d.h. mit äußerst geringem Auflagedruck untersucht. Es erfolgte die Beschreibung der dargestellten Strukturen wie Ulcusrand, Ulcuskrater, Gewebetextur und -konsistenz. Vorhandene Sklerosierungen wurden beschrieben.

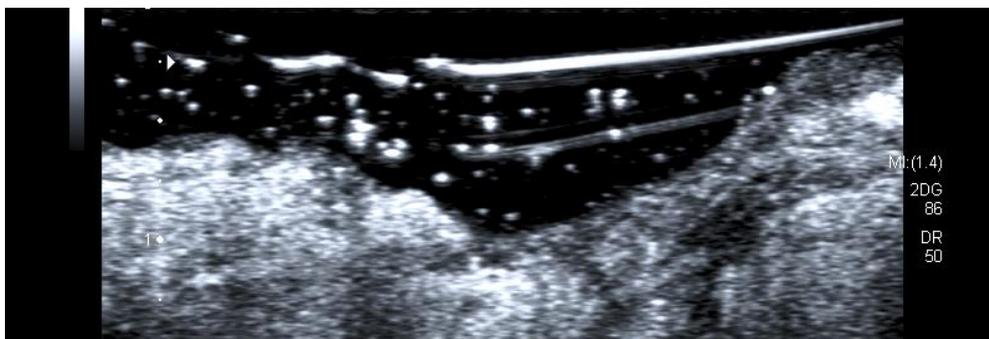


Abb.5: Direkte Ulcussonographie mit Beurteilung der Echotextur im Grenzbereich von Gel - Vorlaufstrecke und Ulcuskrater

Weiterhin wurde die Beschaffenheit der Faszie beurteilt, vor allem die Kontinuität im Verlauf. Hieraus ergaben sich wichtige Aspekte zur Differentialdiagnose der Dermatoliposklerose - und Dermatolipofasziosklerose.

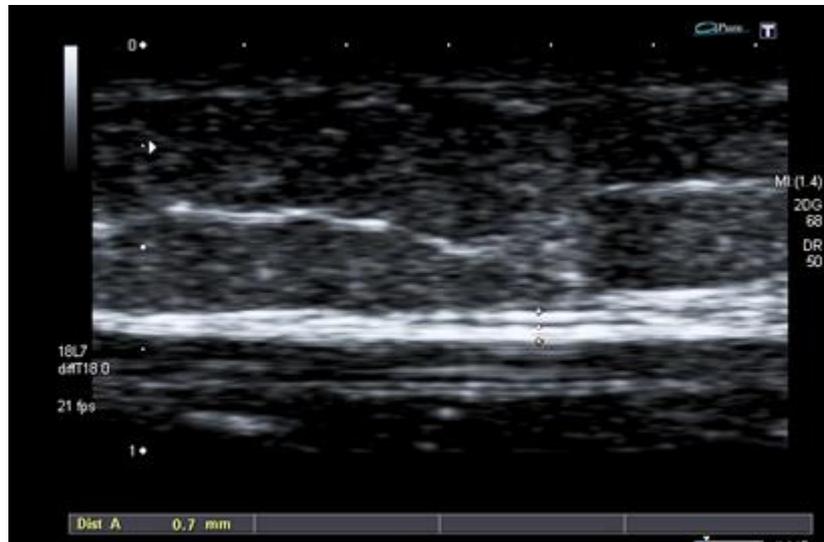


Abb. 6: Direkte Ulcussonographie mit Beurteilung der Fasziendicke und deren Kontinuität, hier Normalbefund. Markierung: Fasziendicke, hier 0,7 mm

Vergleiche mit anderen sonographisch „normalen oder pathologischen“ Befunden des Ulcus selbst waren in der Literatur nicht präsent, so dass weitere Beobachtungen einfach beschrieben und bilddokumentiert wurden.

3.2.5 Speicherung und Auswertung der Messdaten

Mess- und Bilddaten wurden im DICOM Format auf der internen Festplatte und nach Konversion in ein JPEG Format auf einem USB 3.0 Stick gespeichert. Es erfolgte pseudoanonymisiert eine Eintragung in eine MySQL Datenbank und in einen Case Report zur späteren Auswertung.

Für alle Messungen wurden nur gut dargestellte und eindeutig beurteilbare Befunde verwendet. Es wurden nur Messungen verwertet, bei denen eine eindeutige Auswertbarkeit der Geschwindigkeitsverlaufskurven und eine eindeutige Abgrenzung der systolischen und diastolischen Maxima möglich waren.

Alle Einstellungen zur Messung wurden manuell vorgenommen. Die Rechenprozesse zur Ermittlung der Geschwindigkeit, der Zeit, der Steigung der Geschwindigkeitskurve und der RI erfolgten rechnergestützt. Die Nachkommastellen wurden bei allen Angaben auf maximal 3 Stellen hinter dem Komma begrenzt. Es wurde nach der 4/5 - Regel auf- und abgerundet.

Für den Datenvergleich wurden nur solche Untersuchungen herangezogen, die in allen beim Vergleich angewandten Messungen verwertbare Ergebnisse boten. Hierdurch ergaben sich zum Teil unterschiedliche Werte für die Anzahl „n“ der eingeschlossenen Untersuchungen.

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS der Firma IBM in der Version 24 verwendet. Von den verschiedenen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Weiter erfolgten Berechnungen der Korrelation nach Pearson und lineare Regressionsanalysen. Beim Vergleich von Gruppenmittelwerten wurde die einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) mit Posthoc Mehrfachanalyse nach Scheffé durchgeführt. Eine Beratung zur statistischen Auswertung der Daten erfolgte dankenswerter Weise durch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Wienke, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

3.2.6 Arterielle Messungen

Zur Messung der arteriellen Perfusion des Ulcus cruris wurden subfaszial die Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der ATA, ATP und die AF nach Winkelkorrektur und Optimierung der Geschwindigkeits-Farbskala abgeleitet. Epifaszial wurden drei verschiedene Arterien dargestellt: eine Arterie unmittelbar in der Nähe der Faszie (A1), eine im mittleren epifaszialen Raum (A2) und eine distal in Hautnähe (A3).

Gemessen wurden in allen dargestellten Arterien RI und AZ.

1. Der Resistenzindex (RI) nach POURCELOT (Pourcelot, 174)

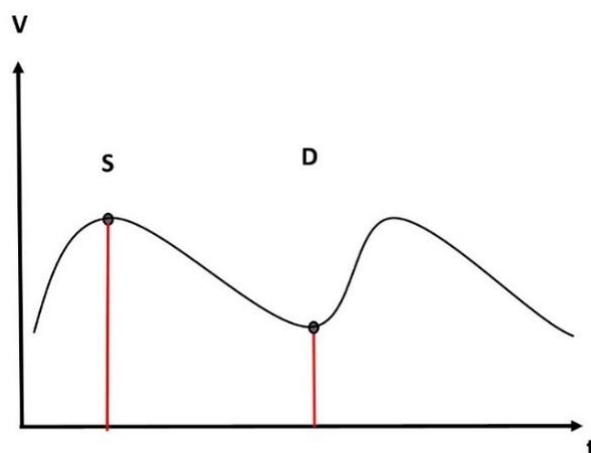


Abb 7: Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum mit Resistenzindex (RI) nach POURCELOT (schematisiert, eigene Darstellung)

$$RI = (S - D) / S$$

S: maximale systolische Geschwindigkeit in Meter/Sekunde

D: maximale enddiastolische Geschwindigkeit in Meter/Sekunde

2. Die systolische Akzelerationszeit (AZ) nach ZWIEBEL (Zwiebel, 2000)

Die AZ nach Zwiebel beschreibt den Zeitabstand des beginnenden systolischen Anstiegs der Geschwindigkeit bis zum Erreichen der maximalen systolischen Geschwindigkeit V_{\max} .

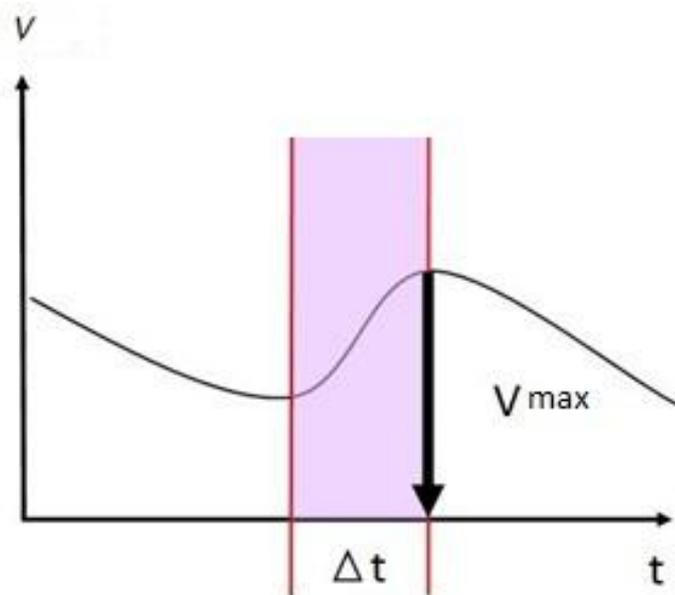


Abb 8: Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum mit systolischer AZ (schematisiert, eigene Darstellung)

t = Zeit in Sekunden

Δt = Zeitabstand des beginnenden systolischen Anstiegs der Geschwindigkeit bis zum Erreichen der maximalen Geschwindigkeit V_{\max}

V = Geschwindigkeit in Meter/Sekunde

V_{\max} = maximale Geschwindigkeit in Meter/Sekunde

Die Messung der vollständigen AZ war im epifaszialen Bereich vor allem dann problematisch, wenn lang andauernde und hohe diastolische Flüsse bestanden. Die Höhe der diastolischen Flussgeschwindigkeit überlagerten oft den Beginn des Anstiegs der nächsten Systole. Dies erschwerte das Auffinden des Messpunktes für den Beginn der systolischen Anstiegszeiten vor allem bei langen AZ. Deshalb wurde zusätzlich zu den herkömmlichen Messverfahren ein interpoliertes Messverfahren entwickelt und vergleichend angewandt und untersucht.

Hierzu wurde die Steigung an den sichtbaren Anteil des systolischen Anstiegs angelegt. Es konnte jetzt am Schnittpunkt der Steigungsgeraden mit der t -Achse ein Beginn der Systole interpoliert werden. In der vorliegenden Arbeit wurden, wie in Abb. 9 dargestellt, beide Messmethoden angewandt, so dass zwei AZ bestimmt wurden, (ACC-1-int und ACC-2), die vergleichend in die

Auswertung dieser Studie eingingen. Gemessen wurde dabei jeweils zum gleichen Punkt der V_{max} . Die ACC-1-int ist dabei länger als die ACC-2 um den Zeitabschnitt des systolischen Anstiegs, der in der Messung 1 durch diastolische Überlagerung nicht sichtbar war. Beide Messwerte unterscheiden sich vor allem bei zunehmender AZ.

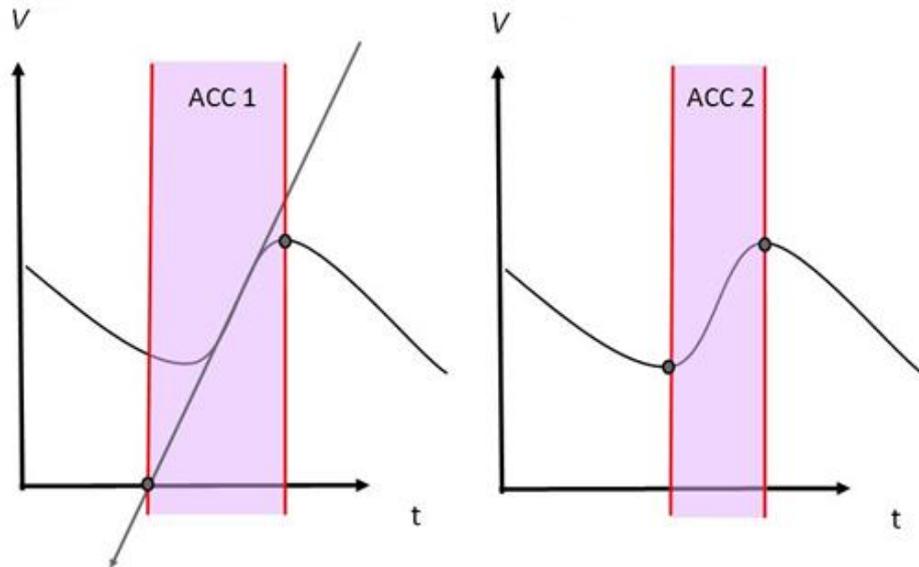


Abb. 9: Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum: Messverfahren für ACC-1-int und ACC-2 (schematisiert, eigene Darstellung)

V = Geschwindigkeit in Meter/Sekunde

t = Zeit in Sekunden

ACC1 = interpolierte Messmethode (ACC-1-int)

ACC2 = herkömmliche Messmethode (ACC-2)

Aufgrund der beschriebenen Besonderheiten bei der Bestimmung des RI und der AZ epifaszial wurden folgende Messungen nicht in die Auswertungen aufgenommen:

- Wenn eine Bestimmung des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums nicht ausreichend sicher oder nicht eindeutig reproduzierbar möglich war. Dies war meist bedingt durch nicht eindeutig abgrenzbare systolische und diastolische Maxima.
- Wenn die AZ > 0,500 s betrug, so dass zu große Überlappungen mit der diastolischen Kurve der Voraktion bestanden.



Abb. 10: Farbkodierte Duplex-Sonographie: Messbeispiel für den RI und die beiden AZ (Messlinien A, B, C in eigener Darstellung)

A – A (weiß): Systolische und diastolischen Geschwindigkeit zur Bestimmung des RI

B (rot): Anlage der Steigung am systolischen Anstieg, Bestimmung der AZ ACC-1-int vom Schnittpunkt der Steigungsgeraden mit der t - Achse bis zur maximalen systolischen Geschwindigkeit (Vmax) in der Systole (Time B = 0,20 Sekunden)

C – C (grün): Bestimmung der AZ ACC-2 mit dem herkömmlichen Messverfahren vom sichtbaren Beginn des systolischen Anstiegs bis zur Vmax (Es wird bis zum gleichen Vmax - Messpunkt wie bei der Bestimmung der ACC-1-int gemessen) (Time C = 0,13 Sekunden)

3.2.7 Venöse Messungen epifaszial

Aufgrund in der Literatur fehlender Referenzwerte für Venendurchmesser im epifaszialen Raum in der typischen Ulcusregion (medialer distaler Unterschenkel), am liegenden Patienten gemessen und die vordere und hintere Venenwand einschließlich, wurden bei vier gesunden Erwachsenen 14 Venendurchmesser nach der gleichen Methode wie in der Studie durchgeführt gemessen und näherungsweise als Referenzwerte verwendet. Diese Werte entsprechen allerdings nicht statistisch korrekt entwickelten Normwerten.

Zur Messung der epifaszialen Venendurchmesser im Ulcus cruris wurden drei möglichst große venöse Gefäße (V1, V2, V3) im Ulcus dargestellt. Es erfolgten Messungen der Gefäßdurchmesser jeweils in vertikaler Richtung mit Einschluss der abgrenzbaren anterioren und posterioren Venenwand. Die Angabe erfolgte in Millimeter.

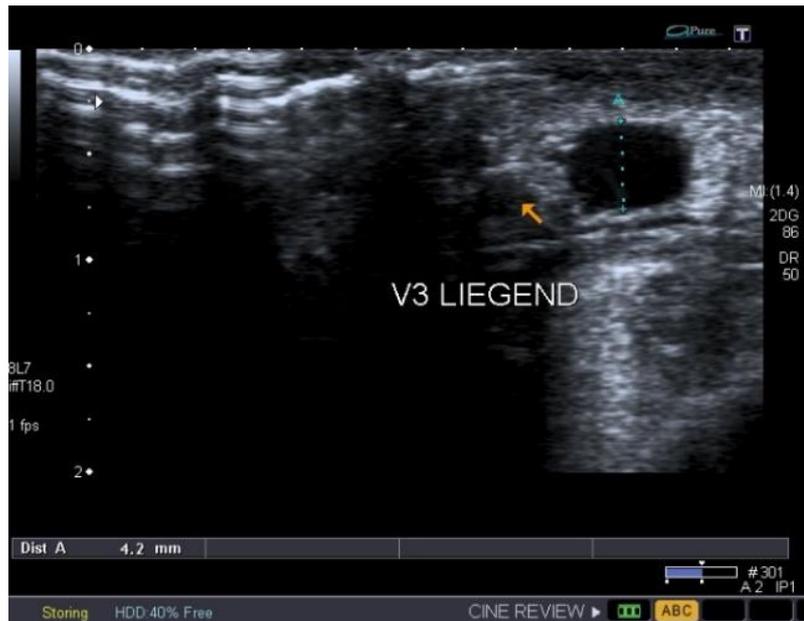


Abb. 11: Direkte Ulcussonographie: Messbeispiel eines Venendurchmessers einer epifaszialen Vene, hier 4,2 mm

Es erfolgte dann eine Refluxprüfung am liegenden Patienten in der größten darstellbaren Vene unter Provokation: Während das Dopplersignal in der epifaszialen Vene abgeleitet wurde, komprimierte eine Hilfsperson den Vorfuß und ließ den Druck schlagartig wieder los. Bestand ein Reflux, wurde dessen Dauer in Sekunden gemessen. (Abb. 12)

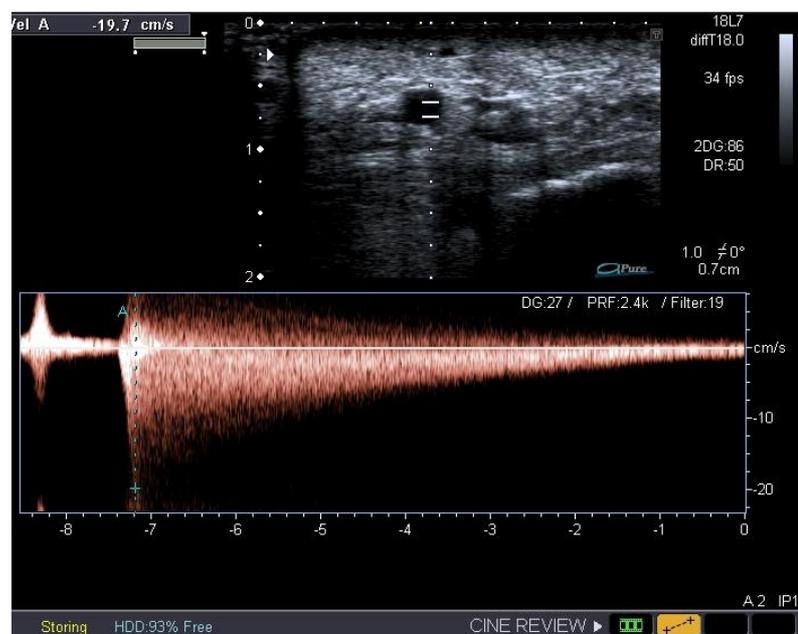


Abb.12: Direkte Ulcussonographie: Reflux in einer epifaszialen Vene unter Provokation, hier 7,2 Sekunden andauernd

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenguts

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Untersucht wurden insgesamt 78 Ulcera crurum bei 69 Patienten (42 weiblich, 27 männlich). 46 Ulcera waren links lokalisiert (59,0 %), 32 rechts (41,0 %).

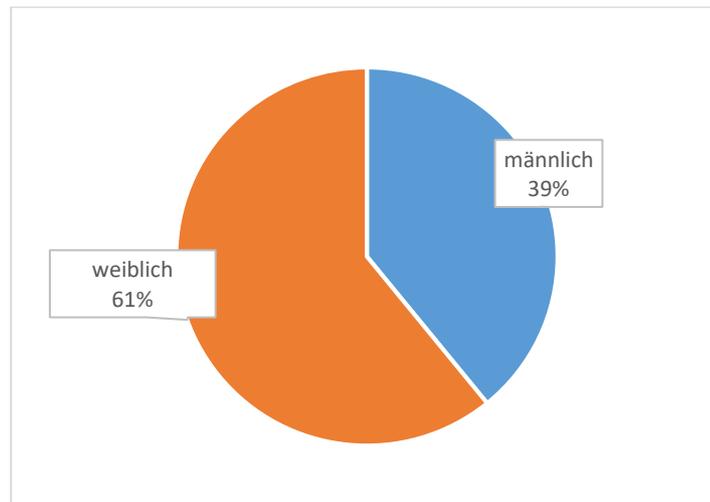


Abb. 13: Prozentuale Geschlechtsverteilung der 69 Patienten mit Ulcus cruris

Der Altersmittelwert der Patienten betrug 75,01 Jahre (Minimum 47 Jahre, Maximum 94 Jahre, Standardabweichung $\pm 10,03$). Im Mittel waren die Frauen mit 77,35 Jahren etwas älter als die Männer mit 71,37 Jahren.

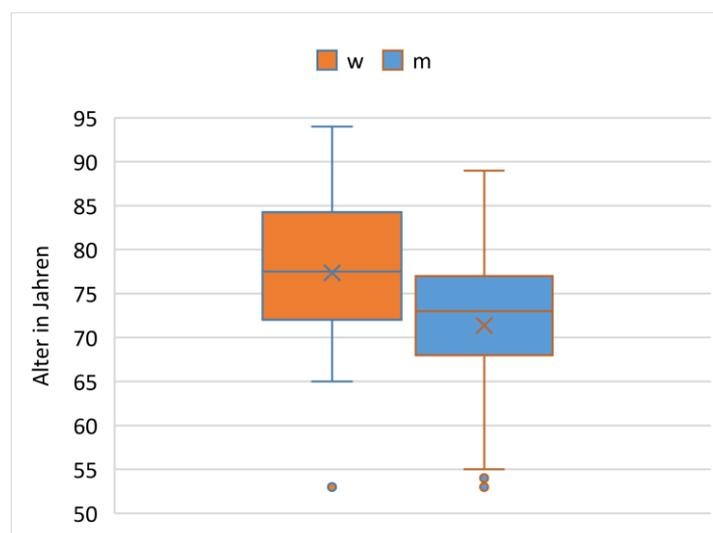


Abb. 14: Altersverteilung getrennt nach Geschlecht bei Patienten mit Ulcus cruris (n=69)

4.1.2 Ätiologische Gruppenzuordnung im Patientengut

Die ätiologische Zuordnung der Patienten in die vier Gruppen

Ulcus cruris venosum,

Ulcus cruris mixtum,

Ulcus cruris arteriosum und

Ulcus cruris sonstiger Ursache

folgte dabei den herkömmlichen diagnostischen Kriterien wie in den Leitlinien beschrieben (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2008).

Die Ergebnisse der direkten Ulcussonographie gingen nicht in diese Zuordnung ein.

Besondere Beachtung fanden alle anamnestischen Angaben und alle vorliegenden früheren und aktuellen Untersuchungsergebnisse. An den Entscheidungen waren im Verlauf verschiedene Ärzte beteiligt. Besonders berücksichtigt wurden vorliegende histologische Untersuchungsergebnisse aus Probebiopsien sowie frühere Entlassungsberichte.

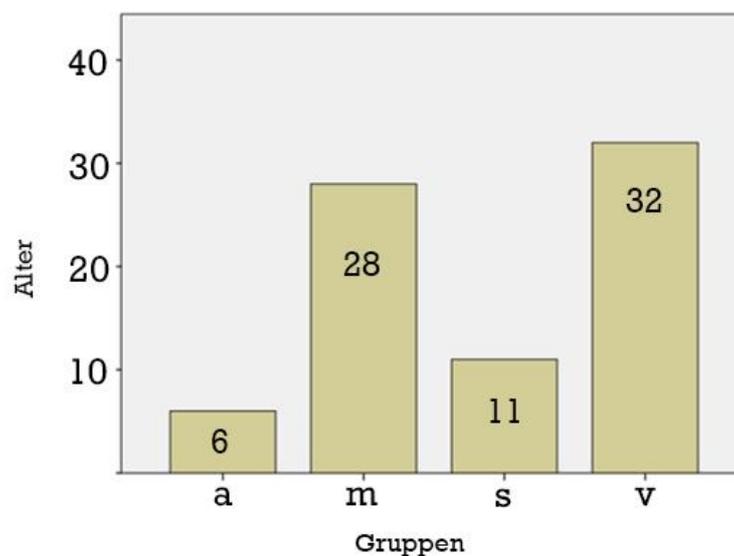


Abb. 15: Gruppenzuordnung der Patienten nach konventionellen Diagnosekriterien.

a = Ulcus cruris arteriosum (6)

m = Ulcus cruris mixtum (28)

s = Ulcus cruris sonstiger Ätiologie (11)

v = Ulcus cruris venosum (32)

Wie die Abb. 15 zeigt, war die stärkste Gruppe die der venös bedingten Ulcera ohne Nachweis einer pAVK (v, Ulcus cruris venosum, n=32). Die zweitstärkste Gruppe waren Patienten, bei denen sowohl venöse als auch arterielle Ursachen vorlagen, (m, Ulcus cruris mixtum, n=28). Zur kleinsten Gruppe gehörten solche Patienten, die eine nachweisbare pAVK hatten, bei denen aber

keine Hinweise auf eine venöse Beteiligung oder eine sonstige Ursache gefunden wurden (a, Ulcus cruris arteriosum, n=6). Es bleibt die Gruppe „Sonstige“ (s, Ulcus cruris n=11). Hier wurden weder eine pAVK noch eine venöse Erkrankung als mögliche Ursache für das Ulcus gefunden.

4.2 Ulcusanamnese und klinische Untersuchungen

4.2.1 Zeitverlauf der Ulcuskrankheit

Bemerkenswert war, dass trotz des langen Krankheitsverlaufs mit häufigen Vorstellungen in Gesundheitseinrichtungen, den Patienten oft eine Ursache des aktuellen Beingschwürs nicht bekannt war 53 % (n=38 von 71). Weiter fällt auf, dass häufig nur ungenaue Angaben zum Zeitverlauf des Ulcus gemacht werden konnten.

Ergebnisse der anamnestische Fragen zur Ulcusanamnese sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tab. 4: Fragen zur Ulcusanamnese

Wie lange ist das aktuelle Ulcus offen?

	N	Min	Max	Mittelwert	Standardabweichung
Zeitangabe in Wochen	74	2	1200	94,09	3,11

Wann war das aktuelle Ulcus zum ersten Mal offen?

	N	Min	Max	Mittelwert	Standardabweichung
Zeitangabe in Wochen	74	2	3380	500,64	784,07

Wie oft war das Ulcus schon offen?

	N	Min	Max	Mittelwert	Standardabweichung
Häufigkeit	74	1x	15x	2,66	3,11

Ist Ihnen eine Ursache des Beingschwürs bekannt?

	N	unbekannt			
Ursache unbekannt	71	38		(53%)	

4.2.2 Angaben zu Schmerzen während der Untersuchung

Ein möglicher Hinderungsgrund für eine routinemäßige Durchführung der direkten Ulcussonographie waren ggf. zu erwartende Schmerzen bei der direkten Berührung des Ulcus mit dem Schallkopf. Die untersuchten Patienten wurden deshalb nach Schmerzen befragt, die zusätzlich durch die Untersuchung selbst aufgetreten waren. Verwendet wurde hierzu die Schmerzskala von 1 – 10.

Auf dieser Skala wurden im Mittel 0,57 von 10 möglichen Punkten erreicht (Standardabweichung 0,97). Bei 45 untersuchten Ulcera wurden 0 Punkte/10 angegeben (30,6%), das Maximum betrug 4 Punkte/10 und wurde von nur einem Patienten angegeben.

Die 6 Patienten mit Ulcus cruris arteriosum gaben keine Schmerzen durch die Untersuchung selbst an (Schmerzskala = 0), die übrigen ätiologischen Gruppen zeigten keine Unterschiede in der Schmerzbewertung.

4.2.3 Praktikabilität der Folienversiegelung im Routinealltag

Als einen möglichen Hinderungsgrund für die Durchführung der direkten Ulcussonographie wurden Probleme beim Management der Untersuchung im Routinealltag, z. B. in einer angiologischen Ambulanz, in Erwägung gezogen. Auch bestanden Bedenken in Bezug auf die Einhaltung hygienischer Standards. Die Untersuchungen konnten problemlos durchgeführt werden, wenn eine entsprechende Vorbereitung durch das Wundmanagement korrekt vorgenommen worden war. Kleinere Ulcera konnten in der Regel ohne wesentlichen Aufwand von einer Person mit einer Folienversiegelung versehen werden. Größere Ulcera, vor allem Gamaschenulcera, gestalteten sich in der Vorbereitung etwas schwieriger. Hier waren zum korrekten Anmodellieren der Folie meist zwei entsprechend angeleitete Wundmanager/innen erforderlich. Wesentlich war eine sichere Haftung der Folie im gesunden, trockenen, periulcerösen Hautareal, damit die erforderliche Dichtigkeit erreicht werden konnte. Eine ausreichend lange Feuchtphase bei der Wundvorbereitung diente der Vermeidung hygienischer Komplikationen. Nach der Untersuchung wurden keine neu aufgetretenen Infektionen beobachtet.

4.3 Messungen des Resistenzindex (RI)

4.3.1 Korrelationsgradmessung der epifaszialen RI mit dem ABI

Das wichtigste Ziel dieser Untersuchung war es festzustellen, ob Korrelationen der RI und AZ der gemessenen epifaszialen kleinen Arterien/Arteriolen zum Schweregrad der pAVK bestehen. Hierzu wurden alle gemessenen RI in Bezug zum ABI (LAP - Methode) gesetzt.

Es errechnete sich ein Mittelwert aller RI von 0,70 (n = 195, Standardabweichung 0,13). Der ABI lag im Mittel bei 0,86 (Standardabweichung 0,28). Mit zunehmendem Schweregrad der pAVK sanken die RI kontinuierlich (Abb. 16).

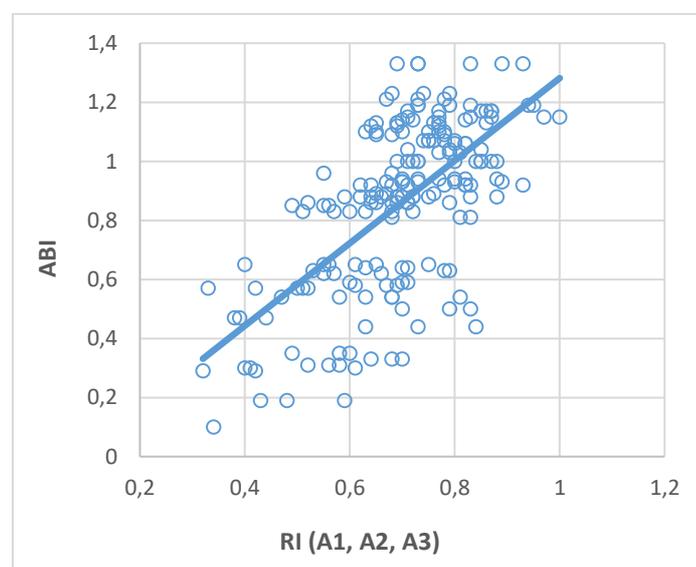


Abb. 16: Korrelation aller RI epifaszialer Arterien [A1, A2, A3] zum ABI (n=195)
ABI (LAP – Methode)

A1 epifasziale Gefäße fasziennah

A2 epifasziale Gefäße im mittleren epifaszialen Raum

A3 epifasziale Gefäße weit peripher in Hautnähe

Die Messungen zeigen eine signifikante mittelstarke Korrelation ($r=0,639$, $p<0,001$, $n=195$). Die lineare Regression beschreibt die signifikante Abhängigkeit des RI vom ABI ($RI=0,447+0,292 \times ABI$, $p<0,001$).

Bezieht man die RI auf die einzelnen Schweregrade der pAVK, so unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander.

Das Verhalten der epifaszialen RI in der Gruppenbetrachtung verschiedener Schweregrade der pAVK zeigt ein kontinuierliches Absinken der RI mit zunehmendem Schweregrad der pAVK.

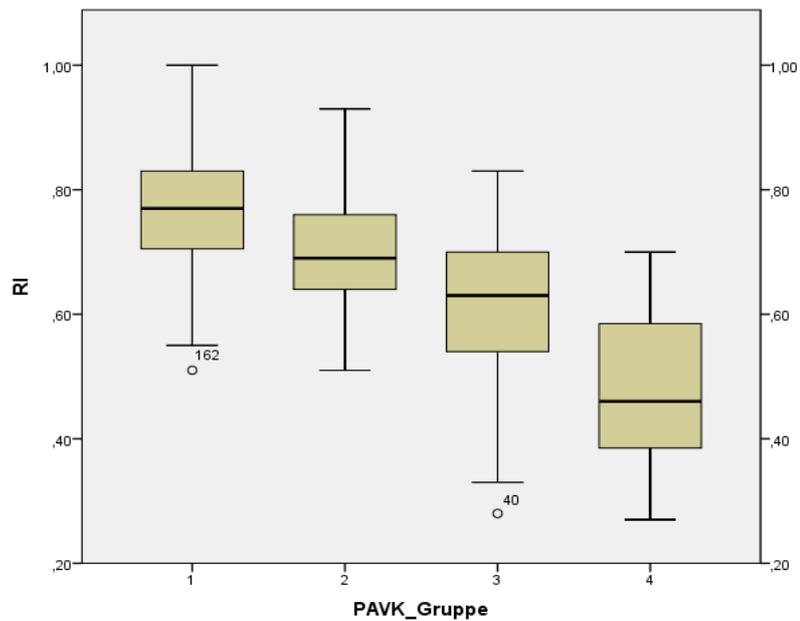


Abb. 17: Abnahme der epifaszialen RI mit fortschreitendem Schweregrad der pAVK

Gruppen: Gruppeneinteilung nach verschiedenen Schweregraden der pAVK

Gruppe 1 = keine pAVK

Gruppe 2 = leichte pAVK

Gruppe 3 = mittelschwere pAVK

Gruppe 4 = schwere pAVK

Das Verhalten der RI epifaszial in der Gruppenbetrachtung der verschiedenen Schweregrade der pAVK (Gruppe 1 = keine, Gruppe 2 = leichte, Gruppe 3 = mittelschwere, Gruppe 4 = schwere) ergab, dass sich die einzelnen Schweregrade hinsichtlich der RI signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0,001$). Mit zunehmendem Schweregrad der pAVK fielen die RI -Werte signifikant ab. Die Posthoc Analyse nach Scheffé ergab homogene Gruppen.

4.3.2 Vergleich verschiedener ABI-Messungen mit den epifaszialen RI

Vergleicht man die Korrelationsdaten der epifaszial gemessenen RI mit den ABI Kalkulationen nach der LAP und HAP Methode, so findet sich eine leicht stärkere Korrelation zum ABI bestimmt nach der LAP Methode (0,69 gegen 0,653).

4.3.3 Vergleiche der Messdaten in verschiedenen Schichttiefen

Um zu ermitteln, ob Unterschiede bestanden in Abhängigkeit von der epifaszialen Messtiefe, wurden die RI - Messungen proximal fasziennah (A1), im mittleren Bereich (A2) und distal in

Hautnähe (A3) in einer Subanalyse gesondert betrachtet. Dabei fanden sich insgesamt nur geringe Unterschiede, wie Abb. 18 zeigt. Selbst die kleinsten noch darstellbaren Gefäße in der Peripherie (A3) zeigten eine gute Korrelation (0,68, $p < 0,001$) zu den gemessenen ABI Werten. Der Korrelationskoeffizient der mittleren Arterien (A2) betrug 0,54 ($p < 0,001$), der fasziennaher Arterien (A1) 0,67 ($p < 0,001$).

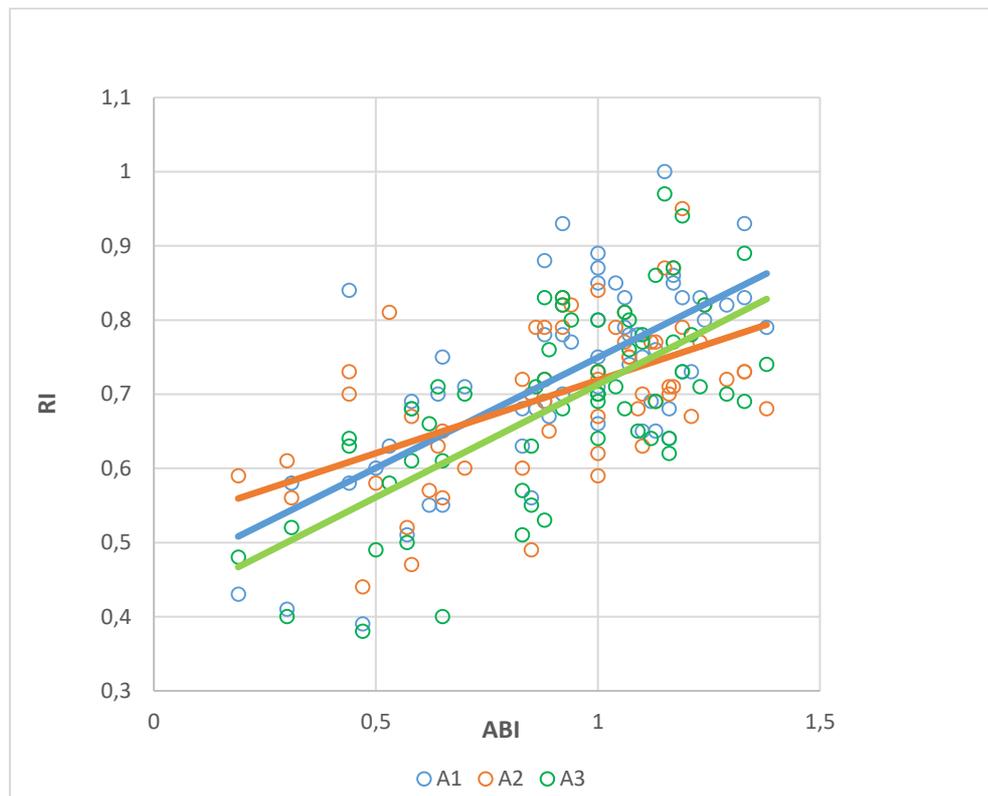


Abb. 18: Vergleich der RI in verschiedenen Schichttiefen epifaszial mit dem ABI (bestimmt nach der LAP-Methode) (n=61)

A1 gemessen epifasziale Gefäße fasziennah

A2 gemessen epifasziale Gefäße im mittleren epifaszialen Raum

A3 gemessen epifasziale Gefäße weit peripher in Hautnähe

4.3.4 Korrelationsgradmessungen der epifaszialen RI mit den subfaszialen RI

Die Mittelwerte der subfaszialen RI (ATA = 0,88, ATP = 0,86 AF = 0,84) lagen bedingt durch den pulsatischen Strömungscharakter der subfaszialen Gefäße deutlich höher als die der epifaszialen RI (0,69). Es zeigten sich starke signifikante Korrelationen der epifaszialen RI mit den subfaszialen RI der ATA (0,666, $p < 0,001$, n=179), ATP (0,668, $p < 0,001$, n=179) und AF (0,647, $p < 0,001$, n=179) ohne wesentliche Unterschiede zwischen den subfaszialen Gefäßen (Abb. 19).

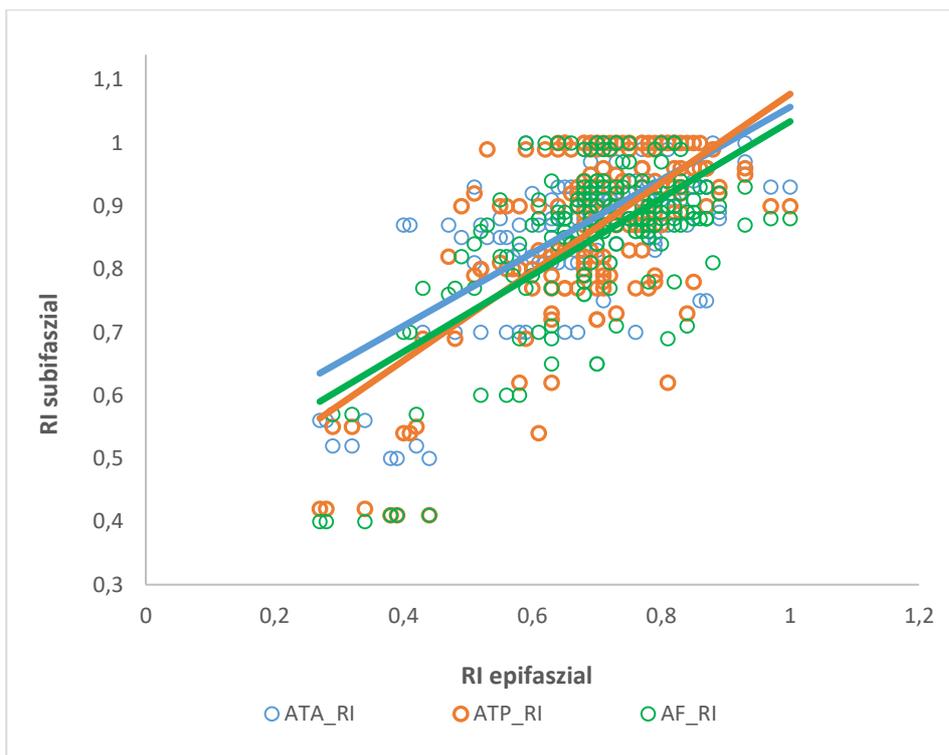


Abb. 19: Korrelationen der RI epifaszial zu den RI subfaszial (ATA, ATP und AF) (n=179)

RI Resistenzindex

ATA_RI Resistenzindex gemessen in der A. tib. anterior

ATP_RI Resistenzindex gemessen in der A. tib. posterior

AF_RI Resistenzindex gemessen in der A. tib. fibularis

Die RI der subfaszialen Arterien ATA, ATP und AF zeigten untereinander starke Korrelationen ohne wesentliche Unterschiede untereinander (Tab 5). Die Korrelationen waren 2-seitig signifikant.

Tab 5: Korrelationsmessungen der RI der ATA, ATP und AF untereinander

		RI_epi	ATA_RI	ATP_RI	AF_RI
ATA_RI	Korrelation nach Pearson	0,666	1	0,748	0,733
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,000	,000
	N	179	179	179	179
ATP_RI	Korrelation nach Pearson	0,668	0,748	1	0,819
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000		,000
	N	179	179	179	179
AF_RI	Korrelation nach Pearson	0,647	0,733	0,819	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	
	N	179	179	179	179

4.3.5 Korrelationsgradmessungen der epifaszialen RI mit den absoluten KAD

Es wird für die absoluten KAD der ATA einen Mittelwert von 130,47 mmHg (Standardabweichung 43,88), der ATP von 138,36 mmHg (Standardabweichung 48,99) ermittelt. Die Korrelationen der RI auch zu den absoluten KAD zeigten sich mittelstark, wobei die zu den Druckwerten der ATA ($r=0,642$, $p<0,001$, $n=180$) stärker als zu denen der ATP ($r=0,495$, $p<0,001$, $n=180$) bestimmt wurden (Abb. 20).

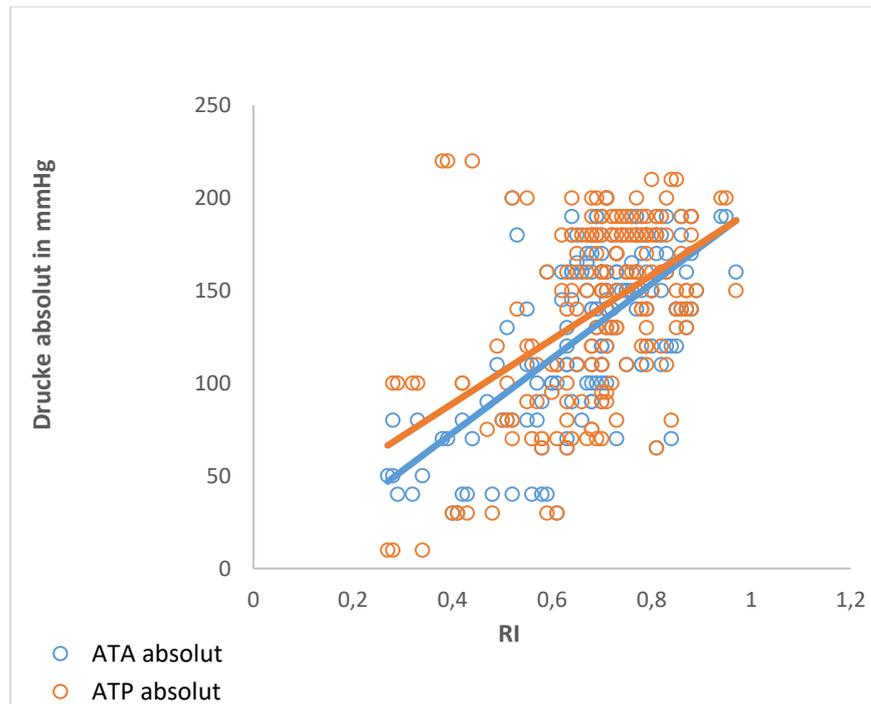


Abb. 20: Verhalten des Resistenzindex der epifaszialen Ulcusarterien A1, A2, und A3 zu den absoluten Blutdruckwerten der ATA und ATP gemessen bei der ABI Bestimmung

4.4 Messungen der systolischen Akzelerationszeiten (AZ)

4.4.1 Korrelationsgradmessung der epifaszialen AZ mit dem ABI

Um festzustellen, ob Korrelationen der AZ der gemessenen epifaszialen kleinen Arterien/Arteriolen zum Schweregrad der pAVK bestehen, wurden zunächst alle gemessenen AZ in Bezug gesetzt zum ABI (LAP-Methode).

Der errechnete Mittelwert aller ACC-1-int Messungen lag bei 0,186 s ($n = 184$, Minimum = 0,053, Maximum = 0,447, Standardabweichung 0,073). Der ABI lag im Mittel bei 0,918 (Standardabweichung 0,284). Mit zunehmendem Schweregrad der pAVK, sichtbar an den abnehmenden ABI Werten, stiegen die ACC-1-int Zeiten kontinuierlich an (Abb. 21). Die

Messungen zeigten eine signifikante, mittelstarke Korrelation ($r=0,643$, $p<0,001$, $n=184$). Die lineare Regression beschrieb die Abhängigkeit des ACC-1-int vom ABI ($\text{ACC-1-int} = 1,386 - 2,514 \times \text{ABI}$, $p<0,001$).

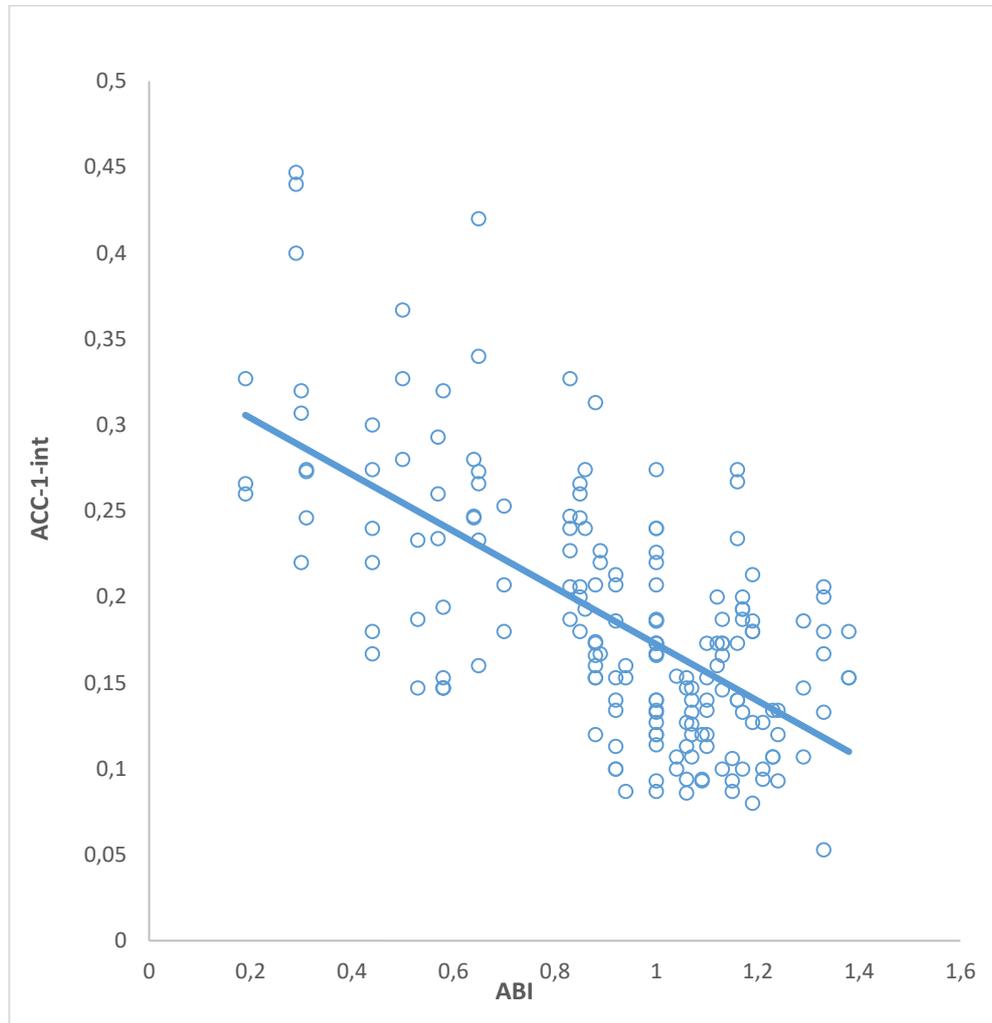


Abb. 21: Bezug der ACC-1-int epifaszialer Arterien [A1, A2, A3] zum ABI (n=184)

ABI: (LAP – Methode)

ACC-1-int: AZ-Zeit gemessen vom Schnittpunkt der systolischen Steigungsgerade mit der X-Achse bis zum Erreichen der maximalen Geschwindigkeit.

Das Verhalten der ACC-1-int Zeiten epifaszial in der Gruppenbetrachtung der verschiedenen Schweregrade der pAVK (Gruppe 1 = keine, Gruppe 2 = leichte, Gruppe 3 = mittelschwere, Gruppe 4 = schwere) ergab, dass sich die einzelnen Schweregrade hinsichtlich der ACC-1-int signifikant voneinander unterscheiden ($p<0,001$). Mit zunehmender Schwere der pAVK stiegen die ACC-1-int -Werte signifikant an, die Gruppen waren homogen (Abb. 22).

Die Mittelwerte für die Gruppe ohne pAVK (1) betragen 0,146s (n=103), für die leichte pAVK 0,187s (n=42), für die mittelschwere 0,23s (n=30) und für die schwere pAVK 0,29s (n=18).

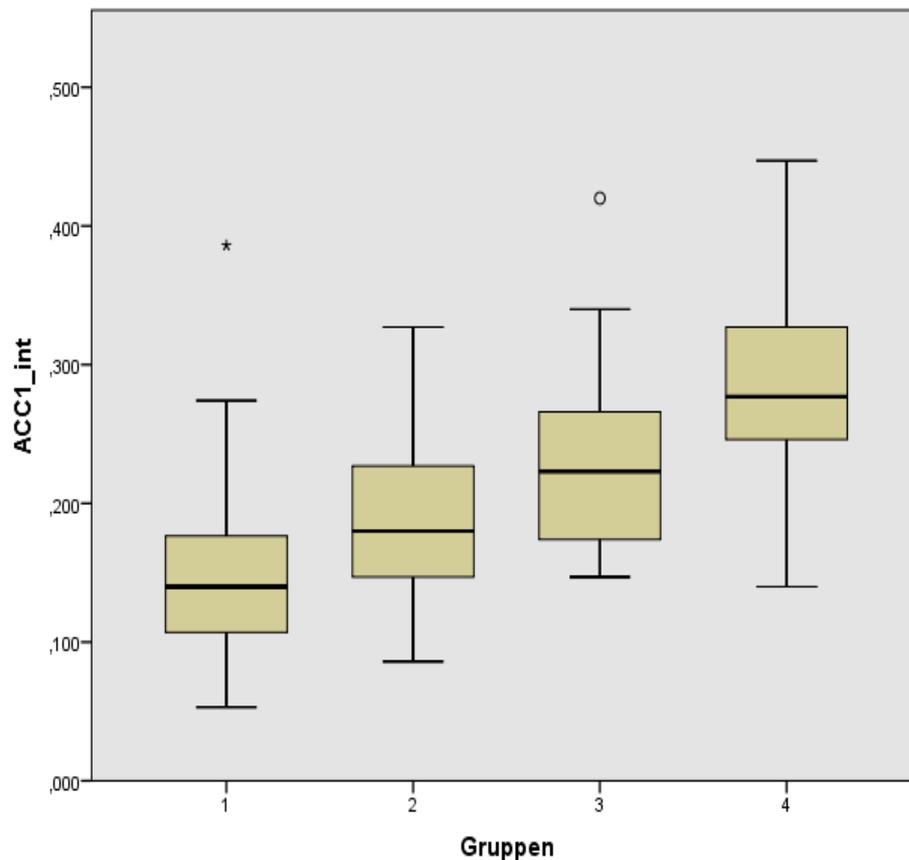


Abb. 22: Gruppenbetrachtung der ACC-1-int bei verschiedenen Schweregraden der pAVK
 ACC-1-int: AZ Zeit gemessen vom Schnittpunkt der systolischen Steigungsgerade mit der X-Achse bis zum Erreichen der maximalen Geschwindigkeit

Gruppen: Gruppeneinteilung nach verschiedenen Schweregraden der pAVK

Gruppe 1 = keine pAVK

Gruppe 2 = leichte pAVK

Gruppe 3 = mittelschwere pAVK

Gruppe 4 = schwere pAVK

4.4.2 Vergleiche der Korrelationen ACC-1-int und ACC-2 mit dem ABI

Beide Messverfahren zeigten Korrelationen zum ABI (Abb. 23). Auffällig war dabei eine Spreizung der beiden Lineargeraden hin zu den längeren AZ - Bereichen. Im Vergleich zeigte sich eine stärkere Korrelation zum ACC-1-int (Korrelationskoeffizient 0,646, $p < 0,001$) gegenüber der ACC-2 (Korrelationskoeffizient 0,555, $p < 0,001$).

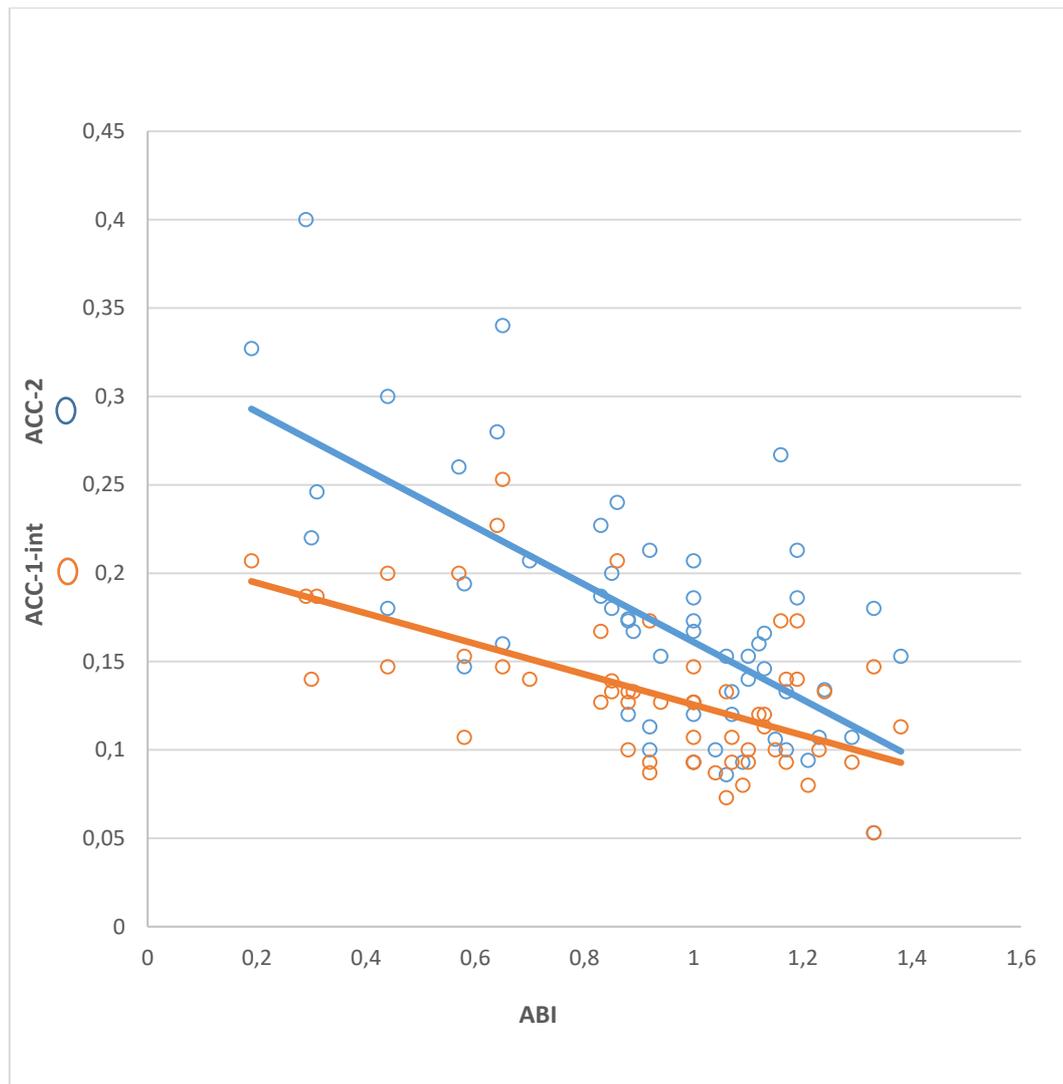


Abb. 23: Korrelationen der Akzelerationszeiten ACC-1-int und ACC-2 zum ABI (n=177)
ABI: (LAP – Methode)

ACC-1-int: AZ Zeit gemessen in Sekunden vom Schnittpunkt der systolischen Steigungsgerade mit der X-Achse und dem Maximum der Geschwindigkeitskurve (modifizierten Akzelerationszeit)

ACC-2: AZ gemessen in Sekunden, bestimmt nach der herkömmlichen Methode vom systolischen Anstieg der Geschwindigkeitskurve bis zu ihrem Maximum.

4.4.3 Korrelation epifaszialer AZ mit den subfaszialen AZ (ATA)

Für die epifaszialen AZ (ACC-1-int) errechnete sich ein Mittelwert von 0,19 s (Minimum 0,05 s, Maximum 0,45 s, Standardabweichung 0,07 s). Die subfaszial gemessenen AZ der ATA ergaben einen Mittelwert von 0,12 s (Minimum 0,07 s, Maximum 0,39 s, Standardabweichung 0,05 s).

Mit zunehmendem Anstieg der subfaszialen AZ stiegen auch die epifaszialen ACC-1-int kontinuierlich (Abb. 24). Die Messungen zeigten eine signifikante mittelstarke Korrelation

($r=0,635$, $p<0,001$, $n=200$). Die lineare Regression beschrieb die signifikante Abhängigkeit der ACC-1-int von der AZ_ATA ($ACC-1-int = 0,086+0,857 \times AZ_ATA$, $p<0,001$).

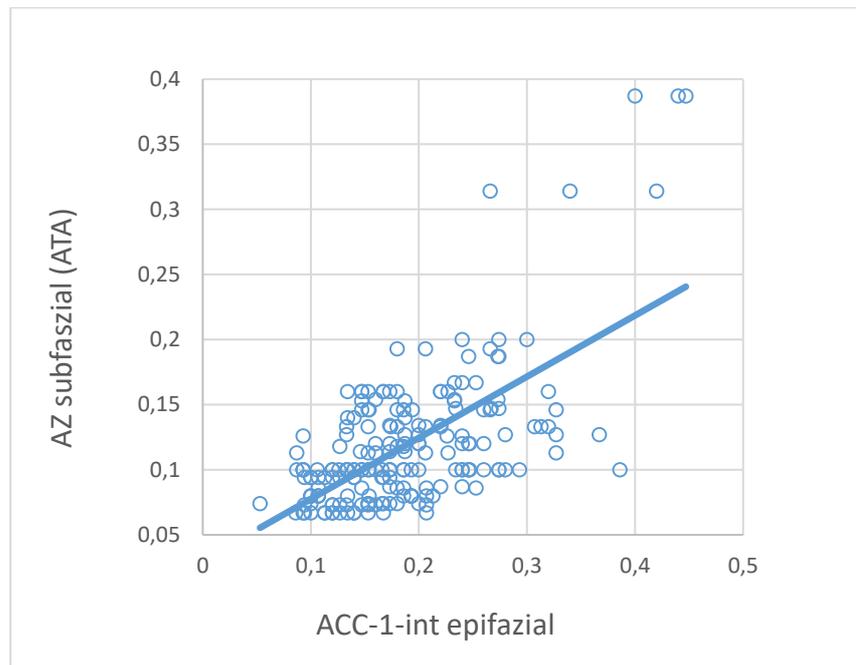


Abb. 24: Bezug der AZ epifazial (ACC-1-int) zu den subfaszialen Arterien (ATA)
ACC-1-int: AZ Zeit gemessen in Sekunden vom Schnittpunkt der systolischen Steigungsgerade mit der X-Achse und dem Maximum der Geschwindigkeitskurve (modifizierten Akzelerationszeit)

4.4.4 Vergleich der RI und der AZ vor und nach interventioneller Therapie der pAVK

Anhand eines Fallbeispiels eines Ulcus cruris mixtum konnte dargelegt werden, dass auch anhand der Messdaten der RI und AZ direkt im Ulcus der Erfolg einer interventionellen Therapie der pAVK nachvollzogen werden kann. Angiographisch bestand in diesem Fall ein kompletter Verschluss des arteriellen poplitealen Segmentes. Interventionell gelang eine Rekanalisation der ATA von retrograd nach Punktion der ATA 5 cm oberhalb der Knöchelebene (Abb. 25).

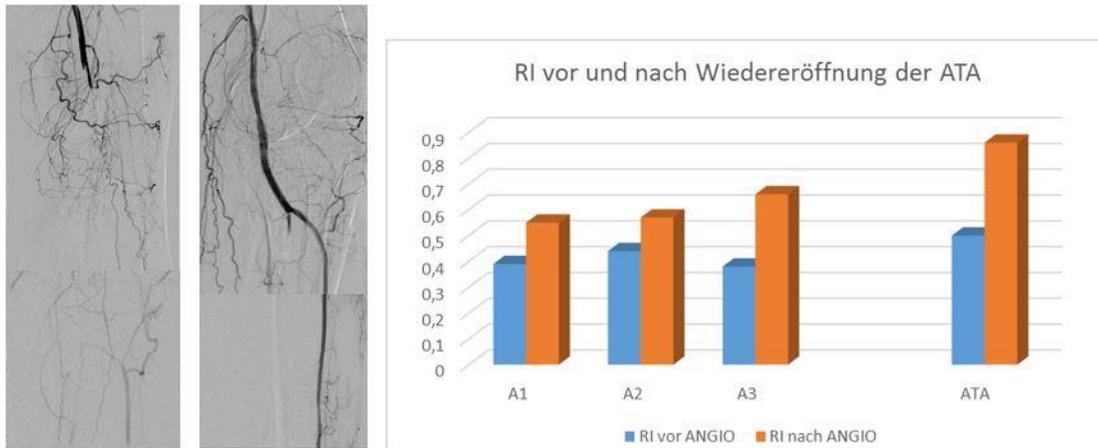


Abb. 25: DSA (links) und RI der epifaszialen Arterien (A1, A2, A3) und der ATA (rechts) vor und nach erfolgreicher interventioneller Therapie

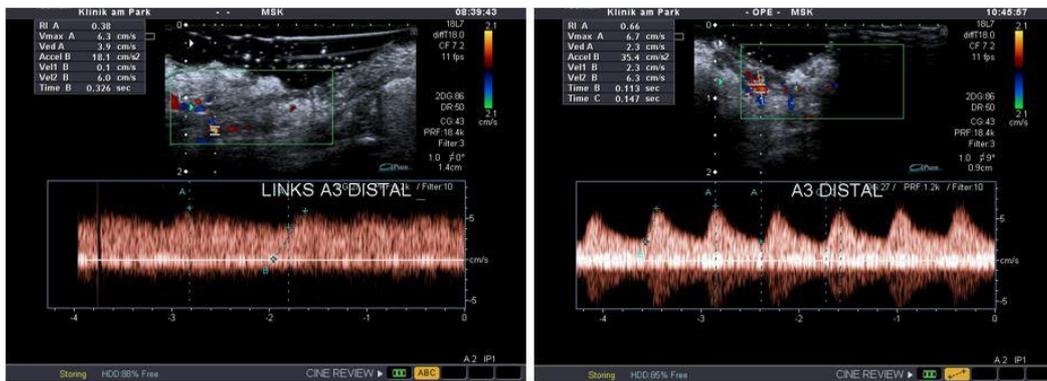


Abb. 26: Farbkodierte Duplex-Sonographie: Messungen des RI und der AZ (A3) im Ulcus vor (links) und nach (rechts) Intervention

Das Beispiel zeigt den Anstieg des RI von 0,38 auf 0,66 und die Verkürzung der AZ von 0,326s auf 0,147s nach einer erfolgreichen interventionellen Therapie bei einem Ulcus cruris mixtum mit relevanter arterieller Komponente.

4.5 Venöse Untersuchungsergebnisse

4.5.1 Venendurchmesser der Referenzgruppe

Referenzwerte für die Venendurchmesser der epifaszialen Gefäße, so wie in dieser Studie gemessen in liegender Position nach 10-minütiger Ruhephase an der ulcustypischen Lokalisation am Unterschenkel medial ca. 5 – 10 cm oberhalb des Knöchels, konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Aus diesem Grund wurden bei vier gefäßgesunden jungen Erwachsenen unter den gleichen Untersuchungsbedingungen wie bei den Patienten in der Studie Venendurchmesser

von 15 Venen epifaszial gemessen und als näherungsweise Referenzwerte verwendet. Es wurde ein Mittelwert von 1,25 mm ermittelt (Standardabweichung 0,29 mm, Minimum 0,6 mm, Maximum 1,7 mm).

4.5.2 Epifasziale Venendurchmesser der Ulcuspatienten

Es errechneten sich die Mittelwerte für die Venendurchmesser der einzelnen homogenen Gruppen für das Ulcus cruris venosum von 3,73 mm bei einer Standardabweichung von 1,90 mm, für das Ulcus cruris mixtum von 3,49 mm bei einer Standardabweichung von 1,28 mm, für das Ulcus cruris arteriosum von 1,7 mm bei einer Standardabweichung von 0,60 mm und für das Ulcus cruris sonstiger Genese (nicht venöser oder arterieller Ätiologie) von 1,97 mm bei einer Standardabweichung von 1,22 mm. Ulcera mit venöser Beteiligung befanden sich in den Gruppen „venös“ und „mixtum“, solche ohne venöse Beteiligung in den Gruppen „arteriell“ und „sonstige“. Es zeigte sich, dass die Venendurchmesser der Gruppen mit venöser Beteiligung etwa doppelt so hoch waren wie in den Gruppen ohne venöse Beteiligung (Abb. 27).

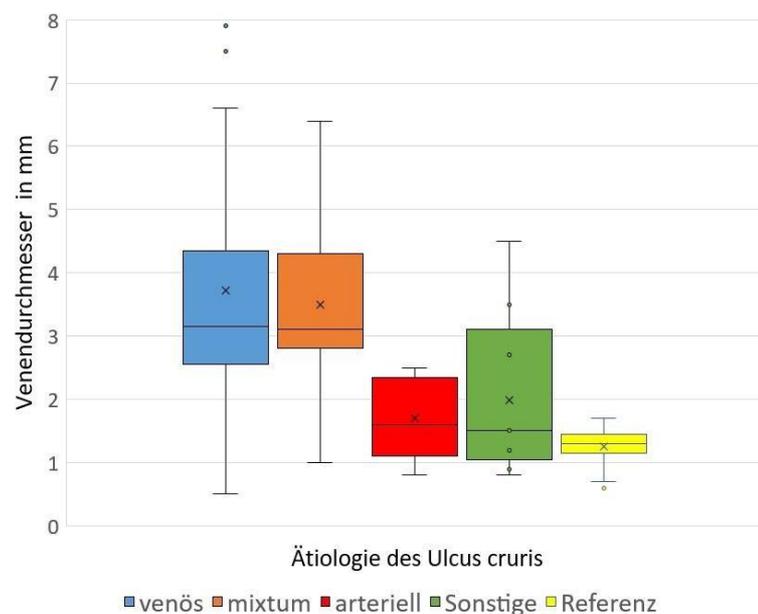


Abb. 27: Epifaszialen Venendurchmesser in den einzelnen ätiologischen Gruppen

Venendurchmesser in mm

Gruppeneinteilung der Ursachen:

Venös: Ulcus cruris venöser Genese

Mixtum: Ulcus cruris mixtum (mit arterieller und venöser Ursache)

Arteriell: Ulcus cruris arteriosum

Sonstige: Ulcus anderer Genese als arterieller oder venöser

Referenz: Gesunde Patienten ohne Ulcus

In Einzelfällen waren erhebliche Vergrößerungen der epifaszialen Venen erkennbar, die auf den ersten Blick (one look) eine sichere Diagnose einer CVI zumindest als Beteiligung bei der Ätiologie des Ulcus vermuten ließen (Abb. 28).

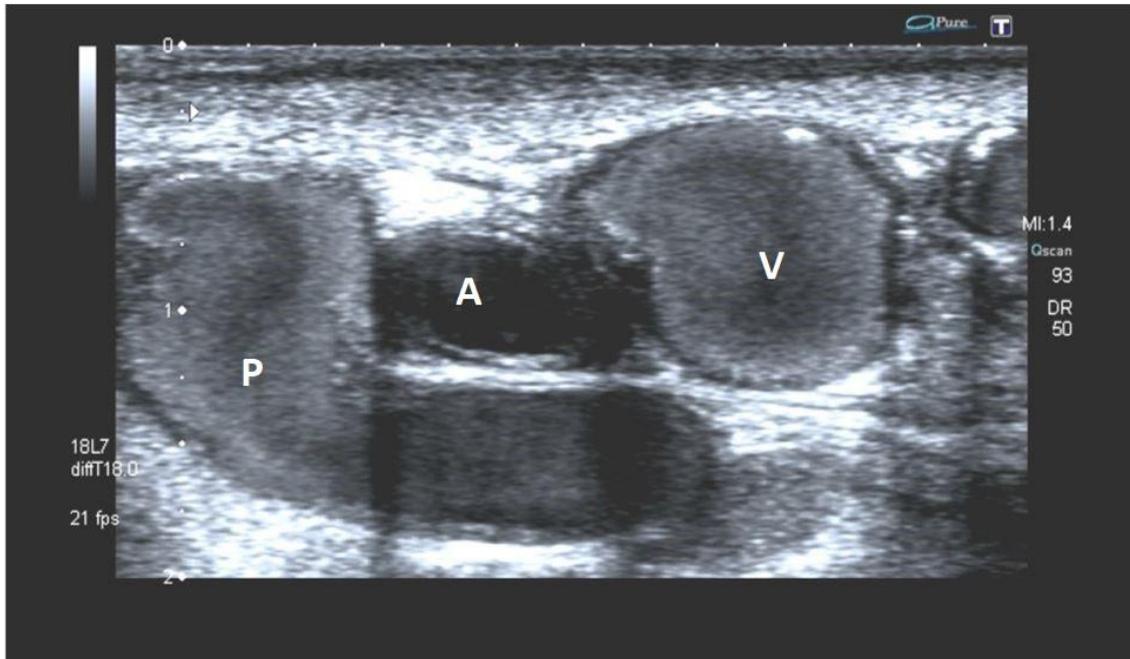


Abb. 28: Direkte Ulcussonographie epifaszialer Venen, Venenerweiterung auf fast 10 mm
P: Perforansvene im Ulcus mit smoke, Reflux unter Provokation (hier nicht dargestellt)
V: Erweiterte epifasziale Vene mit Reflux
A: Weitere epifasziale Vene ohne Refluxnachweis

Eine Dilatation epifaszialer Ulcusvenen kann als Kriterium für die venöse Ätiologie eines Ulcus cruris angesehen werden.

4.5.3 Ergebnisse der Refluxmessungen

Die Untersuchungen wurden in dieser Studie bei den Patienten im Liegen durchgeführt. Die horizontale Lage des Patienten erwies sich als nicht ausreichend geeignet zur Refluxprüfung. Refluxnachweise mit auswertbarer Dokumentation waren nur bei einem geringen Teil der Patienten im Liegen zu erhalten, so dass eine Auswertung der Messdaten nicht vorgenommen wurde. Die Refluxprüfung am sitzenden Patienten zeigten jedoch deutlich besser verwertbare Refluxdarstellungen und Messergebnisse. Abb. 29 zeigt ein Beispiel einer Refluxprüfung am sitzenden Patienten.

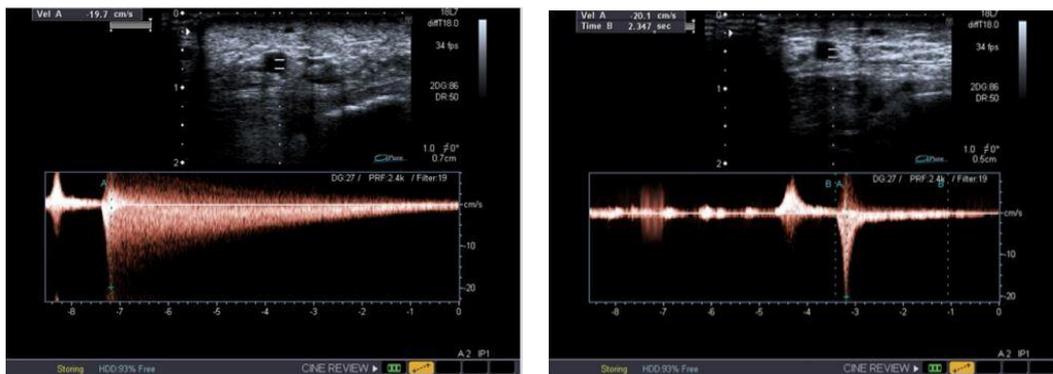


Abb. 29 Direkte Ulcussonographie: Beispiel einer Refluxprüfung am sitzenden Patienten: Links Refluxnachweis einer Ulcusvene. Rechts sistiert der Reflux nach Abdrücken der verantwortlichen Perforansvene (Cockett III) in der Linton'schen Linie und belegt damit die funktionelle Bedeutung dieser Cockett Perforansinsuffizienz für den Rezirkulationskreislauf.

4.6 Besondere sonomorphologische Befunde bei der direkten Ulcussonographie

Es handelt sich bei den in der Folge aufgeführten Beschreibungen um dokumentierte Einzelbeobachtungen (Abb. 30 – 34). Es werden insbesondere Befunde aufgeführt, die eine weitere diagnostische oder therapeutische Konsequenz nach sich zogen:

Echoarme Bezirke wurden mit und ohne Drucktestung beurteilt. Es konnten weiche, gut eindrückbare, akute und indurierte, nicht eindrückbare, chronifizierte Ödembildungen und mögliche abszedierende Prozesse differenziert werden.



Abb. 30: Direkte Ulcussonographie: weiches, gut eindrückbares Ödem epifaszial

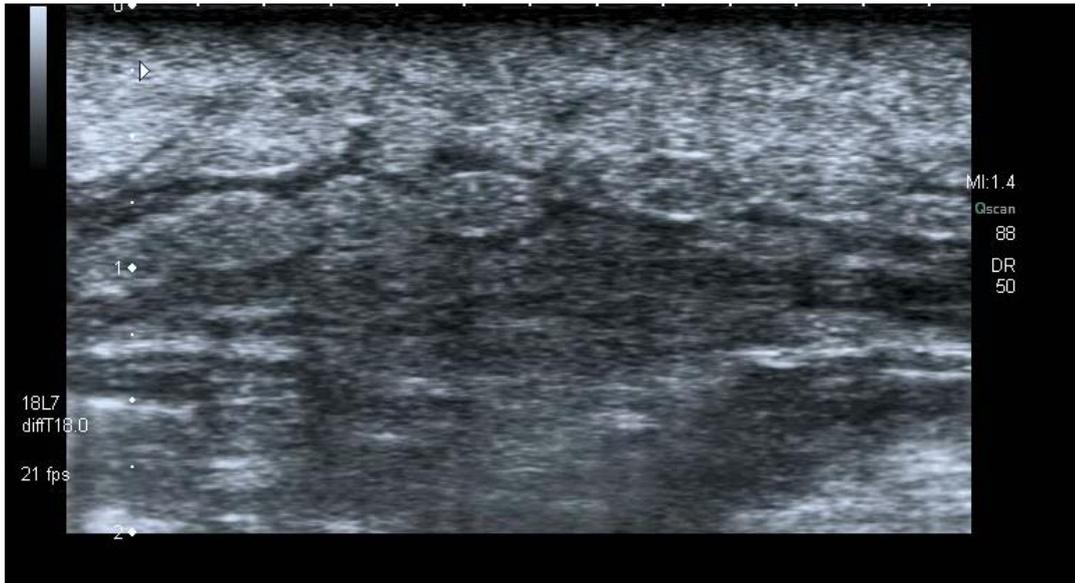


Abb. 31: Direkte Ulcussonographie: induriertes, nicht eindrückbares Ödem mit inhomogener Gewebestruktur und Fasziengknturunterbrechung (Dermatolipofasziosklerose)

Die Faszie wurde besonders beurteilt hinsichtlich der Kontinuität im Verlauf. Eine Konturunterbrechung zusammen mit einer Inhomogenität des epifaszialen Gewebes wiesen in der differentialdiagnostischen Betrachtung auf eine Dermatolipofasziosklerose hin.



Abb. 32: Direkte Ulcussonographie: Kalzifizierungen der Venen (Phlebosklerose) und des Ulcusgewebes

Hier: chronisches Ulcus cruris mit Erweiterung der Venen epifaszial, sonokomplex mit Nachweis von Reflux unter Provokation, nicht abgrenzbare Faszie bei inhomogener Echotextur.

Weitere Besonderheiten bei der Beurteilung echoarmer Strukturen waren echoarme, polycyclisch abgrenzbare, oft bizarre Strukturen, die auf eine mögliche Abszedierung Hinweise hätten geben können.



Abb. 33: Direkte Ulcussonographie: Abszedierung im Ulcus cruris, hier durch Punktion mit reichlicher Gewinnung von Eiter bestätigt und mikrobiologisch als bakteriell gesichert.

Bei einem Patienten lag ein diffus infiltrierendes Wachstum, verbunden mit einem erheblichen Gefäßreichtum vor. Dieser Befund konnte als hochsuspekt auf ein Ulcuskarzinom eingestuft werden. Bei der dermatologischen Weiterbehandlung des Patienten konnte histologisch ein Plattenepithelkarzinom bestätigt werden. Zur Behandlung erfolgte in diesem Fall eine Majoramputation.

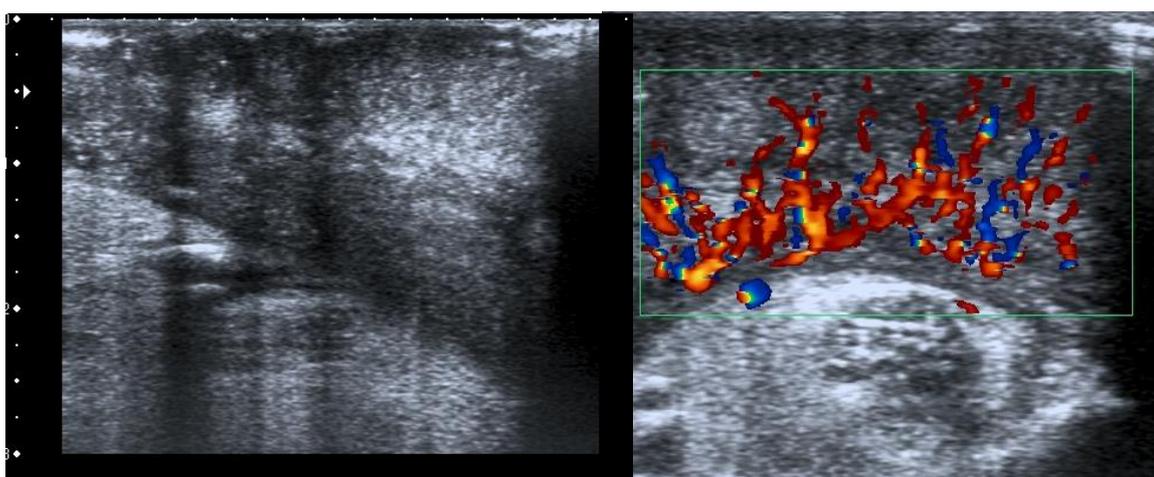


Abb. 34: Direkte Ulcussonographie: histologisch gesichertes Ulcuskarzinom (Plattenepithelkarzinom) mit Hyperperfusion

In vielen Fällen konnte die bislang bekannte ätiologische Diagnose des Ulcus cruris durch die Ergebnisse der direkten Ulcussonographie betätigt werden, vor allem in der Gruppe der rein arteriellen und rein venösen Ulcera. In der Gruppe des Ulcus cruris mixtum führte die zusätzliche direkte Ulcussonographie häufiger zu einer neuen Einschätzung der Graduierung auch mit therapeutischen Konsequenzen. Dies betrifft vor allem eine ulcussonographisch nachzuweisende bessere arterielle Durchblutung der Ulcusregion als ursprünglich angenommen, wahrscheinlich Folge der besseren Kollateralisierung der Region. Dies führte in mehreren Fällen dazu, dass eine moderate Kompressionssonographie unter klinischer Beobachtung begonnen werden konnte, die häufig im Verlauf zu einer deutlichen Besserung des Ulcus führte, ohne dass dabei arterielle Komplikationen gesehen wurden. Ätiologische Unklarheiten blieben insbesondere in der Gruppe der „Sonstigen Ursachen“, und hier vor allem bei der Verdachtsdiagnose der Vaskulitis, auch unter Mitberücksichtigung histologischer Befunde, die auch oft keine endgültige Klärung brachten. Hier wurde dann auch gelegentlich eine differentialtherapeutische Anwendung von Cortison als Alternative versucht. Dermatolipo(faszio)sklerose, Ulcusabszesse und ein Ulcuskarzinom konnten schon in einer ersten Einstellung in der direkten Ulcussonographie diagnostiziert werden.

5 Diskussion

5.1 Bedeutung einer verbesserten Differentialdiagnostik beim Ulcus cruris

Die Möglichkeit einer Verbesserung differentialdiagnostischer Maßnahmen beim Ulcus cruris besteht insbesondere in einer genaueren Zuordnung und Graduierung ätiologischer Faktoren. Die genaue Differenzierung arteriell - venös könnten bei ca. 80% der Ulcera crurum damit deutlich verbesserte Heilungschancen ergeben und damit das oft unerträgliche Leiden der Patienten erleichtern. Klarere Konzepten für geeignete und mögliche Therapieansätze oder weitere diagnostische Maßnahmen könnten ermöglicht werden, wobei insbesondere die Gestaltung einer Kompressionstherapie beim Ulcus cruris mixtum verbesserte werden könnte.

Die Ergebnisse dieser Studie müssen sich u.a. an diesem Ziel messen lassen.

5.2 Epidemiologische Daten

Vergleicht man die vorgestellten Ergebnisse hinsichtlich Alter und Geschlechtsverteilung mit denen in der Literatur angegebenen Daten (Pannier-Fischer und Rabe, 2003), so ergeben sich bei der Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientengut ähnliche Werte leicht zugunsten des weiblichen Geschlechts. Das Alter betrug im Mittel 74 Jahre. Dies ist vereinbar mit der Tendenz des kontinuierlich steigenden Lebensalters der betroffenen Patienten mit Ulcus cruris. Zu rechnen ist für die Zukunft mit einem weiteren Ansteigen des Anteils der Patienten mit pAVK (Fowkes et al., 2013) und damit voraussichtlich auch mit einem wachsenden Anteil der Patienten mit Ulcus cruris mixtum und Ulcus cruris arteriosum. Damit erhält auch eine verbesserte Diagnostik arterieller Ursachen eine wachsende Bedeutung. Die besondere Bedeutung der direkte Ulcussonographie liegt darin, dass unmittelbar am Ort der Schädigung sowohl der Nachweis als auch die Quantifizierung des Schweregrades einer arteriellen Komponente möglich sind.

5.3 Anamnestische Angaben der Patienten

Bei der Befragung aller Patienten fiel durchgehend eine sehr ungenaue Kenntnis der eigenen Krankheitsverläufe auf. Mitverantwortlich hierfür war sicher auch die Tatsache, dass ein oft jahrzehntelanger Leidensweg bestand und dass Offenheitsphasen der Geschwüre und die zeitliche Abfolge von Behandlungserfolgen vergessen worden waren. Die Ursache der Ulcera war 53% der Patienten dieser Studie selbst überhaupt nicht bekannt und wurde bei den übrigen Patienten oft nur unsicher und ungenau beschrieben. Auch konnten sich nur wenige daran erinnern, überhaupt differenziert zum Beispiel mittels einer farbkodierten Duplexsonographie untersucht worden zu sein und danach genau über die Ursachen der Geschwürbildung aufgeklärt worden zu sein.

Die Ergebnisse der Ulcusanamnese ergaben in dieser Studie den Verdacht auf eine vor allem unzureichende diagnostische Versorgung der Patienten. Dies galt insbesondere für die Durchführung etablierter Verfahren wie das der FKDS. In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse. Heyer (Heyer, 2016) beschrieb in ihrer versorgungsepidemiologischen Studie insgesamt eine eher schlechte Versorgung der Patienten mit Ulcus cruris. Was die Gefäßuntersuchungen angeht, so erhielten nur 19,1% der Patienten zu Anfang der Ulcusbehandlung überhaupt eine gefäßdiagnostische Untersuchung. Die Anteile beim Ulcus cruris arteriosum und mixtum waren mit 39% etwas höher, was auf Unsicherheiten bei der Diagnose insbesondere der arteriellen Beteiligung eines Ulcus hinweisen könnte. Die Studie kam darüber hinaus auch zu dem Ergebnis, dass bei den Patienten, die eine gefäßdiagnostische Abklärung erhalten hatten, die Chance auf eine Wundheilung um 30% höher lag als bei den Patienten, die eine gefäßdiagnostische Diagnostik nicht erhalten hatten. Die direkte Ulcussonographie erweitert die gezielten gefäßdiagnostischen Möglichkeiten durch die Untersuchung der Durchblutung im Ulcus selbst, also in der unmittelbar betroffenen Region (ROI). Darüber hinaus ermöglicht sie oft schon auf den ersten Blick (one look) eine ätiologische Differenzierung auch anderer, im Zusammenhang mit dem Ulcus bestehender Erkrankungen, wie Abszedierungen oder Karzinome. Damit wird sie auch zu einem wichtigen Wegweiser für weitere, gezielte diagnostische Schritte.

5.4 Praktikabilität der direkten Ulcussonographie

Die Untersuchung war nach entsprechender Vorbereitung und bei fachgerechter Durchführung sehr gut in den praktischen Ablauf sowohl der stationären wie auch der ambulanten Patientenversorgung integrierbar. Die gerade eben erreichten 0,57 von 10 Punkten bei der Schmerzskala zeigten, dass eine zusätzliche Schmerzbelastung der Patienten durch die direkte Ulcussonographie kein Problem darstellte. Gleiches galt für die hygienischen Bedenken. Entzündliche Komplikationen, unmittelbar durch die Untersuchung verursacht, konnten nicht beobachtet werden. Eine erschwerte Praktikabilität im Routinealltag stellte somit keinen Grund dar, auf die direkte Ulcussonographie zu verzichten.

5.5 Diskussion der Messergebnisse zur arteriellen Perfusion im Ulcus.

Eine wichtige Zielstellung dieser Studie war die Klärung der Frage, ob Messungen der epifaszialen arteriellen RI und AZ im Ulcus selbst zur Graduierung der arteriellen Durchblutung des Ulcus in der ätiologischen Differentialdiagnose beitragen können. Voraussetzung hierfür war zunächst die Klärung der Frage, ob überhaupt Korrelationen dieser Parameter zu etablierten Standardmessungen der arteriellen Durchblutung bestanden. Es wurden Korrelationen zur ABI

Bestimmung und zu subfaszialen RI der Unterschenkelarterien gewählt, da hier quantitativ verwertbare Messergebnisse zur Verfügung standen.

5.5.1 Beurteilung der Messergebnisse der epifaszialen RI im Ulcus.

Als Hauptergebnis zeigte sich eine 2-seitig signifikante, mittelstarke bis starke Korrelation der epifaszialen RI zum ABI ($r=0,639$, $p<0,001$). Bei der Gruppenanalyse nach Scheffé fand sich eine signifikante Differenzierungsmöglichkeit verschiedener Schweregrade der pAVK innerhalb homogener Gruppen. Bei der Beurteilung der RI musste jedoch vor allem im Vergleich zu den AZ die Tatsache berücksichtigt werden, dass die Werte durch viele begleitenden Umstände über die arterielle Durchblutung hinaus beeinflusst werden können. Hierzu gehört die Entzündung, aber auch die Stauung. Es können auch bei der CVI ohne arterielle Beteiligung erhöhte RI gemessen werden (Malanin et al., 1997). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die direkte Ulcussonographie in Ruhe, nach weitgehender Entstauung des Ödems durch Hochlagerung der betroffenen Extremität und mit bereits effektiv behandelte entzündlicher Komponente des Ulcus durchgeführt. Trotzdem sollte aufgrund der genannten Einschränkungen die Beurteilung der RI im Hinblick auf die Genese des Ulcus cruris am besten zusammen mit der ermittelten AZ betrachtet werden.

Die Ergebnisse der Gruppenanalyse erlaubten bei allen gebotenen Einschränkungen Näherungswerte der RI für den Einfluss der pAVK auf die Ulcuserstehung:

RI > 0,7	Einfluss der pAVK eher gering
RI 0,7 – 0,5	Einfluss der pAVK mittelgradig bedeutsam bis wahrscheinlich
RI < 0,5	Einfluss der arteriellen Komponente hochwahrscheinlich

Werte < 0,5 sprechen eher für eine Entscheidung zur interventionellen Therapie, wenn eine Indikation auch durch andere Untersuchungsergebnisse belegt ist oder diskutiert wird.

Ein absoluter Knöchelarteriendruck der ATA und/oder ATP von < 50 mmHg wird oft als diagnostisches Kriterium einer signifikanten Beinischämie gesehen (Lawall et al., 2015). Auch die epifaszialen RI korrelierten mit den absoluten KAD, im Vergleich zum ABI jedoch weniger stark. Die absoluten Drucke der ATA zeigten dabei leicht höhere Korrelationskoeffizienten als die Drucke der ATP ($r=0,642$ gegen $r=0,495$, $P<0,001$).

Für die subfasziales RI der ATA und ATP zeigten Podhaisky H. et al. (Podhaisky und Hänsgen, 1989; Podhaisky et al., 2005) bereits mittelstarke Korrelationen zum ABI. In dieser Studie konnten auch für die epifasziales RI zu den subfasziales Arterien ATA, ATP und der AF mittelstarke Korrelationen ohne wesentliche Unterschiede der subfasziales Gefäße untereinander nachgewiesen werden. Dies belegt, dass RI Messungen sowohl subfaszial als auch epifaszial in enger Beziehung stehen und gemeinsam eine detaillierte Information über die regionären Durchblutungsverhältnisse liefern.

Die Schichttiefe im epifasziales Raum, in denen die RI der kleinen Arterien bestimmt wurden, scheint bezogen auf die Verwertbarkeit der epifasziales Messungen eher unbedeutend zu sein. Geringfügig stärkere Korrelationen ergaben sich für die Randbereiche distal und auch zur Faszie hin, ohne dass sich hierdurch eine Empfehlung ableiten ließe, dass nur hier gemessen werden sollte. Hilfreich ist, dass RI Messungen keiner Winkelkorrektur bedürfen, was die Untersuchung im epifasziales Raum deutlich schwieriger gemacht hätte.

5.5.2 Beurteilung der Messergebnisse der epifasziales AZ im Ulcus.

Es besteht eine signifikante, mittelstarke Korrelation der AZ zum ABI ($r=0,643$, $p<0,001$, $n=184$). Der entscheidende Unterschied bei der Beurteilung der AZ im Vergleich zu den RI im Hinblick auf die Durchblutung besteht darin, dass es sich bei der AZ um einen Zeitparameter handelt, der nicht von weiteren Faktoren wie Entzündung oder Stauung z. B. im Rahmen der CVI beeinflusst wird. Damit war die AZ methodenbedingt besser geeignet, die arterielle Perfusion ohne Einflüsse anderer Parameter durch das Ulcus selbst (z. B. Entzündung, venöse Stauung) in der Region zu beurteilen. Dies trifft in besonderem Maße dann zu, wenn die Untersuchungsbedingungen wie beim unbehandelten, noch deutlich entzündeten Ulcus cruris und/oder bei noch deutlicher Stauung der betroffenen Extremität ungünstiger sind.

Mit dem Schweregrad der arteriellen DBS zeigte sich zunehmend eine Verlängerung der diastolischen Flüsse mit hoher Amplitude, die oft den Anfangsteil der nächsten systolisch ansteigenden Kurve überdeckte. Aus diesem Grunde wurde zusätzlich zum herkömmlichen Verfahren (ACC-2) zur Bestimmung der AZ ein interpoliertes Verfahren (ACC-1-int) angewandt. Beide Messverfahren korrelieren zum ABI. Die zunehmende Spreizung der Kurven zeigte jedoch, dass bei höheren Schweregraden eine bessere Korrelation der ACC-1-int Werte zum ABI bestehen. Daraus kann die Empfehlung ausgesprochen werden, dass bei schwerer pAVK diese Methode zumindest zusätzlich zum Einsatz kommen sollte.

5.5.3 Vergleich epifaszialer AZ im Ulcus mit subfaszialen AZ

Die Korrelationsmessungen epifaszialer AZ im Ulcus zu subfaszialen Unterschenkelarterien zeigten eine signifikante mittelstarke Korrelation ($r=0,635$, $p<0,001$, $n=200$).

Die Ergebnisse der Gruppenanalyse erlaubten innerhalb der homogenen Gruppen bei gebotenen methodischen Einschränkungen Näherungswerte der AZ für den Einfluss der pAVK auf die Ulcusestehung:

AZ $\leq 0,14s$	Einfluss der pAVK eher gering
AZ $0,14 - 0,25s$	Einfluss der pAVK eher wahrscheinlich
AZ $> 0,25s$	Einfluss der pAVK hochwahrscheinlich

5.5.4 Zusammenfassende Diskussion der arteriellen Messdaten und Ausblick

Nur die direkte Ulcussonographie liefert eine wichtige Information über die arteriellen Durchblutungsverhältnisse unmittelbar im Ulcus. Auch die im Unterschenkel besonders wichtigen und oft auch ausgeprägten Kollateralkreisläufe werden in der Summe hier miterfasst. Dies ist bedeutungsvoll vor allem bei einem Verschluss einzelner US-Arterien, die zu einem niedrigen ABI führen. Es wird damit u. U. eine deutlich schlechtere Durchblutung vorgetäuscht als bei einer sehr guten Kollateralversorgung durch andere US-Gefäße tatsächlich vorhanden ist. Beim Ulcus cruris mixtum würde man bei lediglich bekanntem ABI mit einer Kompressionstherapie möglicherweise zu zurückhaltend sein. Beim zusätzlichen direkten ulcussonographischen Nachweis guter Werte für AZ und RI im Ulcus wäre es durchaus vertretbar und auch sinnvoll, unter stationären Bedingungen vorsichtig mit einer sehr moderaten Kompression zu beginnen. Diese kann dann ggf. unter Beobachtung der klinischen Befunde gesteigert werden. Bei einigen Patienten konnte beobachtet werden, dass ein solches Vorgehen oft zu einer deutlichen Verbesserung oder sogar Heilung auch lange Zeit bestehender Ulcera im Verlauf führte. Zusammen mit den üblichen Untersuchungsmethoden ABI, FKDS der zuführenden Gefäße, bietet die direkte Ulcussonographie so qualitativ und quantitativ eine wesentliche Bereicherung des differentialdiagnostischen Spektrums bei der ätiologischen Abklärung und therapeutischen Strategie eines Ulcus cruris.

Weitere Studien mit direkten Vergleichen der RI und AZ im Ulcus mit Messergebnissen aus dem Bereich der Mikrozirkulation (z.B. dynamische Kapillarmikroskopie, TcPO₂-Werte, Laserdopplerflowmetrie) (Jünger et al., 2000) könnten die Wertigkeit der direkten Ulcussonographie weiter präzisieren. Besonders geeignet erscheinen auch angiographische Verfahren in Anlehnung an Messmethoden der Mikrozirkulation aus der Kardiologie. Ein Beispiel ist die Messung des blush grade (Henriques et al., 2001). Hier wird bei der Angiographie

die Zeit bestimmt, die das an einem definierten Punkt applizierte KM benötigt, bis es im Endstromgebiet des Zielorgans im Angiogramm sichtbar wird. Diese Vorgehensweise wäre auch für das Ulcus cruris denkbar, indem man die Zeit von der Applikation des KM z. B. in der A. fem. bis zum Beginn der Anfärbung im Ulcus misst. Geeignet wären auch in Anlehnung an neuere Studien zur Untersuchung von Nierenarterienstenosen (Noory et al., 2016) Vergleiche der RI und AZ im Ulcus mit einer direkten invasiven arteriellen Druckmessung z. B. in der A. pop. vor Abgang der Unterschenkelarterien. Eine nachweisbare Korrelation der gemessenen Druckgradienten mit dem epifaszialen RI und AZ könnte die Bedeutung der RI- und AZ-Messergebnisse bei der direkten Ulcussonographie deutlich erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studie ergeben zwar Hinweise auf einen bedeutenden Nutzen der direkten Ulcussonographie, erlauben jedoch zum jetzigen Stand der Erkenntnisse nicht, auf herkömmliche Untersuchungsmethoden (ABI Messungen, FKDS der zuführenden Arterien und abführenden Venen) zu verzichten.

Anhand der epifaszialen Messdaten der RI und AZ im Ulcus vor und nach einer interventionellen Therapie konnte in einem Fallbeispiel der Erfolg der Behandlung einer kompletten Rekanalisation der ATA sehr gut belegt werden. Daraus lässt sich zumindest eine Empfehlung ableiten, auch in einzelnen Fällen den Versuch zu unternehmen, durch Messungen der RI und AZ im Ulcus vorher die Indikation zur Intervention zu erhärten und nachher den therapeutischen Erfolg zu überprüfen. Um dies allgemein zu empfehlen, müssten die Zusammenhänge durch weitere gezielte Studien mit ausreichenden Fallzahlen belegt werden.

5.6 Diskussion und Bewertung der venösen epifaszialen Befunde

Bereits ohne detaillierte Messungen gibt die direkte Ulcussonographie vor allem durch den Vergleich der Größendurchmesser der Arterien und Venen schon auf den ersten Blick (one look) eindrucksvolle Hinweise auf die Genese des Ulcus. Auch ohne die Kenntnis weiterer klinischer Merkmale lassen sich in markanten Fällen hierdurch oft schon Diagnose und auch Richtung der therapeutischen Behandlung zuverlässig beurteilen.

Unter den Bedingungen einer venösen Hypertonie kommt es über eine Erhöhung der Wandspannung auch zu einer Vergrößerung der Venendurchmesser (Huck, 2015; Schmidt und Thews, 1076). Die bereits im Liegen direkt im Ulcus gemessenen epifaszialen a. p. - Venendurchmesser waren in der Gruppenanalyse signifikant größer bei ausschließlich venös oder gemischt venös/arteriell bedingten Ulcera (Ulcus cruris venosum und Ulcus cruris mixtum) im Vergleich zu den Ulcera ohne venöse Beteiligung (Ulcus cruris arteriosum und Ulcus cruris „sonstiger“, also weder arterieller noch venöser Genese). Damit bestätigte sich die Hypothese, dass auch ermittelte a. p. - Venendurchmesser der epifaszialen Venen, direkt im Ulcus cruris

gemessen, zumindest qualitative Rückschlüsse erlauben auf das Vorliegen einer venösen Hypertonie und damit auf zumindest eine Beteiligung an der Genese des Ulcus cruris. Auch ein quantitativer Zusammenhang des Ausmaßes der venösen Hypertonie mit der Höhe der ermittelten Venendurchmesser ist sehr wahrscheinlich, jedoch durch diese Untersuchung nicht bewiesen. Hierzu müssten vergleichende Untersuchungen der Venendurchmesser mit anderen Verfahren der Venendruckmessung herangezogen werden (z. B. auch einer Phlebodynamometrie) (Partsch, 1981).

Ermittelte Referenzwerte der a. p. - Venendurchmesser und die Einschätzung anhand der Gruppenanalyse können unter Berücksichtigung gebotener Einschränkungen folgende Einschätzungen erlauben:

Bei direkt im Ulcus gemessenen a. p. - Venendurchmesser von:

unter 2 mm	eine venöse ursächliche Beteiligung am Ulcus cruris ist eher unwahrscheinlich
über 2mm	eine venöse ursächliche Beteiligung am Ulcus cruris kann angenommen werden
über 3 mm	eine venöse Hypertension muss als Ursache für das Ulcus angenommen werden
über 5 mm	eine CVI ist hochwahrscheinlich maßgeblich an der Genese des Ulcus cruris beteiligt

Erhöhte epifasziale Venendurchmesser im Ulcus können so auch eine zunehmende Bedeutung bei der Graduierung der venösen Komponente gegen die arterielle beim Ulcus cruris mixtum erlangen. Hieraus ergeben sich wichtigen Konsequenzen für eine effiziente Therapieplanung.

Die Messungen der Venendurchmesser erfolgten in dieser Studie am liegenden Patienten. Am sitzenden Patienten treten, bedingt durch den zusätzlich wirksamen statischen Druck, die Venen deutlicher hervor. Die Venendurchmesser können so größer dargestellt werden und erlauben wahrscheinlich auch eine differenziertere Betrachtung im Hinblick auf die abzuschätzende venöse Hypertonie.

Diese Studie zeigte aber auch, dass eine zusätzliche Refluxprüfung mit Provokation zumindest beim liegenden Patienten nicht geeignet ist, verwertbare Aussagen vor allem mit einer Konsequenz für die weitere Therapie zu erhalten. Der Positionswechsel des Patienten wurde in der Studie vermieden, da arterielle und venöse Messdaten in der gleichen Untersuchung ohne Lageänderung des Patienten erhoben werden sollten. Durch Stauungsphänomene und die

Bewegung beim Umlagern wären die arteriellen Messdaten im Ulcus nicht mehr mit dem ABI vergleichbar gewesen. Mehrere Versuche der venösen Refluxprüfung am herabhängenden Bein ergaben jedoch deutlich bessere Darstellungen und Messergebnisse des Refluxverhaltens. Es kann so durch eine Untersuchung mit und ohne Kompressionen gelingen, die Perforanslücken in der Lintonschen Linie, die maßgeblich die entscheidenden Insuffizienzen nach sich ziehen, aufzudecken. So könnten z. B. gezielte chirurgische Therapiemaßnahmen (z. B. Perforansligatur an bestimmter Lokalisation) sicherer begründet und empfohlen werden. Allerdings müsste die Berechtigung zu einer solchen Empfehlung zuerst in prospektiven Untersuchungen mit dem Nachweis von Therapieerfolgen belegt werden.

5.7 Besondere sonomorphologische Befunde im Ulcus cruris

Durch die direkte Ulcussonographie konnten Strukturen sichtbar gemacht werden, die durch keine andere Untersuchung oder Maßnahme in gleichwertiger Weise diagnostisch verwertbar hätten dargestellt werden können.

5.7.1 Beurteilung des Ulcusrandes

Die Kontur des Ulcusrandes kann Auskunft geben über die unterschiedliche Tiefenausdehnung des Ulcusdefektes. Die Echotextur und das Ausmaß der Kalzifizierung im Randbereich kann Hinweise geben auf die Chronizität. Auch die Notwendigkeit eines Debridements kann durch die sonographische Darstellung zusätzlich zu den klinischen Befunden besser beurteilt werden. Zugangswege zu tieferen Abszedierungen können dargestellt und markiert werden.

5.7.2 Beurteilung der Konsistenz bei Druckversuchen

Die Festigkeit des Ulcusgewebes kann durch Druckversuche unter Sicht sehr gut beurteilt werden. Einerseits sind weiche, gut eindrückbare, „frische“ Ödeme leicht erkennbar, andererseits finden sich bei chronifizierten Ulzerationen mit langwierigem Verlauf oft indurierte, inhomogene Ödeme, die, wenn überhaupt, nur schwerlich eindrückbar sind. Sie deuten auf eine vermehrte Fibrosierung hin. Diese Beobachtungen geben wertvolle Hilfestellungen für Entscheidungen zu weiteren therapeutischen Maßnahmen. Dies gilt insbesondere für die anzuwendende Kompressionstherapie. Weiche Ödeme können in der Initialphase zunächst in Form lockerer Verbände, begleitet von Hochlagerung der Extremität, behandelt werden. Indurierte Prozesse erfordern meist eine entsprechend festere Kompression schon von Anfang an und dann über einen zu erwartenden längeren Zeitraum.

5.7.3 Beurteilung der Faszie

Die hochauflösende direkte Ulcussonographie zeigt detailliert die Beschaffenheit der Faszie, kann Kontinuität nachweisen aber auch bruchstückhafte bis vollständige Auflösungsvorgänge darstellen und damit wertvolle Hinweise auf den Zustand der Faszie liefern. Auflösungsvorgänge der Faszie sind vor allem im Zusammenhang mit einer erkennbaren Konsistenzvermehrung des Ulcusgewebes infolge einer vermehrten Fibrosierungstendenz für die Differentialdiagnose Dermatoliposklerose - Dermatolipofasziotklerose und damit für die Indikationsstellung zu geeigneten chirurgischen Maßnahmen (z. B. Shave-Therapie) von großer Bedeutung (Schneller et al., 1998; Hach et al., 2013).

5.7.4 Besondere Befunde

Hochgradige Verdachtsmomente für das Vorliegen eines Ulcuskarzinoms können durch die direkte Ulcussonographie unmittelbar dargestellt werden. Diese sind eine tendenziell kompakte, wenig eindrückbare, echoreichere Textur, ein meist diffuses, nicht an Grenzen gebundenes Wachstum, sowie eine oft üppige Vaskularisation des Tumors. In dem geschilderten Fallbeispiel konnte ein Tumor als Plattenepithelkarzinom histopathologisch bestätigt werden. Es war im Rahmen einer dermatologischen Weiterbehandlung die Therapieentscheidung zur Majoramputation des Unterschenkels getroffen worden.

Sonographisch eher solitäre, polycyclisch begrenzte, echoarme Bezirke lenken den Verdacht auf das Vorliegen abszedierender Prozesse im Ulcus. Nur durch die direkte Ulcussonographie können wertvolle Hinweise auf die Ausdehnung des Abszesses, auf mögliche Zugangswege zu einer Punktion oder zur chirurgischen Entlastung erhalten werden. Das geschilderte Fallbeispiel in dieser Studie zeigte einen bakteriellen Abszess, der durch eine mikrobiologische Untersuchung des Punktates bestätigt wurde. Der Abszess wurde dann entlang eines ulcussonographisch markierten Verlaufs chirurgisch drainiert. In der Verlaufsbeobachtung konnte durch die wenig belastende, nicht invasive und leicht wiederholbare Untersuchungsmethode der direkten Ulcussonographie der Therapieerfolg in Form einer Verkleinerung des Abszesses durch Nachuntersuchungen beurteilt werden.

Die folgende Übersicht fasst die in diesen Untersuchungen zur direkten Ulcussonographie erarbeiteten markanten Befundkonstellationen für verschiedene Erkrankungen zusammen:

Akutes Ödem	regelmäßige, echoarme, oft breitere „Wasserstraßen“, meist gut wegdrückbar
Chronifiziertes Ödem	diffuse, unregelmäßige Echotextur, kaum oder gar nicht mehr eindrückbar
Dermatoliposklerose	chronifiziertes Ödem mit noch über Strecken erhaltener Faszienstruktur
Dermatolipofaszioklerose	chronifiziertes Ödem, aber nicht mehr abgrenzbare Faszienstrukturen
Abszess	polycyclische, zum Teil auch konfluierende, fluktuierende echoarme Areale
Karzinom	„ungezieltes“ Wachstum, kaum an Grenzen gebunden, mit meist sehr deutlicher Vaskularisation, harter Tast - Druckbefund

Die vielfältigen Befunde bei der direkten Ulcussonographie ließen mit zunehmender Erfahrung den Wunsch entstehen, auf diese Untersuchung nicht mehr verzichten zu wollen. Viele Komplikationen konnten überhaupt erst durch die direkte Ulcussonographie erkannt werden. Entscheidende Schritte wie ggf. erforderliche weitere diagnostische Maßnahmen, aber auch therapeutische Konsequenzen konnten rasch eingeleitet werden. Ohne diese Untersuchung wäre dies in gleicher Weise nicht möglich gewesen.

6 Zusammenfassung

Die Ursachen beim Ulcus cruris sind vielfältig. Die meisten Ulcera crurum (ca. 80 %) sind durch arterielle und/oder venöse Durchblutungsstörungen bedingt. Bei den restlichen Ulcera sind zahlreiche andere, zum Teil seltene Ursachen verantwortlich. Die ätiologische Zuordnung ist vor allem im Hinblick auf eine erfolgreiche Therapie von höchster Wichtigkeit. Sie entscheidet oft auch über einen Heilungserfolg. Vor allem gefäßdiagnostische Untersuchungen werden, wie Versorgungsstudien zeigen, nur in wenigen Fällen und somit in unzureichendem Maße durchgeführt. Sie sind in erster Linie auf die Durchblutungsverhältnisse der arteriell zuführenden und der venös abführenden Gefäße des Ulcus fokussiert. Die direkte Sonographie der Ulcusregion selbst gehört bislang nicht zu den Standarduntersuchungen, obgleich sie die Möglichkeit bietet, die sonomorphologische Beschaffenheit der Strukturen und auch die Durchblutung der betroffenen Region (ROI) direkt zu untersuchen.

Die vorgelegte Studie an 69 Patienten (78 Ulcera crurum) zeigte, dass die direkte Ulcussonographie die Möglichkeit bietet, nach der einfachen vorbereitenden Maßnahme einer Folienversiegelung die Ulcusregion mittels hochauflösendem Ultraschall (18 MHz Sonde) präzise zu untersuchen. Sie ist für den Patienten wenig belastend, durch die sterile Versiegelung hygienisch unproblematisch und gut in den stationären und ambulanten Ablauf zu integrieren.

Die Untersuchung liefert oft schon auf den ersten Blick (one look) wertvolle Hinweise und verwertbare Ergebnisse. Hierzu zählen z. B. die Beschaffenheit des Ulcusrandes, der Faszie, die Komprimierbarkeit des Gewebes, Ausdehnung in die Breite und Tiefe, Darstellung abszedierender Prozesse sowie Verdachtsmomente für das Vorliegen eines Ulcuskarzinoms.

Die Bestimmungen der RI und AZ epifaszialer Arteriolen und der epifaszialen Venendurchmesser im Ulcus selbst helfen mit konkreten Messergebnissen, arterielle und venöse Ursachen nachzuweisen, auszuschließen, oder beim Ulcus cruris mixtum zu graduieren. Fehlen Hinweise sowohl auf eine arterielle als auch auf eine venöse Ursache, so ist das Ulcus mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Gruppe der „Sonstigen Ursachen“ anzusiedeln und es bedarf weiterer spezieller diagnostische Maßnahmen, um die Ursachen näher zu ergründen (Probeexzision, immunhistochemische Untersuchungen etc.). Beim Plattenepithelkarzinom, Abszess und bei der Dermatolipo(faszi)sklerose können durch die direkte Ulcussonographie die Diagnosen oft unmittelbar gestellt werden. Das ggf. erforderliche chirurgische Vorgehen kann maßgeblich mitbestimmt werden, Zugangswege können markiert werden.

Die direkte Ulcussonographie bereichert so als zusätzliche Methode an vielen Stellen wesentlich die diagnostischen Möglichkeiten bei der ätiologischen Abklärung des Ulcus cruris.

Die Untersuchung des Patienten in sitzender Position kann die venöse Diagnostik weiter präzisieren (Messungen der Venendurchmesser und Refluxprüfungen). Refluxprüfungen im Ulcus ohne und mit Kompression der Perforanten im US können die ursächlich verantwortlichen Rezirkulationskreise besser entlarven, ein ggf. nötiges chirurgisches Verfahren kann besser geplant werden (Perforansligatur an der verantwortlichen Perforansvene). Konzepte für weitere Studien (blush grade, angiographische Verfahren, Messmethoden der Mikrozirkulation) sind vorhanden und könnten die vorgestellten Ergebnisse sichern und zur Standardisierung der Untersuchungsmethode im medizinischen Alltag beitragen.

7 Literaturverzeichnis

Adhikari A, Criqui MH, Ween V, Denenberg JO, Fronck A, Langer RD, Klauber M (2000) The Epidemiology of Chronic Venous Diseases. *Phlebology* 15: 2 – 18

Böhler K (2016) Das venöse Ulcus cruris. *Wien Med Wochenschr.* 166: 287 – 292

Browse NL, Burnand KG (1982) The cause of venous leg ulcers. *Lancet* S. ii: 243 – 245

Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (2008) Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum, AWMF-Leitlinien-RegisterNr. 037/009, Entwicklungsstufe: 3, online verfügbar unter: www.phlebologie.de/leitlinien-der-dgp-mainmenu/171-diagnostik-und-therapie-des-ulcus-cruris-venosum#content (zuletzt abgerufen am 19. Juli 2018).

Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, v Stritzki B, Tepohl G, Trampisch HJ (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study. *Atherosclerosis* 172: 95 – 105

Dissemond J (2011) Differenzialdiagnosen des Ulcus cruris venosum. *Phlebologie* Bd. 2: 85 – 92

Eliska O, Eliskova M (2001) Morphology of lymphatics in human venous crural ulcers with lipodermatosclerosis. *Lymphology* 34(3): 111 – 23

Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH (2013) Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010, a systematic review and analysis. *The Lancet* 382: 1329 – 40

Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L (2000) Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 101(1): E16 – 22

Hach W, Mumme A, Hach-Wunderle V: Venenchirurgie: Operative, interventionelle und konservative Aspekte. 3. Auflage. Schattauer, Stuttgart, 2006, 2007, 2013: S. 224 – 357

Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ (2001) Trends in the incidence of venous stasis syndrome und venous ulcer: a 25-year population-based study. *Journal of vascular surgery*. 33: 1022 – 1027

Henriques JP S, Zijlstra F, van't Hof AWJ, De Boer MJ, Dambrink JHE, Gosselink M, Hoorntje JCA (2001) Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 107(16): 2115 – 9

Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, Stetter C, Grenz H, Preissner KT, Schöpf E, Norgauer J, Vanscheidt W (1998) Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases. Implications for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol* 111: 8227

Herouy Y, Trefzer D, Hellstern MO, Stark GB, Vanscheidt W, Schopf E, Norgauer J (2000) Plasminogen activation in venous leg ulcers. *Br J Dermatol*. 143(5): 930 – 6

Heyer AK (2016) Versorgungsepidemiologie des Ulcus cruris in Deutschland. Springer Fachmedien Wiesbaden 2016: S. 26 – 95

Huck: Kursbuch Doppler - Duplexsonographie. 4.vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2015, Thieme, S. 20 – 29

Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner HM (2000) Microcirculatory Dysfunction in Chronic Venous Insufficiency (CVI). *Microcirculation* Bd. 7: 3 – 12

Kahle B, Hermanns HJ, Gallenkemper G (2011) Evidence-based treatment of chronic leg ulcers. *Dtsch Arztebl Int* 108(14): 231 – 7

Krankheitskosten des Ulcus cruris in Deutschland. Symposium der GD-Fachgruppe Dermatotherapie Berlin: 12. Jahrestagung der GD in Berlin 2008. online verfügbar unter: www.gd-online.de/german/veranstalt/images2008/12._GD_Jahrestagung_Abstract_S_Purwins.pdf (zuletzt abgerufen am 16. Juli 2018)

Lauer G, Sollberg S, Cole M, Flamme I, Sturzebecher J, Mann K, Krieg T, Eming SA (2000) Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 115: 12 – 8

Lawall H, Debus S, Huppert P, Kopp I, Rümenapf G, Tacke J, Schulte KL und Mitglieder der Leitliniengruppe (2015) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, AWMF-Register Nr. 065/003 Entwicklungsstufe 3, online abrufbar unter: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf. (zuletzt abgerufen am 14.Juli 2018).

Leu AJ, Leu HJ, Franzeck UK, Bollinger A (1995) Microvascular changes in chronic venous insufficiency - A Review. *Sage journals* Bd. 3: 237 – 245

Malanin K, Haapanen A, Kolari PJ, Helander I, Havu VK (1997) The Peripheral Resistance in Arteries of Legs Is Inversely Proportional to the Severity of Chronic Venous Insufficiency. *Acta Derm Venereol (Stockb)* 77(1): 22 – 25

Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M (2002) Venous leg ulcer. Incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 46: 381 – 385

Mayer W, Jochmann W, Partsch H (1994) Ulcus cruris, Abheilung unter konservativer Therapie. Eine prospektive Studie. *Wien Med. Wschr.* Bd. 44: 250 – 252

Mayer W, Partsch H (1999) Classification of chronic venous insufficiency. *Curr Probl Dermatol.* 27: 81 – 8

Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A (1991) Leg ulcer etiology-a cross sectional population study. *J Vasc Surg* 14: 557 – 64

Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A (1996) The prevalence of chronic low-limb ulceration has been underestimated. Results of a validated population questionnaire. *Br J Surg* 83: 255 – 258

Niazi K, Khan TH, Easley KA (2006) Diagnostic Utility of the Two Methods of Ankle Brachial Index in the Detection of Peripheral Arterial Disease of Lower Extremities. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 68(5): 788 – 792

Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, Comerota A, Delis C, Eklof B, Fassiadis N, Georgiou N, Geroulakos G, Hoffmann U, Jantet G, Jawien A, Kakkos S, Kalodiki E, Labropoulos N, Neglen P, Pappas P, Partsch H, Perrin M, Rabe E, Ramelet AA, Vayssaira M, Ioannidou E, Taft A (2008) Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 27(1): 1 – 59

Noory E, Rastan A, Beschorner U, Macharzina R, Zeller Th (2016) Duplex derived intrarenal resistance index correlates with invasive pressure gradient measurements in detecting relevant unilateral renal artery stenosis. *Vasa* 45 (2): 175 – 180

Pannier-Fischer F, Rabe E (2003) Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. *Hautarzt* 54: 1037

Partsch H (1981) Venendruckmessung in der Phlebologie. *Hautarzt* 32: 53

Philip D, Coleridge Smith PD (2001) Update on Chronic-Venous-Insufficiency-Induced inflammatory processes. *Angiology*; S2 Suppl 1: 35 – 42

Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V (2000) Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 43: 627 – 30

Podhaisky H, Hänsgen K, Taute BM, Podhaisky T (2005) Duplexsonographie im distalen Extremitätenbereich zur Schweregradbeurteilung der pAVK. *Perfusion* 18: 95 – 100

Podhaisky H, Hänsgen K (1989) Doppler-sonographische Parameter für die periphere arterielle Gefäßdiagnostik. *Z gesamte Inn Med* 44: 445 – 448

Pourcelot L (1974) Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. *Inserm* 34: 213 – 40

Purwins S, Herberger K, Debus ES, Rustenbach SJ, Pelzer P, Rabe E, Schäfer E, Stadler R, Augustin M (2010) Cost -of-illness of chronic leg ulcers in Germany, *Int Wound J.* 7(2): 97 – 102

Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar Ch, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöckel K-H (2003) Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 32: 1 – 14

Saharay M, Shields DA, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD (1997) Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous ulceration. *J Vasc Surg* 26: 265 – 273

Schmeller W, Wunderle U, Welzel J (1998) 20 MHz Sonographie zur Verlaufskontrolle nach Shave-Therapie venöser Ulzera. *Phlebologie* 27: 7 – 14

Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 18. Auflage. Springer -Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976, S. 370 – 393

Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C (2006) A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 44(3): 531 – 6

Stuecker M, Doerler M (2014) Pain in chronic venous insufficiency. *Phlebologie* 43: 287 – 289

Taute BM (2010) Chronische venöse Insuffizienz. *Internist* 51: 351-358

Werner S, Grose R (2003) Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev.* 83(3): 835 – 70

Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, Da Silva A: *Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen: Prospektiv-epidemiologische Untersuchung. Basler Studie I – III 1959 – 1978*. Huber, Bern, Wien, 1981

Wienert V (1999) Neue epidemiologische Daten zum Unterschenkelgeschwür. *Derm* 5: 236 – 42

Zeller Th, Macharzina R, Rastan A, Beschorner U, Noory E (2014) Renal artery stenosis: Update on diagnosis and treatment. *Vasa* 43: 27 – 38

Zwiebel WJ: *Doppler Frequency Spectrum Analysis: Zwiebel WJ (Ed). Introduction to Vascular Ultrasonography*. 4. Ed. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 2000: S. 45 – 65

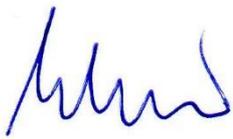
8 Thesen

1. Systolische Akzelerationszeiten des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums epifaszialer Arterien im Ulcus cruris korrelieren gut mit standardisierten Messgrößen der arteriellen Durchblutung wie ABI und systolischen Akzelerationszeiten der subfaszialen Unterschenkelarterien.
2. Der Resistenzindex epifaszialer Arterien im Ulcus cruris korreliert gut mit standardisierten Messgrößen der arteriellen Durchblutung wie ABI und systolischer Akzelerationszeit der subfaszialen Unterschenkelarterien.
3. Systolische Akzelerationszeit des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums und Resistenzindex epifaszialer Arterien im Ulcus cruris liefern wertvolle zusätzliche Hinweise auf die direkte arterielle Blutversorgung des Ulcus cruris.
4. Epifaszial gemessene a. p. - Venendurchmesser geben wertvolle Hinweise auf das Ausmaß der venösen Hypertonie und damit auf die Bedeutung der venösen Ätiologie des Ulcus cruris.
5. Systolische Akzelerationszeit des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums, Resistenzindex und Venendurchmesser epifaszial im Ulcus cruris tragen maßgeblich zur Graduierung arterieller und venöser Ursachen beim Ulcus cruris mixtum bei und können Einfluss auf therapeutische Entscheidungen nehmen.
6. Fehlen Auffälligkeiten bei der Bestimmung der systolischen Akzelerationszeit, des Resistenzindex und der a. p. - Venendurchmesser epifaszial im Ulcus, so ist die Wahrscheinlichkeit einer der seltenen Ursachen für das Ulcus cruris hochwahrscheinlich und weiterführende diagnostische Maßnahmen sind erforderlich.
7. Die direkte Ulcussonographie ist nach Folienversiegelung weitgehend schmerzfrei und hygienisch unproblematisch durchführbar und gut in den stationären und ambulanten Routinealltag integrierbar.
8. Die direkte Ulcussonographie bietet an vielen Stellen einen wertvollen Beitrag zur ätiologischen Differenzierung des Ulcus cruris, vor allem bei der Gradierung venöser und arterieller Faktoren beim Ulcus cruris mixtum, der Differentialdiagnose einer Dermatoliposklerose und Dermatolipofasziosklerose, sowie bei der Diagnose eines Ulcusabszesses oder eines Ulcuskarzinoms.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe. Ich habe nur die ausschließlich in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel verwendet.

Beckingen den 20.08.2018

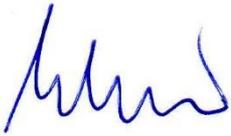


Achim Kredteck

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass diese Dissertation noch nie von mir an einer anderen Hochschule vorgelegt wurde.

Beckingen den 20.08.2018

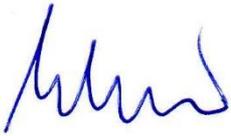
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Achim Kredteck', with a stylized, cursive script.

Achim Kredteck

Lebenslauf

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

Beckingen den 20.08.2018

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Achim Kredteck', written in a cursive style.

Achim Kredteck

Danksagung

Insbesondere danke ich meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. med. Bettina-Maria Taute, Leiterin des Arbeitsbereichs Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die umfassende, fachkompetente und fürsorgliche Betreuung meiner Arbeit.

Dankbarkeit empfinde ich gegenüber meinen ehemaligen Lehrern der Inneren Medizin, CA Prof. Rudolf Scharf (†) und CA Prof. Dr. med. Gerd Rettig-Stürmer (†) für eine fundierte Ausbildung in allen Fachbereichen der Inneren Medizin 1982 bis 2003.

Besonders danken möchte ich Herr Dr. med. Jürgen Ranft, CA der Klinik für Innere Medizin III-klinische und interventionelle Angiologie im Knappschafts Krankenhaus Bottrop, für seine unermüdliche Arbeit bei der gründlichen Ausbildung im Fachbereich Angiologie in Bottrop und weit darüber hinaus, die auch ich von 2003 bis 2009 genießen durfte. Auch gehörte dazu die Einführung und die Fortbildung in die selbständige katheterinterventionelle Angiologie. Herr Dr. Ranft hat mich auch stetig ermuntert, diese Dissertation zu schreiben.

Ohne die wohlwollende Zustimmung und tatkräftige Unterstützung durch Herrn Dr. med. Marcus Rottmann, CA der Medizinischen Klinik II für Diabetologie und Angiologie im Klinikum Westfalen Standort KaP hätte ich die Studie nicht durchführen können, dafür sei Herrn Dr. Rottmann mein herzlicher Dank.

Ein hervorragend ausgebildetes, teamfähiges und hochmotiviertes Wundmanagement stand mir im Klinikum Westfalen KaP Tag für Tag zur Seite, den Mitarbeitern dafür meinen herzlichen Dank.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Frau Iris für das geduldige und sorgfältige Lektorat der Arbeit.