

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Die systolische Akzelerationszeit als Maß  
für den hämodynamischen Schweregrad  
einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit  
bei koinzidenter Mediasklerose**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Anne-Kathrin Tolke  
geboren am 11.08.1992 in Chemnitz

Betreuerin: apl. Prof. Dr. med. habil. B.-M. Taute

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. J. Schweizer, Chemnitz
2. PD Dr. med. Wilma Schierling, Regensburg

07.09.2021

30.11.2021

## Referat

Die Ankle-Brachial-Index-Bestimmung (ABI) ist das empfohlene diagnostische Basisverfahren zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) und beruht auf einer vergleichenden, Doppler-sonographisch gestützten, systolischen Blutdruckmessung von Knöchel- und Armarterien. Die Methode versagt, falls eine mit einer Mönckeberg'schen Mediasklerose (MM) assoziierte Inkompressibilität der Beinarterien vorliegt. Als eine alternative Messmethode wird die Bewertung der systolischen Akzelerationszeit (AT) im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum der Knöchelarterien diskutiert. Nicht untersucht ist, ob der durch die MM verursachte Elastizitätsverlust der Gefäßwand den Wert der AT beeinflusst. Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob sich die AT zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK bei koinzidenter MM eignet. Vorangestellte experimentelle Untersuchungen mit Simulation der MM am Herz-Kreislaufmodell ergaben keine Abhängigkeit der AT-Werte vom Ausmaß vordefinierter Gefäßversteifungen. In eine prospektive klinische Studie wurden Gefäßgesunde verschiedener Altersklassen, Studienteilnehmer mit MM und PAVK-Patienten ohne bzw. mit MM einbezogen. Bei allen Studienteilnehmern erfolgte die ABI-Kalkulation für A. tibialis posterior (ATP) und anterior (ATA) mittels CW-Doppler-Sonographie, gefolgt von AT-Bestimmungen aus den Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der ATP, ATA und A. brachialis (AB) mittels farbkodierter Duplexsonographie. Die AT-Differenz zwischen A. brachialis und ATP bzw. ATA wurde als neue Bezugsgröße definiert. Sowohl die AT-Differenz als auch die AT der ATP, ATA und AB zeigten sich von der Existenz einer MM unbeeinflusst ( $p > 0,05$ ), eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der AT bestand nicht. Eine PAVK ist ab einer AT von  $> 95$  ms zu diagnostizieren. (ATA: Sensitivität: 77%, Spezifität: 90%, PPV: 83%, NPV: 86%) (ATP: Sensitivität: 85%, Spezifität: 87%, PPV: 75%, NPV: 93%) Ist zusätzlich eine MM vorhanden, liegt eine PAVK ab AT-Werten von  $> 105$  ms vor (ATA: Sensitivität: 84%, Spezifität: 91%, PPV: 92%, NPV: 81%) (ATP: Sensitivität: 86%, Spezifität: 89%, PPV: 89%, NPV: 86%). Eine AT-Differenz  $> 20$  ms korreliert mit einer PAVK (ATA: Sensitivität: 73%, Spezifität 89%, PPV: 79%, NPV: 89%), (ATP: Sensitivität: 82%, Spezifität: 84%, PPV: 66%, NPV: 92%). Dieser Grenzwert gilt ebenfalls für Patienten mit gleichzeitig vorliegender MM (ATA: Sensitivität: 85%, Spezifität: 68%, PPV: 77%, NPV: 78%), (ATP: Sensitivität: 92%, Spezifität: 80%, PPV: 80%, NPV: 92%). Als alternative quantitative Parameter zur Diagnostik und Schweregradeinschätzung einer PAVK bei koinzidenter MM eignen sich folglich sowohl die AT der Knöchelarterien als auch die AT-Differenz.

Tolke, Anne-Kathrin: Die systolische Akzelerationszeit als Maß für den hämodynamischen Schweregrad einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei koinzidenter Mediasklerose Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2021

# I Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	
Abkürzungsverzeichnis.....	
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Definition, Epidemiologie, Klassifikation und Prognose einer globalen Herausforderung .....	1
1.2 Basisdiagnostik der PAVK mittels Ankle-Brachial-Index.....	3
1.3 Limitationen des Ankle-Brachial-Index .....	5
1.4 Mönckebergsche Mediasklerose .....	6
1.4.1 Definition und Diagnostik.....	6
1.4.2 Pathomechanismus der MM und Interaktion mit atherosklerotischen Prozessen .....	7
1.4.3 Prävalenz der Mediasklerose .....	9
1.4.4 Problematik des PAVK-Screenings bei Risikopatienten für eine Mediasklerose .....	9
1.5 Die systolische Akzelerationszeit .....	12
<b>2 Zielstellung.....</b>	<b>15</b>
<b>3 Material und Methodik.....</b>	<b>15</b>
3.1 Experimentelle Studie.....	17
3.2 Klinische Studie .....	19
3.2.1 Studiendesign.....	19
3.2.2 Definitionen .....	19
3.2.3 Gruppenzuordnung.....	26
3.2.4 Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien .....	28
3.2.5 Untersuchungsprocedere .....	29
3.2.7 Datenerfassung und statistische Auswertung .....	32
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
4. 1 Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen am Herz-Kreislauf-Modell .....	34
4. 2 Ergebnisse der klinischen Studie.....	35
4.2.1 Charakterisierung des Patientengutes.....	35
4.2.2 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei Gefäßgesunden .....	35
4.2.3 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei Probanden mit MM.....	36
4.2.4 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei PAVK- Patienten.....	37

4.2.5 Sensitivität und Spezifität der systolischen Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei PAVK-Patienten .....	38
4.2.6 Sensitivität und Spezifität der systolischen Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose .....	40
4.2.7 Korrelation zwischen systolischer Akzelerationszeit und ABI.....	41
4.2.8 Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis .....	43
4.2.9 Die AT-Differenz zur Beurteilung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK.....	46
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>52</b>
5.1 Experimentelle Studie.....	52
5.2 Systolische Akzelerationszeit an der ATA und ATP .....	52
5.2.1 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei Gefäßgesunden.....	52
5.2.2 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei Probanden mit MM .....	53
5.2.3 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten.....	53
5.2.4 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten mit MM.....	54
5.3 Korrelation der systolischen Akzelerationszeit mit dem Ankle-Brachial-Index.....	55
5.4 Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis .....	55
5.5 Die AT-Differenz in der PAVK-Diagnostik bei Mediasklerose .....	56
5.5.1 AT-Differenz bei Gefäßgesunden mit und ohne Mediasklerose.....	56
5.5.2 AT-Differenz bei PAVK-Patienten ohne Mediasklerose .....	56
5.5.3 AT-Differenz bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose .....	57
5.6 Systolische Akzelerationszeit in der Literatur.....	57
5.6.1 Systolische Akzelerationszeit in der Diagnostik von Nierenarterienstenosen.....	57
5.6.2 Systolische Akzelerationszeit in der Diagnostik der PAVK .....	58
5.7 Alternative diagnostische Methoden bei MM und deren Limitationen.....	60
5.7.1 Toe-Brachial-Index .....	60
5.7.2 Oszillographie.....	61
5.7.3 Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung .....	62
5.7.4 Andere Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums .....	63
5.8 Limitationen der klinischen Studie .....	67
5.9 Schlussfolgerungen .....	69
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>70</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>8 Thesen .....</b>	<b>78</b>

**Selbstständigkeitserklärung.....**  
**Danksagung .....**

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AB	Arteria brachialis
Abb.	Abbildung
Abh.	Abhängigkeit
ABI	Ankle-Brachial-Index
ant.	anterior
aPWV	Pulswellengeschwindigkeit der Aorta (aortic pulse wave velocity)
ARIC	atherosclerosis risk in communities (Studie)
AT	systolische Akzelerationszeit
ATmax	maximale systolische Akzeleration
ATA	Arteria tibialis anterior
ATP	Arteria tibialis posterior
AUC	Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under curve)
cfPWV	Pulswellengeschwindigkeit (carotid-femoral pulse wave velocity)
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic kidney disease)
CT	Computertomographie
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DM	Diabetes mellitus
FFT	Fourier-Transformation (fast fourier transformation)
FKDS	Farbkodierte Duplexsonografie
HAP	höherer Knöchelarteriendruck (high ankle pressure)
kürzl.	kürzlich
LAP	niedrigerer Knöchelarteriendruck (lower ankle pressure)
LJ	Lebensjahr
Li	links
MetSy	Metabolisches Syndrom
MM	Mönckebergsche Mediasklerose
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Fälle
Neg.	negativ
NPP	negativer prädiktiver Wert
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PI	Pulsatilitätsindex
PNP	periphere Polyneuropathie
pos.	positiv
post.	posterior
PPG	Photoplethysmographie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PSV	maximale Spitzengeschwindigkeit (peak systolic velocity)
PTA	perkutane transluminäre Angioplastie
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
Re	rechts
RI	Resistance-Index
ROC-Kurve	Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating characteristic curve)
RPSI	Relative pulse slope Index
SD	Standardabweichung
Sens.	Sensitivität
Se	Sensitivität

Spez.	Spezifität
Sp	Spezifität
Stad. n. Font.	Stadium nach Fontaine
syst.	systolisch
Tab.	Tabelle
TBI	Toe-Brachial-Index
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit
VSMC	Muskelzelle(n) der Tunica media (vascular smooth muscle cells)
Z.n.	Zustand nach

# 1 Einleitung

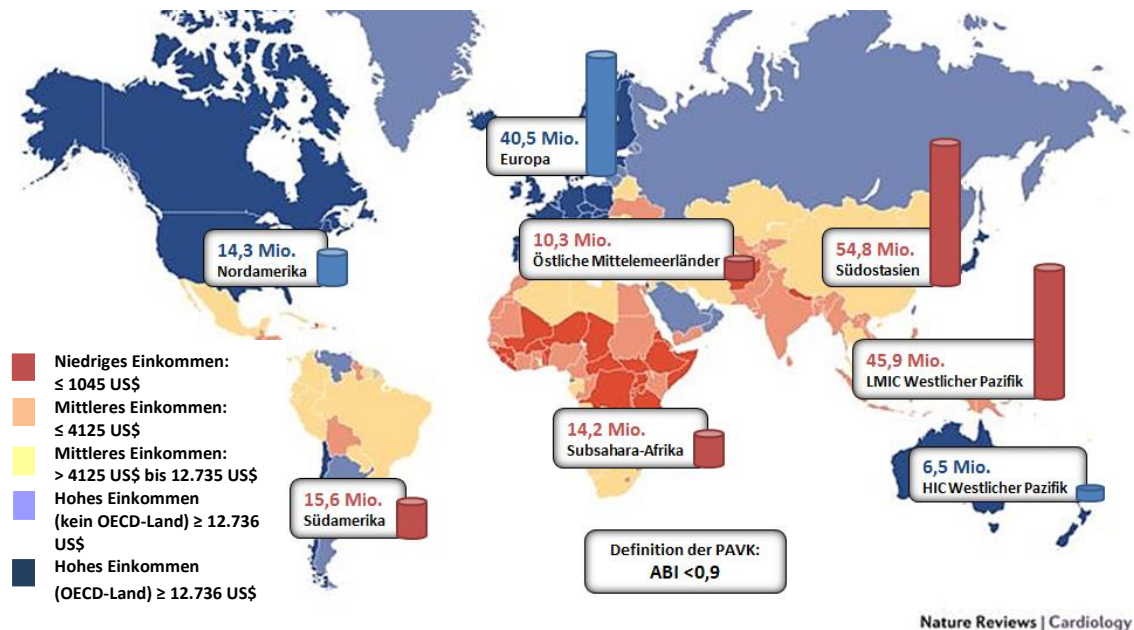
## 1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Definition, Epidemiologie, Klassifikation und Prognose einer globalen Herausforderung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) gilt als eine der Hauptmanifestationen der Atherosklerose und wird definiert als eine Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener auch der Aorta, im Rahmen eines stenosierenden oder obliterierenden Geschehens (Lawall et al. 2015).

Im 21. Jahrhundert, in Zeiten zunehmender metabolischer Erkrankungen und des demographischen Wandels, ist ein erheblicher Anstieg der PAVK-Fallzahlen zu verzeichnen. Damit rückt die PAVK als Erkrankung in den Fokus der medizinischen Versorgung und Diagnostik. Laut Diehm et al. liegt die Prävalenz der PAVK, definiert als  $ABI < 0,9$ , in Deutschland bei 18%. Männer sind laut der Studie mit 19,8% etwas häufiger betroffen als Frauen (16,8%). Die Prävalenz der PAVK nimmt altersabhängig zu. So wiesen Frauen im Alter von  $\geq 85$  Jahren in 39% der Fälle eine PAVK auf, während im Alter von  $< 70$  Jahren eine PAVK nur bei 11,5 % der Studienteilnehmerinnen auftrat. Bei Männern  $\geq 85$  Jahre zeigte sich in 27,8% der Fälle eine PAVK, bei Männern unter 70 Jahren in 11,5% (Diehm et al. 2004). Weltweit lebten im Jahr 2010 insgesamt 202 Millionen Menschen mit einer diagnostizierten PAVK. Seit dem Jahr 2000 erhöhte sich die Anzahl der PAVK-Patienten um 38 Millionen. Knapp die Hälfte aller PAVK-Erkrankten findet sich allein auf dem eurasischen Kontinent. Europa gehört demzufolge mit 40,5 Millionen PAVK-Erkrankten neben Asien zum Hochprävalenzgebiet (Fowkes et al. 2013; Fowkes et al. 2017) (Abb.1).

Im deutschsprachigen Raum ist die Einteilung der PAVK-Stadien nach Fontaine gebräuchlich (Lawall et al. 2015). Sie folgt klinischen Kriterien. Stadium I nach Fontaine definiert eine symptomfreie, lediglich in der Bildgebung detektierbare PAVK, Stadium IIa und IIb n. Font. eine PAVK mit Symptomen einer Claudicatio intermittens nach einer beschwerdefreien Gehstrecke von über 200 beziehungsweise unter 200 Metern. Die Stadien III und IV n. Font. werden als kritische Extremitätenischämie zusammengefasst. Stadium III n. Font. beschreibt eine PAVK mit ischämischen Ruheschmerz, während im Stadium IV n. Font. zusätzlich ischämische Gewebsläsionen wie Gangrän oder Nekrose vorliegen. Die klinische Klassifikation nach Rutherford wird international verwendet und differenziert sechs Kategorien (Lawall et al. 2015). Es wird nach Schwere der Claudicatio intermittens-Symptomatik in Stadium 0-3, Ruheschmerz in Stadium 4 und Existenz, Lokalisation sowie Ausmaß trophischer Störungen in Stadium 5 und 6 unterteilt.





**Abbildung 1:** Globale Prävalenz der PAVK in Entwicklungsländern (rot), Schwellenländern (orange) und Industrieländern (blau)(modifiziert nach Fowkes et al. 2013; Fowkes et al. 2017)

Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung, wobei die periphere Manifestation die höchste Generalisationstendenz aufweist und demzufolge ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres und cerebrovaskuläres Ereignisrisiko besteht. Die kumulative 5-Jahresprävalenz für Sekundärereignisse wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle liegt zwischen 3,1% und 13,2% (Espinola-Klein und Savvidis 2009; Sprengers et al. 2009). Darüber hinaus ist als wichtige nichtatherosklerotische, häufig nikotinassoziierte mortalitätsbestimmende Komorbidität die Tumorerkrankung zu nennen. Das Vorliegen einer symptomatischen PAVK geht geschlechtsunabhängig mit einem erhöhten Risiko für Lungen-, Blasen-, Pankreas- und Kolonkarzinome einher. In einer Studie von Kaschwich et al. mit einem Beobachtungszeitraum von neun Jahren, wurde bei insgesamt 8% der PAVK-Patienten eine Krebsdiagnose gestellt (Kaschwich et al. 2020; Taute et al. 2011; Taute et al. 2009). Die 5-Jahres-Mortalität für Patienten mit symptomatischer PAVK beträgt etwa 25% (Hankey 2006; Espinola-Klein und Savvidis 2009). Zwischen 40 und 60% aller PAVK-Patienten sterben an den Folgen einer koronaren Atherosklerose und 10 bis 20% an den Folgen eines Apoplexes (Freisinger et al. 2019). Jährlich werden darüber hinaus bei etwa 60.000 Patienten Amputationen an Prädilektionsstellen aufgrund einer PAVK durchgeführt (Voll 2019).

In 20% aller Fälle verschlechtert sich das PAVK-Stadium der Patienten innerhalb von 5 Jahren und etwa ein Drittel der Patienten erreicht das Stadium der kritischen Extremitätenischämie (Freisinger et al. 2019). Nach Diagnose einer kritischen Extremitätenischämie liegt das Risiko, das erkrankte Bein innerhalb von 6 Monaten zu verlieren bei circa 40% und das Risiko in

diesem Zeitraum zu versterben bei 20% (Norgren et al. 2007). Freisinger et al. schreiben in diesem Zusammenhang: „Damit ist die PAVK mit einer ähnlich schlechten Prognose belegt, wie die einiger besonders aggressiver Krebserkrankungen, z.B. die des kolorektalen Karzinoms.“ Darüber hinaus unterscheiden sich die Mortalitätsraten von Patienten mit symptomatischer PAVK statistisch kaum von denen bei Patienten mit asymptomatischer PAVK (Diehm et al. 2009). Daraus folgt, dass es auch bei einem asymptomatischen Verlauf einer frühen Detektion einschließlich des hämodynamischen Schweregrades bedarf. Nur dann erhält der PAVK-Patient frühzeitig eine adäquate Therapie und die hohen Komplikations- sowie Mortalitätsraten dieser Erkrankung können gesenkt werden.

## **1.2 Basisdiagnostik der PAVK mittels Ankle-Brachial-Index**

Neben Anamnese und klinischer Diagnostik ergänzt die Bestimmung des Ankle-Brachial-Index (ABI) die Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine PAVK, da die Methode einfach, schnell und kostengünstig durchführbar ist. Die Untersuchung wird am liegenden Patienten durchgeführt. Die korrekte Messung ist dabei entscheidend für die Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit des ABI. In einer Studie von Gornik et al. konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Position des Patienten das Messergebnis stark beeinflusst, weshalb die Autoren eine Messung im Liegen oder einer standardisierten Sitzposition empfehlen (Gornik et al. 2008). Eine CW-Doppler-Sonde, die kontinuierlich Ultraschallsignale aussendet und deren Reflektionen an den Partikeln des strömenden Blutes empfängt, wird im Bereich der Arteria tibialis posterior (ATP) bzw. der Arteria tibialis anterior (ATA) auf die Haut des distalen Unterschenkels in einem Winkel von 45° aufgesetzt. Mithilfe der Ableitung der Pulskurve und einer Druckmanschette wird durch Ablassen des Drucks in der Manschette bis zum Wiederkehren des akustischen Signals, der systolische Blutdruck bestimmt. Der systolische Druck der Arteria brachialis (AB) wird zu den an den Extremitäten gemessenen Werten ins Verhältnis gesetzt, um eine Durchblutungsstörung an der jeweiligen Extremität zu detektieren. Dabei wird jeweils der höhere Druckwert am Bein beziehungsweise am Arm zur Berechnung genutzt. Mit dem höheren Druckwert an der A. brachialis erreicht man laut einer Studie von Schröder et al. eine Sensitivität des ABI von 0,68 und eine Spezifität von 0,99. Nimmt man den kleineren Druckwert, ergeben sich eine Sensitivität von 0,89 und Spezifität von 0,93 (Schröder et al. 2006). Lange et al. kamen zu denselben Ergebnissen, präferieren jedoch die Kalkulation mit dem höheren Druckwert, um eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien erzielen zu können (Lange et al. 2007). Geht es um die Definition der PAVK oder die kardiovaskuläre Risikostratifizierung sollte laut Espinola-Klein und Weißer der niedrigere berechnete ABI-Wert

zur Anwendung kommen. Zur Einschätzung der Perfusionssverhältnisse in der Peripherie ist hingegen der höhere Druckwert zu betrachten (Espinola-Klein und Weißer 2017).

Ein ABI von 0,9 bis 1,3 gilt als physiologisch (Normbereich), Werte unter 0,9 als pathologisch im Sinne einer PAVK. Ab einem ABI  $< 0,5$  liegt eine kritische Extremitätenischämie vor (Espinola-Klein und Weißer 2017). ABI-Werte  $\geq 1,3$  sprechen für eine Mönckebergsche Mediasklerose (MM).

Sensitivität und Spezifität des ABI variieren je nach Grenzwert, Publikation und Patientengruppen. Die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der deutschen Gesellschaft für Angiologie vom September 2015 und die „American Heart Association“ (AHA) empfehlen, eine PAVK bei ABI-Werten  $\leq 0,9$  zu diagnostizieren (Hirsch et al 2006; Lawall et al. 2015). In einer Literaturübersicht fassten Dachun et al. mehrere veröffentlichte Studien zu Sensitivität und Spezifität des ABI bei diesem Grenzwert und Vorliegen einer PAVK mit einer  $\geq 50\%$ -igen Stenose der peripheren Arterien zusammen, die im Folgenden vorgestellt und unter Anderen in Tabelle 1 dargestellt werden (Dachun et al. 2010). Wikström et al. beschrieben Spezifitätswerte von 99%, die Sensitivität des ABI lag jedoch zwischen 15 und 20% (Wikström et al. 2008). In einer Studie von Guo et al. wurde indes eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 99% postuliert. Die Autoren zeigten, dass eine Verschiebung des Grenzwertes auf einen ABI  $\leq 0,95$  eine bessere Sensitivität (91%) bedingt, dies jedoch eine Verschlechterung der Spezifität (86%) zur Folge hat (Guo et al. 2008). Schröder et al. untersuchten den Unterschied der Sensitivität und Spezifität bei Verwendung des jeweils höheren (HAP) bzw. niedrigeren (LAP) Druckwertes der Knöchelarterien (ATA und ATP) bei Berechnung des ABI. Es zeigte sich eine bessere Sensitivität unter Nutzung des niedrigeren Druckwertes der ATA bzw. ATP mit 89% gegenüber 68% Sensitivität bei Verwendung des höheren Druckwertes der Knöchelarterien (Schröder et al. 2006). Dies ist weitestgehend mit den Ergebnissen von Niazi et al. übereinstimmend, in deren Studie eine Verbesserung der Sensitivität unter Nutzung der LAP-Methode von 69% auf 84% gezeigt wurde. Jedoch ging die Nutzung der LAP Methode mit einer Verschlechterung der Spezifität (64%) einher. Zusammengefasst weist der ABI laut Niazi et al. in dieser Studie eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 72% auf (Niazi et al. 2006). Insgesamt, schlussfolgerten Dachun et al., zeigte sich zwar in allen Studien eine sehr gute Spezifität, aber die Sensitivität variierte sehr stark und lag unter den von vielen Autoren postulierten 90% (Dachun et al. 2010).

Flanigan et al. bestätigen mit niedrigen Sensitivitätswerten für den ABI mit 17% in ihrer Studie die Erkenntnisse von Dachun et al. (Flanigan et al. 2008). Weiterhin beschrieben Aday et al. für

die Messung des ABI am ruhenden Patienten eine Sensitivität von lediglich 61% und eine Spezifität von 82% für eine 50%-ige Stenose. In dieser Studie erfolgte zudem eine ABI-Messung nach 5-minütiger Fahrradergometrie (10% Steigung, Geschwindigkeit: 24 km/h) oder nach Erreichen der Belastungsgrenze. Eine Besserung der Sensitivität (88%) war durch die 5-minütige Belastung zu erzielen, jedoch sank die Spezifität auf 31%. Beide ABI-Messungen wurden bei 75%-igen Stenosen wiederholt. Auch hier war der ABI bei Ruhemessung weniger sensitiv (64% in Ruhe vs. 88% nach Belastung), die Spezifität nahm bei Messung nach Belastung mit 26% jedoch deutlich ab, sodass weder die ABI-Messung nach Belastung noch die gewählte Grenze der 75%-igen Stenose überlegen scheint (Aday et al. 2018).

**Tabelle 1:** Studien zur Sensitivität und Spezifität des ABI bei einem Grenzwert von  $\leq 0,9$  und PAVK mit  $\geq 50\%$ -iger Stenose in der allgemeinen Bevölkerung

Publikation, Jahr	Patienten	N	Kontrolle	Besonderheit	Se	Sp	PPV	NPV
Schröder et al., 2006	> 40. LJ, Ambulanzpatienten mit V.a. PAVK	216	FKDS	HAP	68	99	99	74
				LAP	89	93	93	88
Niazi et al., 2006	Ambulanzpatienten mit kürztl. erhaltener DSA in einem Zentrum	208	DSA	HAP	69	83	94	41
				LAP	84	64	-	-
Guo et al., 2008	> 35. LJ, Kardiolog. Patienten zweier Universitätskliniken in China	298	DSA	ABI $\leq 0.9$	76	90	36	98
				ABI $\leq 0.95$	91	86	-	-
Wikström et al., 2008	70. LJ, Ambulanzpatienten	268	MRT	Rechtes Bein	20	99	83	84
		265		Linkes Bein	15	99	82	80
Flanigan et al., 2008	Ambulanzpatienten	585	FKDS	-	17	100	-	-
Aday et al., 2018	Ambulanzpatienten	398	CT/MRT	Ruhe	61	82	93	34
				Belastung	88	31	84	38

CT: Computertomographie; DSA: digitale Subtraktionsangiographie; FKDS: farbkodierte Duplexsonographie; HAP: high ankle pressure, LAP: lower ankle pressure; LJ: Lebensjahr; kürztl.: kürzlich N: Anzahl der Patienten/Beine; NPV: negativ prädiktiver Wert; MRT: Magnetresonanztomographie; PPV: positiv prädiktiver Wert; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; V.a.: Verdacht auf

### 1.3 Limitationen des Ankle-Brachial-Index

Der Ankle-Brachial-Index hat sich in der Praxis zur PAVK-Diagnostik bewährt, birgt jedoch sowohl in der Handhabung als auch bei Patienten mit Begleiterkrankungen folgende zu berücksichtigende Limitationen:

a) Die Positionierung der Blutdruckmanschette kann erschwert oder unmöglich sein: Weist der distale Unterschenkel Wunden, Infektionen, Ödeme oder eine akute Phlebothrombose auf, beziehungsweise wird das Aufpumpen der Manschette durch Schmerzen am Bein behindert, ist eine adäquate Druckmessung nicht möglich.

b) Beidseitig vorliegende stenosierende Gefäßprozesse an der A. subclavia oder A. brachialis können eine fehlerhafte Druckmessung mit falsch hohem ABI bedingen und damit eine Unterschätzung des wahren PAVK-Schweregrades zur Folge haben.

c) Bei Vorliegen einer Mönckebergschen Mediasklerose (MM) ergeben sich falsch hohe Druckwerte durch die damit einhergehende Inkompressibilität der Gefäße.

Des Weiteren wird die Sensitivität des ABI durch das Alter oder bereits vorliegende Systemerkrankungen, wie Polyneuropathie (PNP), chronische Niereninsuffizienz (CKD) oder Diabetes mellitus (DM) beeinflusst. Es wird davon ausgegangen, dass alle genannten Faktoren mit einer Mediasklerose assoziiert sind (Everhart et al. 1988). Aus der Vielzahl der für eine MM begünstigenden Faktoren lässt sich schlussfolgern, dass die Mehrheit fehlerhafter ABI-Messungen auf eine vorliegende Mediasklerose zurückzuführen ist. Durch eine koexistierende Mediasklerose kommt es aufgrund der Inkompressibilität der Arterien beziehungsweise erhöhtem erforderlichen Druck zur Kompression der Arterie, zu falsch hohen Werten bei der Messung (Brooks et al. 2001; Romanos et al. 2010; van Tongeren et al. 2010).

## **1.4 Mönckebergsche Mediasklerose**

### **1.4.1 Definition und Diagnostik**

Die Mönckeberg'sche Mediasklerose (MM) wird definiert als ein aktiver Verkalkungsprozess der arteriellen Tunica media (Mönckeberg 1903). Laut Atkinson et al. handelt es sich um eine Spezies-spezifische Krankheit. Da die Verkalkung der Tunica media im Gegensatz zur Atherosklerose der Tunica intima keine stenosierende Komponente hat, bleibt die Durchblutung unbeeinträchtigt und das Flussprofil physiologisch (Atkinson 2008). Daraus resultiert ein in der Regel unauffälliger Untersuchungsbefund mit tastbaren Pulsen in der Peripherie ohne auskultatorische Strömungsgeräusche. Betroffene sind beschwerdefrei. Oft wird eine MM im Rahmen einer Röntgen- oder CT-Aufnahme entdeckt. Röntgenologisch zeigen sich knochenähnliche röntgendichte Verschattungen entlang des anatomischen Gefäßverlaufs (Abb. 2).

In der Ultraschalluntersuchung ist diese Gefäßveränderung aufgrund der hohen Dichte des Kalks als echoreiche Struktur gut sichtbar. Lanzer und Shanahan formulieren 2000, dass die MM sich in den Arterien sonographisch als echoreicher, abluminal gelegener langstreckiger Gewebestreifen darstellt, von dem sich die Intima gut abgrenzen lässt, sofern keine koinzidente Atherosklerose vorliegt. Die Autoren beschreiben weiter, dass es im Gegensatz zur

Atherosklerose selten zur vollständigen distalen Signalauslöschung kommt (Lanzer und Shanahan 2000).



**Abbildung 2:** Röntgenaufnahme des rechten Fußes bei diabetischem Fußsyndrom mit röntgendichter Verschattung im Bereich der A. dorsalis pedis bzw. der Aa. metatarsales dorsales;  
mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie, UKH, Dir. Prof. Dr. Dr. W.A. Wohlgemuth

#### 1.4.2 Pathomechanismus der MM und Interaktion mit atherosklerotischen Prozessen

Lange Zeit waren die genauen Pathomechanismen der Mediasklerose unbekannt. Chin Yee Ho et. al berichteten 2016 über neue molekularbiologische Erkenntnisse zum Entstehungsprozess der Mediasklerose. Die vaskuläre Verkalkung von sowohl der Tunica intima als auch der Tunica media geht mit Ablagerungen von Hydroxyapatit einher, jedoch unterscheidet sich die Ätiologie dieses Prozesses in den beiden Gefäßwänden. Die Verkalkung der Intima ist mit Atherosklerose (PAVK) assoziiert und wird maßgeblich geprägt von der Bildung eines Atheroms und des Zusammenspiels mit Makrophagen. Im Vergleich dazu kommt es in der Media zu einem Verkalkungsprozess entlang von konzentrischen elastischen Fasern, ohne Mitwirken von Entzündungszellen wie Makrophagen. Stattdessen ist diese Verkalkung ein zellvermittelter Prozess der VSMC (vascular smooth muscle cells), den glatten Muskelzellen der Tunica media.

Dieser Vorgang wird aktiviert, wenn die VSMC beschädigt werden, unter länger andauerndem Stress stehen oder prokalzifizierenden Bedingungen, wie einem Ungleichgewicht im Kalzium-Phosphat-Haushalt, unterliegen. Diese Stressoren bedingen eine Expression veränderter Oberflächenmarker der Muskelzellen, die wiederum die Verkalkung initiieren. Dabei werden die Muskelzellen der Media durch erhöhte Expression von sogenannten „bone-related genes“ wie das bone sialoprotein, MMx2 Osteocalcin, Cbfa1/runx2 und BMP (bone morphogenetic protein) dazu stimuliert, in einen anderen Zelltyp mit chondro- bzw. osteogenen Phänotyp überzugehen. Diese veränderten Zellen haben die Fähigkeit, mittels kalzium-haltigen Matrix-Vesikeln oder im Rahmen einer Apoptose, aktiv zu mineralisieren (Ho und Shanahan 2016).

Die Fragmentation elastischer Fasern durch Matrix-Metallo-Proteasen (MMPs), die Atkinson et al. beschreiben, fördert ebenfalls eine Ausprägung des osteoblasten-ähnlichen Phänotyps der VSMC (Atkinson 2008). Auch der RANK-Rezeptor (Rezeptor Activator of NF- $\kappa$ B), ein Regulatorprotein der Osteoklasten im Knochenstoffwechsel und dessen Ligand (RANKL) beeinflussen die osteogenetische Differenzierung. Deshalb nimmt man an, dass bei diesem Prozess eine Kommunikation zwischen Knochen und vaskulärem Milieu erfolgt (Ho und Shanahan 2016).

Jüngste Forschungen haben ergeben, dass der exosomale Transportweg bei der Inhibition dieses prokalzifizierenden Prozesses eine wichtige Rolle spielt und der Verlust dieser Inhibitoren zur Ausprägung einer Mediasklerose führt. So scheint es Exosomen zu geben, die Pyrophosphat, Matrix-Gla-Protein, Osteopontin oder Fetuin-A enthalten, welche als Inhibitoren der Kalzifikation fungieren. Prolongierte Stressexposition der VSMC wie Zellschädigung oder ein Ungleichgewicht des Kalzium-Phosphat-Haushaltes führt zum Verlust dieser Inhibitoren aus den Exosomen. Das Gleichgewicht zwischen Promotern, beispielsweise hohe Phosphatwerte, und Inhibitoren entscheidet darüber ob sich eine Mediasklerose ausprägt oder nicht (Atkinson 2008).

Laut Chin Yee Ho et al. ist es möglich, dass die Alterung der VSMC auch die Entwicklung einer Atherosklerose begünstigt. Die Autoren vermuten, dass eine vorzeitige Seneszenz der VSMC den zentralen Mechanismus der osteogenetischen Veränderung und Verkalkung bei einer PAVK darstellt. VSMC könnten somit ein zentraler Verknüpfungspunkt in den Ätiologien von Atherosklerose und Mediasklerose darstellen. Eine Studie bei Kindern mit CKD lässt beispielsweise vermuten, dass ein Kalzium-Überschuss in der Gefäßwand zu Veränderungen führt, die in eine Atherosklerose münden können (Ho und Shanahan 2016).

### **1.4.3 Prävalenz der Mediasklerose**

Die Prävalenz dieser Gefäßveränderung ist schlecht schätzbar, da die Betroffenen in der Regel beschwerdefrei sind und die Manifestation einer alleinigen Mediasklerose ohne weitere Gefäßpathologien keinen Krankheitswert hat. Da es schlussfolgernd nicht notwendig ist, eine MM zu diagnostizieren, existieren keine erprobten Methoden. Sie wird oft im Rahmen der Diagnostik anderer Erkrankungen beschrieben. In einer Studie zur Prävalenz der PAVK in Deutschland im Jahr 2006 von Kröger et al. wurde gleichzeitig die Prävalenz der MM erfasst. Eine MM wurde bei einem  $ABI \geq 1,3$  angenommen. Unter den 4735 Studienteilnehmern im Alter von 45 bis 75 Jahren zeigte sich eine Prävalenz der MM von 13,3% bei Männern und 6,9% bei Frauen. Im Gegensatz zur PAVK stieg die Prävalenz der MM nicht mit dem Alter an. Wurde eine MM erst ab einem  $ABI \geq 1,5$  definiert, zeigte sich eine Prävalenz der MM von lediglich 1,1% bzw. 0,5% bei Männern und Frauen. Bei 30 Studienteilnehmern (0,6%) war durch Inkompressibilität der Gefäße keine ABI Messung möglich (Manschettendruck > 260 mmHg) (Kröger et al. 2006).

Im Vergleich dazu nimmt man anhand von Daten der ARIC-Studie („Atherosclerosis Risk in Communities“, USA 1987-2014; 400.000 Teilnehmer, Alter: 35-84 Jahre) an, dass in der amerikanischen Bevölkerung eine Prävalenz der Mediasklerose von etwa 9% besteht. Dies ergab eine Auswertung von 5000 Studienteilnehmern von Wattanakit et al. Aus einer weiteren Studienkohorte der ARIC-Studie wurden von Wattanakit et al. rund 14.000 Studienteilnehmer männlichen und weiblichen Geschlechts im Alter zwischen 45 und 64 Jahren untersucht und eine ABI-Messung durchgeführt. Hier zeigte sich eine Prävalenz von 7% für einen  $ABI > 1,3$  in der amerikanischen Bevölkerung. Es wurde außerdem errechnet, wie hoch der Anteil an Diabetes mellitus-Erkrankten war, die eine Mediasklerose aufwiesen. Wattanakit et al. geben eine Prävalenz der MM von 5% bei Diabetikern an (Wattanakit et al. 2007). Dies widerspricht den Ergebnissen einer Studie von Moon et al., die sich explizit mit der Prävalenz der MM bei Diabetikern beschäftigt. Die Autoren berechneten mithilfe von Daten der Rochester Diabetes Neuropathie Studienkohorte (N = 481) eine Prävalenz der MM von bis zu 21% unter Diabetikern (Moon et al. 2011). Es muss hervorgehoben werden, dass die MM sowohl bei Typ-I-Diabetikern als auch bei Typ-II-Diabetikern gleichermaßen häufig auftritt (Young et al. 1993).

### **1.4.4 Problematik des PAVK-Screenings bei Risikopatienten für eine Mediasklerose**

Die MM ist mit einem höheren Lebensalter, Diabetes mellitus (DM), peripherer Neuropathie (PNP) und chronischer Nierenerkrankung (CKD) mit Dialysepflicht assoziiert (Everhart et al. 1988). Folglich ist eine Koexistenz einer MM in diesen Patientengruppen wahrscheinlich. Die Risikofaktoren für eine MM stellen gleichzeitig jedoch auch Risikofaktoren für eine PAVK dar.



Bei mindestens 20% aller PAVK-Patienten liegt beispielsweise ein Diabetes mellitus vor. Nach derzeitigen Erkenntnissen könnte sich diese Zahl in den nächsten 20 Jahren verdoppeln (van Tongeren et al. 2010). Aktuell besteht bei rund sieben Millionen Menschen in Deutschland eine Diabetes-Erkrankung und jährlich kommen 500.000 Neuerkrankungen hinzu. Unter Berücksichtigung der aktuellen demographischen Entwicklung Deutschlands mit einer alternden Bevölkerung ist mit einem Anstieg der Diabetes-Prävalenz bis zum Jahr 2040 auf circa 12 Millionen Betroffenen zu rechnen (Tönnies et al. 2019). Es ist gut untersucht, dass der ABI bei Diabetikern wenig verlässlich ist. So verglichen van Tongeren et al. in einer Studie von 2010 die ABI-Werte von PAVK-Patienten mit DM mit den ABI-Werten von PAVK-Patienten ohne DM. Als Referenz erfolgte eine duplexsonographische Untersuchung mit Ableitung von Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der A. tibialis anterior und A. tibialis posterior. Nur bei einem PAVK-Patienten ohne Diabetes war der ABI > 0,9 und damit falsch negativ für PAVK. Bei den Diabetikern hingegen kam es zu 39 fehlerhaften von insgesamt 115 ABI-Messungen. Das entspricht etwa einem Drittel der PAVK-Fälle, die demzufolge in einem Screening mittels ABI-Messung übersehen worden wären. Schlussfolgernd ist der ABI bei Diabetespatienten weniger sensitiv. (van Tongeren et al. 2010). Dieses Ergebnis wurde in weiteren Studien bestätigt, wie in Tabelle 2 gezeigt wird.

**Tabelle 2:** Studien zur Sensitivität des ABI bei einem Grenzwert von  $\leq 0,9$  und PAVK mit  $\geq 50\%$ -iger Stenose bei Risikopatienten für MM

Publikation, Jahr	Patientencharakteristika	N	Kontrolle	Sensitivität (%)
<b>Parameswaran et al., 2005</b>	DM	114	Pulskurvenanalyse: monophasisch	63
<b>Premalatha et al., 2002</b>	DM	94	FKDS	70,6
<b>Potier et al., 2009</b>	DM	162	FKDS	50
<b>Clairotte et al., 2009</b>	DM	292	FKDS	54,4
	Kein DM			72,6
<b>AbuRahma et al., 2020</b>	gesamt	1383	FKDS	57
	DM			51
	Kein DM			66
	CKD			43
	Keine CKD			60
<b>Janssen et al., 2005</b>	DM, PNP	140	DSA	71
<b>Williams et al., 2005</b>	Keine PNP	130	FKDS	71
	PNP			38

CKD: chronic kidney disease = chronische Niereninsuffizienz; FKDS: farbkodierte Duplexsonographie; DM: Diabetes mellitus, DSA: digitale Subtraktionsangiographie; PNP: periphere Polyneuropathie

Parameswaran et al. beschreiben eine schlechte Sensitivität und Spezifität des ABI bei Diabetes-Patienten. Bei 114 Diabetikern ohne Symptome einer Claudicatio intermittens und ohne bisher nachgewiesene PAVK wurde eine ABI-Messung und als Referenz eine Pulskurvenanalyse durchgeführt. Ein monophasisches Spektrum wurde als PAVK definiert. Die Sensitivität und Spezifität des ABI lagen bei 63% bzw. 97% (PPV 92%, NPV 86%) (Parameswaran et al. 2005). In einer weiteren Studie wurde von Premalatha et al. eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 86% für den ABI bei Diabetespatienten festgestellt (Premalatha et al. 2002). Laut AbuRahma et al. verringern sich die Sensitivitätswerte des ABI bei Vorliegen eines Diabetes sogar auf 51% gegenüber einer Sensitivität des ABI von 66% bei Nichtdiabetikern (AbuRahma et al. 2020).

Da der Diabetes mellitus mit dem Auftreten einer Mediasklerose assoziiert ist, ist anzunehmen, dass analog zur PAVK-Prävalenz die MM-Fallzahlen steigen und eine Mediasklerose bei PAVK-Patienten häufiger koexistiert (Suominen et al. 2008; Aboyans et al. 2008). Demzufolge nimmt auch die Dunkelziffer der Patienten zu, bei welchen sich eine Atherosklerose der Extremitäten manifestiert, die Erkrankung jedoch klinisch noch stumm verläuft. Erfolgt bei diesen Patienten eine alleinige ABI-Messung zum Screening für eine PAVK, so besteht die Gefahr, dass durch eine koexistierende Mediasklerose die Knöchelarterie noch durch einen höheren Druck komprimiert werden kann. Der mit dem höheren Druckwert ermittelte ABI liegt möglicherweise noch im Normalbereich (0,9 – 1,3). Entweder entgeht die PAVK somit der Diagnostik oder sie wird in ihrem Schweregrad unterschätzt, was zu einer unzureichenden Therapie und zur Unterschätzung der Prognose der atherosklerotischen Systemkrankheit führt (Criqui et al. 1992). Romanos et al. resümieren: Obwohl ein Zusammenhang zwischen PAVK und DM nachweislich besteht, ist die PAVK bei Diabetikern immer noch stark unterdiagnostiziert und untertherapiert (Romanos et al. 2010).

Chronisch-Nierenerkrankte weisen ebenfalls ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf. Die Prävalenz einer PAVK ist hoch und wird mit etwa 30% laut Studienlage angegeben. (Vinuesa et al. 2005; Mostaza et al. 2006) Jedoch ist der ABI auch bei diesen Patienten wenig verlässlich. Laut einer aktuellen Studie von AbuRahma et al. verringern sich die Sensitivitätswerte des ABI bei einer chronischen Niereninsuffizienz von 60% auf 43% (AbuRahma et al. 2020).

Insbesondere Diabetes und CKD treten aufgrund der diabetischen Nephropathie häufig nebeneinander auf. Somit können bei einem Patienten mehrere Risikofaktoren für eine Mediasklerose vorliegen. Die Koexistenz beider Risikofaktoren erhöht jedoch auch das Risiko für eine PAVK. Bei CKD-Patienten mit Diabetes liegt laut einer Studie im Vergleich zu

Nichtdiabetikern mit einer chronischen Niereninsuffizienz häufiger eine PAVK vor (64.4% vs. 48.4%) (Palanca et al. 2018).

Weiterhin begünstigen das Vorliegen von CKD oder Diabetes mellitus eine Polyneuropathie, die mit dem Auftreten einer Mediasklerose assoziiert ist. Bei Koexistenz mehrerer Risikofaktoren verringert sich die Aussagekraft des ABI zusätzlich. Janssen et al. gaben bei Vorliegen einer PNP und eines DM eine Sensitivität des ABI von 71% an und schlussfolgerten, dass andere Parameter, wie der Pulsatilitäts-Index, dem ABI in diesen Patientengruppen überlegen sind (Janssen 2005).

Unabhängig von einem vorliegenden Diabetes mellitus besteht ein Zusammenhang zwischen peripherer Polyneuropathie und einer Mediasklerose. In einer Studie beschreiben Young et al., dass bei Patienten mit peripherer Polyneuropathie die Wahrscheinlichkeit für eine koexistierende Mediasklerose erhöht ist, unabhängig davon ob ein DM vorliegt oder nicht (Young et al. 1993; van Tongeren et al. 2010; Romanos et al. 2010; van Tongeren et al. 2010). Eine Polyneuropathie kann die Symptome einer PAVK verschleiern, weshalb die PAVK in dieser Patientengruppe klinisch lange unbemerkt bleibt. Der ABI ist als diagnostische Methode jedoch aufgrund der bestehenden MM wenig verlässlich. Williams et al. konnten zeigen, dass die Sensitivität des ABI bei Vorliegen einer Neuropathie von 71% auf 38% fällt (Williams et al. 2005).

Schlussfolgernd kann durch eine koexistente MM bei alleinigem Screening dieser Patienten mittels ABI eine PAVK übersehen oder unterschätzt werden. Da bei bestehender Mediasklerose die alleinige ABI-Kalkulation unverlässlich ist, sollte bei diesen Patienten neben der ABI-Bestimmung eine weiterführende angiologische Diagnostik mittels Duplexsonographie erfolgen.

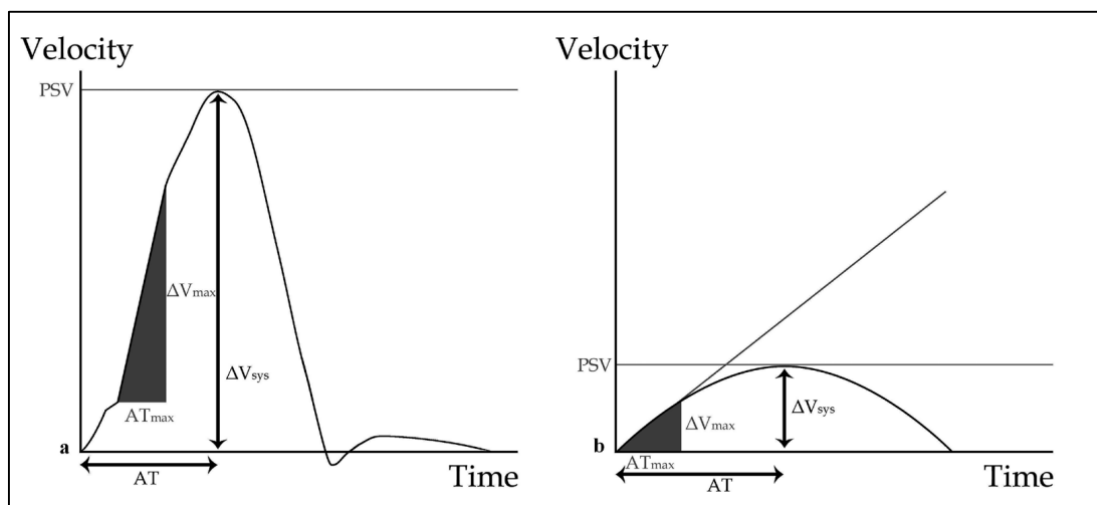
### **1.5 Die systolische Akzelerationszeit**

Mit Einführung des Ultraschalls in der Medizin und der Herstellung alltagstauglicher Sonografie-Geräte für die vaskuläre Diagnostik ab den 1980er Jahren entstand ein neues Spektrum an diagnostischen Parametern. Die Duplexsonografie und die Weiterentwicklung zur farbkodierten Duplexsonografie ermöglichten es, anhand von Geschwindigkeit-Zeit-Spektren sowohl Zeit- als auch Kurvenformparameter zu erheben. So haben die systolischen und diastolischen winkelkorrigiert zu bestimmenden Strömungsgeschwindigkeiten, Resistance-Index nach Pourcelot (RI) und Pulsatilitätsindex nach Gosling (PI) als Pulskurvenformparameter sowie die systolische Akzelerationszeit (AT) als Zeitparameter für die sonographische Diagnostik an den peripheren Arterien Bedeutung erlangt. Bereits 1983, mit Beginn der

Etablierung des Gefäßultraschalls, zeigte Zwiebel in einer Übersichtsarbeit, dass Stenوسierungen peripherer Gefäße anhand von sonographischen Parametern diagnostiziert werden können. Er beschrieb die systolische Akzelerationszeit, definiert als die gemessene Zeit von Beginn der Systole bis zur maximalen Flussgeschwindigkeit im arteriellen Gefäß, als Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums zur Diagnostik einer PAVK (Zwiebel WJ 1983).

Die Grundannahme, dass eine verlängerte systolische Akzelerationszeit eine proximal vom Ableitort bestehende Stenوسierung des Gefäßes anzeigt, beruht auf der Tatsache, dass die maximale Flussgeschwindigkeit im Gefäß bei einer Verengung nicht so schnell erreicht werden kann. Distal einer Verengung ändert sich die Form der Flusskurve, die Basis wird breiter, die Kurve flacher und der systolische Anstieg erfolgt langsamer. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit wird somit verzögert erreicht und die systolische Akzelerationszeit ist verlängert.

Diese Veränderung des Spektrums wird in Abbildung 3 aus der Arbeit von van Tongeren et al. anschaulich demonstriert: in Abbildung 3a ist ein triphasisches Flussprofil abgebildet (van Tongeren et al. 2010).



**Abbildung 3:** (aus van Tongeren et al. 2010):

a regelrechtes triphasisches Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum einer Extremitätenarterie

b monophasisches Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum einer Extremitätenarterie

$AT_{max}$ : maximale systolische Akzeleration, PSV: maximale Flussgeschwindigkeit,  $\Delta V_{sys}$ : systolischer Geschwindigkeitsgradient,  $\Delta V_{max}$ : Geschwindigkeitsgradient zwischen Beginn und Ende der maximalen Akzeleration

Die systolische Akzelerationszeit (AT) ist eingetragen als die Zeit von Beginn der Systole bis zur maximalen systolischen Geschwindigkeit (PSV bzw.  $V_{max}$ ). Das Verhältnis zu dieser maximalen Geschwindigkeit und der Anfangsgeschwindigkeit ergibt den Geschwindigkeitsgradienten der

Systole. ( $\Delta V_{\text{sys}}$ ). Der Anstieg der Kurve ist als schwarze Fläche gekennzeichnet und entspricht der Beschleunigung, welche sich aus der maximalen systolischen Akzeleration ( $AT_{\text{max}}$ ) und dem Geschwindigkeitsgradienten der maximalen Akzeleration ( $\Delta V_{\text{max}}$ ) ergibt. In Abbildung 3b ist ein monophasisches Flussprofil dargestellt. Im Vergleich zum Flussprofil in Abbildung 3a ist die systolische Maximalgeschwindigkeit stark vermindert. Daraus ergibt sich eine Abflachung der Kurve in Abbildung 3b und die maximale Flussgeschwindigkeit wird später erreicht als in Abb. 3a. Somit ist die AT in Abb. 3b im Vergleich zu Abb. 3a verlängert.

Die systolische Akzelerationszeit, gemessen im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum der Knöchelarterien, wird in der verfügbaren Literatur als geeignete Methode zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK beschrieben, wenn eine ABI-Messung nicht möglich ist. Doch in keiner der Studien wurde die AT bei koinzidenter Mediasklerose untersucht. Eine sonographisch oder röntgenologisch nachgewiesene MM, ein  $ABI \geq 1,3$ , Diabetes mellitus sowie eine chronische Niereninsuffizienz galten als Ausschlusskriterien. Es ist damit unklar, ob die Mediasklerose als koexistierende Gefäßveränderung und assoziiertem Elastizitätsverlust der arteriellen Gefäßwand eine Auswirkung auf die Reliabilität der systolischen Akzelerationszeit hat. Es ist nicht untersucht, ob die Messung der AT eine diagnostische Alternative auch bei Patienten mit Diabetes oder chronischer Nierenerkrankung (CKD) sein kann.

Liegt eine PAVK vor, ergibt sich in Abhängigkeit von deren Schweregrad eine Verlängerung der AT an den Knöchelarterien. Zieht man nun zum Vergleich die AT der A. brachialis heran, wird sich in Abhängigkeit vom Schweregrad einer PAVK eine Differenz zwischen der AT der AB und der AT der ATP bzw. ATA ergeben. Diese berechnete AT-Differenz wird als ein völlig neuer Parameter in dieser Arbeit eingeführt und geprüft.

In der verfügbaren Literatur zur AT findet sich eine Prüfung auf eine Alters- und Geschlechtsunabhängigkeit des Parameters nicht. Dies und die Unabhängigkeit der AT von einer MM werden als Grundvoraussetzung angesehen, um letztlich die AT der Knöchelarterien und die AT-Differenz als Parameter zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK sicher einsetzen zu können.

## 2 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob die systolische Akzelerationszeit ein geeigneter Parameter ist, um bei Vorliegen einer Mediasklerose den hämodynamischen Schweregrad einer PAVK zu quantifizieren und um damit die AT-Bestimmung als Alternative zum Ankle-Brachial-Index in der PAVK-Diagnostik zu etablieren.

Es sollten dazu

- im experimentellen Abschnitt der Arbeit am Herz-Kreislauf-Modell untersucht werden
  - o ob die Unabhängigkeit der AT-Werte von einer durch vordefinierte Gefäßversteifungsgrade simulierten Mediasklerose verschiedenen Ausmaßes nachzuweisen ist
- in einer prospektiven klinischen Studie geprüft und bewertet werden
  - o ob sich eine Alters- und Geschlechtsunabhängigkeit der AT bei Gefäßgesunden nachweisen lässt,
  - o ob die Normbereiche für die AT und AT-Differenz bei Gefäßgesunden und Studienteilnehmer mit MM ohne PAVK vergleichbar sind,
  - o welcher Zusammenhang zwischen dem hämodynamischen Schweregrad einer PAVK, quantifiziert mittels ABI und mittels AT besteht und ob sich Äquivalenzbereiche für ABI und AT verifizieren lassen,
  - o welcher Zusammenhang zwischen dem hämodynamischen Schweregrad einer PAVK und der AT-Differenz besteht,
  - o und ob AT und AT-Differenz in den verschiedenen PAVK-Stadien bei Studienteilnehmern mit PAVK und MM und Studienteilnehmern mit PAVK ohne MM vergleichbare Ergebnisse zeigen.

### 3 Material und Methodik

Zur Beantwortung der Frage, ob sich die Bestimmung der systolischen Akzelerationszeit in der PAVK-Diagnostik auch bei Patienten mit Mediasklerose eignet, wurde im experimentellen Teil der Arbeit an einem Gefäßmodell die AT vor und nach Simulation einer MM bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Sollten sich dabei keine signifikanten Unterschiede ergeben, kann davon ausgegangen werden, dass im Modell die AT von einer Versteifung des Gefäßes unbeeinflusst bleibt.

In der nachfolgenden prospektiven klinischen Studie galt es zunächst Prüfgruppen zu definieren, in die männliche und weibliche Studienteilnehmer eingeordnet werden konnten: Gefäßgesunde Studienteilnehmer verschiedener Altersklassen, Studienteilnehmer mit MM ohne PAVK, Studienteilnehmer mit PAVK ohne MM und Studienteilnehmer mit PAVK und MM. Bei allen Studienteilnehmern erfolgten die ABI-Kalkulation und die Bestimmung der systolischen Akzelerationszeiten an der A. tibialis anterior, A. tibialis posterior und A. brachialis beidseits. Im ersten Schritt galt es in der Gruppe der Gefäßgesunden die Prüfung auf Geschlechts- bzw. Altersunabhängigkeit der AT-Werte vorzunehmen. Die dabei verifizierten Normwerte für die AT der ATP, ATA und AB lassen sich nun für den Vergleich mit den entsprechenden Größen der Studienteilnehmer mit MM ohne PAVK heranzuziehen. Sollten sich keine signifikanten Unterschiede ergeben, so kann angenommen werden, dass eine MM die Werte für die AT bei sonst Gefäßgesunden nicht beeinflusst.

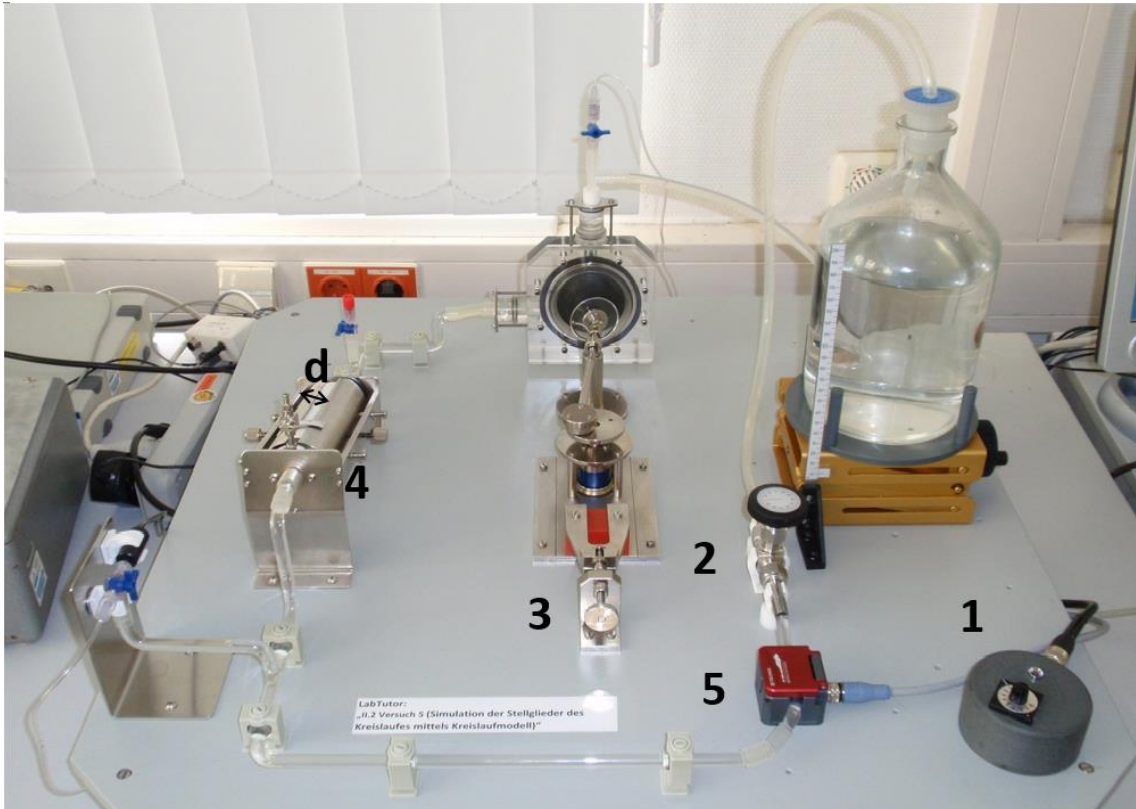
In einem weiteren Schritt galt es die ermittelten Werte der AT und der AT-Differenz von Gefäßgesunden und von PAVK-Patienten zu vergleichen. Hierbei sind signifikante Unterschiede zwischen der AT der Knöchelarterien bzw. der AT-Differenz gefäßgesunder Studienteilnehmer und der entsprechenden Parameter von Studienteilnehmern mit PAVK-Patienten zu erwarten und die These der ABI-äquivalente Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK durch die AT stützen.

In einem letzten Schritt galt es die AT-Werte bei Studienteilnehmern mit PAVK ohne MM und mit PAVK und MM zu vergleichen, um nachzuweisen, dass keine signifikanten Differenzen für die einzelnen PAVK-Stadien zwischen den Gruppen bestehen.

Bei Bestätigung der Hypothesen gilt der Nachweis als erbracht, dass die AT der Knöchelarterien und die AT-Differenz geeignete Parameter sind, um bei MM den hämodynamischen Schweregrad einer PAVK sicher zu quantifizieren.

### 3.1 Experimentelle Studie

Das Julius-Bernstein-Institut für Physiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg besitzt zu Lehrzwecken im physiologischen Praktikum der Vorklinik ein Modell, welches das Herz-Kreislauf-System des menschlichen Körpers funktionell darstellt (Abb.4).



**Abbildung 4:** Übersichtsaufnahme des Herzkreislaufmodells des Julius-Bernstein-Instituts für Physiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit Beschriftung der wesentlichen Komponenten

mit freundlicher Genehmigung des Julius-Bernstein-Instituts für Physiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

- 1 Regler für Schlagfrequenz des Herzens
- 2 Regler für den totalen peripheren Widerstand
- 3 Motor zur Simulation der Herzkontraktion (Frequenz und Schlagvolumen können variiert werden)
- 4 „Herznahe Aorta“ mit variabler Volumendehnbarkeit (Windkesselfunktion)
- 5 Flussensor
- d Abstand des fehlenden Metallrohr-Stücks (um den elastischen Gummischlauch)

An diesem Modell lernen Studierende, wie sich Veränderungen der Pumpleistung des Herzens, Änderungen des totalen peripheren Widerstands oder Variationen der Gefäßelastizität auf den zeitlichen Verlauf der herznahen bzw. herzfernen Druckpulskurven auswirken und somit die suffiziente Versorgung aller Körperregionen sichergestellt wird. Es gibt Regler, mit denen man diverse Herz-Kreislauf-Parameter gezielt variieren kann. Unter anderem sind die



Schlagfrequenz des Herzens (1), der totale periphere Widerstand (2), das Schlagvolumen (3) und die Windkesselfunktion der „Aorta“ (4) einstellbar.

Die „Aorta“ ist durch einen sehr elastischen Schlauch aus gummiartigem Material realisiert, der von zwei verschiebbaren Metallplatten umgeben ist (Nr. 4 Abb. 4). Die Volumendehnbarkeit der „Aorta“ und somit die Windkesselfunktion werden durch eine Schraube verändert, welche den Abstand der den PVC-Schlauch umgebenden Metallplatten variiert. Der verbleibende offene Abstand der Metallplatten zwischen denen sich der PVC-Schlauch befindet und der die durchflossene „Aorta“ simuliert, stellt ein Maß für die Dehnbarkeit des „Gefäßes“ und folglich die Windkesselfunktion dar. Somit können Aussagen darüber getroffen werden, welche Veränderungen sich im Herz-Kreislauf-System bei reduzierter Windkesselfunktion ergeben.

Die Reduktion der Windkesselfunktion der Aorta folgt einem ähnlichen physiologischen Prinzip wie die Einschränkung der Elastizität peripherer Gefäße durch Mediasklerose. Daher kann man die Flussveränderungen durch Mediasklerose am Modell durch Abnahme der Dehnbarkeit simulieren.

Mit einem Flusssensor (Nr. 5 Abb. 4) ist die Flussgeschwindigkeit der im Modell verwendeten Flüssigkeit (Wasser) messbar. Deshalb können aus dem Modell Geschwindigkeits-Zeit-Kurven abgeleitet werden. Aus diesen Kurven ist eine Messung der systolischen Akzelerationszeit möglich. Die daraus abgeleiteten Werte sind nur bedingt auf gemessene Werte im menschlichen Körper übertragbar, da die Druckverhältnisse und Gefäßquerschnitte nicht maßstabsgerecht denen im Organismus entsprechen und Wasser im Vergleich zu Blut eine andere chemische Zusammensetzung und somit veränderte Strömungseigenschaften aufweist. Jedoch ist eine Aussage dahingehend möglich, ob sich die Werte im Modell selbst verändern, wenn man eine künstliche Mediasklerose (Gefäßversteifung) durch Minderung der Windkesselfunktion herbeiführt. Es ergab sich die Hypothese, dass eine unverändert gemessene AT bei den verschiedenen Versteifungsgraden der Modell-Aorta, die Unabhängigkeit der AT von der Gefäßsteifigkeit beweist. Daraus ließ sich als weitere Hypothese ableiten, dass die AT von der Mediasklerose unbeeinflusst ist. Diese Hypothesen galt es zu prüfen.

Für diese Arbeit wurden vier verschiedene Abstände der Metallplatten zueinander, zwischen denen sich der PVC-Schlauch befindet, gewählt: 15 mm, 10 mm, 5 mm und 0 mm. Dabei war die Einstellung „15 mm“ das im Versuch elastischste „Gefäß“ mit dem größtmöglichen Abstand der zwei Platten. In der Einstellung „0 mm“ ist der Abstand der beiden Platten minimal,

wodurch ein starrwandiges „Gefäß“ und damit Verhältnisse ähnlich einer ausgeprägten Mediasklerose simuliert werden sollten. Für jeden Abstand wurden die Geschwindigkeits-Zeit-Kurven abgeleitet und die systolische Akzelerationszeit bestimmt. Es erfolgte ein Vergleich der ermittelten Werte und Prüfung der Signifikanz mittels einfaktorieller Varianzanalyse. Es sollte geprüft werden, ob zwischen den Werten der vier unterschiedlichen Abstandsmaße ein signifikanter Unterschied besteht.

## **3.2 Klinische Studie**

### **3.2.1 Studiendesign**

In einem Zeitraum von zwei Jahren (2016-2018) wurden in einer klinischen Studie 238 Probanden und Patienten in der Funktionsabteilung des Arbeitsbereiches Angiologie am Universitätsklinikum Halle (Saale) untersucht. Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie an Gefäßgesunden, Probanden mit Mediasklerose sowie PAVK-Patienten mit und ohne Mediasklerose. Bei allen Studienteilnehmern wurden die systolischen Blutdruckwerte von A. brachialis, A. tibialis posterior und anterior beidseits mittels CW-Doppler-Sonographie gemessen und die Ankle-Brachial-Indices berechnet. Anschließend erfolgte eine farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) an den Ableitpunkten A. brachialis, A. tibialis posterior und A. tibialis anterior beidseits, es wurden die Geschwindigkeits-Zeit-Spektren aufgezeichnet und die systolischen Akzelerationszeiten (AT) ermittelt.

Die angiologische Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgte nach internationalen Standards und unter Einhaltung des Studienprotokolls (Vers. 1.0 vom 29.02.2016). Alle Untersuchungen und die Diagnosestellung selbst wurden durch eine DEGUM-zertifizierte Angiologin supervidiert oder ausgeführt.

Dem Antrag auf Zustimmung zu dieser Studie durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde stattgegeben. (Bearbeitungsnummer 2016-35)

### **3.2.2 Definitionen**

#### *Ankle-Brachial-Index*

Der Ankle-Brachial-Index ist der Quotient aus systolischem Blutdruck an den Unterschenkel- und Armarterien und wurde in dieser Studie standardisiert nach einer Ruhephase der Studienteilnehmer in liegender Position mittels CW-Doppler-Sonographie gemessen.

### *Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum peripherer Arterien*

Die Frequenzspektrumanalyse mittels Fourier-Analyse (FFT = fast fourier transformation) erlaubt die Darstellung der verschiedenen Anteile eines Frequenzgemisches und ihrer Intensität in Abhängigkeit von der Zeit. Am Ultraschallgerät werden die erhobenen Daten als Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum beziehungsweise Frequenzspektrumanalyse graphisch abgebildet. Dabei erfolgt eine Farbcodierung der in einer Zeiteinheit abgeleiteten Frequenzen durch Abstufung eines grauen Farbtons. Anhand der Frequenzspektrumanalyse ist eine Aussage über quantitative und qualitative Strömungsverhältnisse möglich.

### *Triphasisches Spektrum*

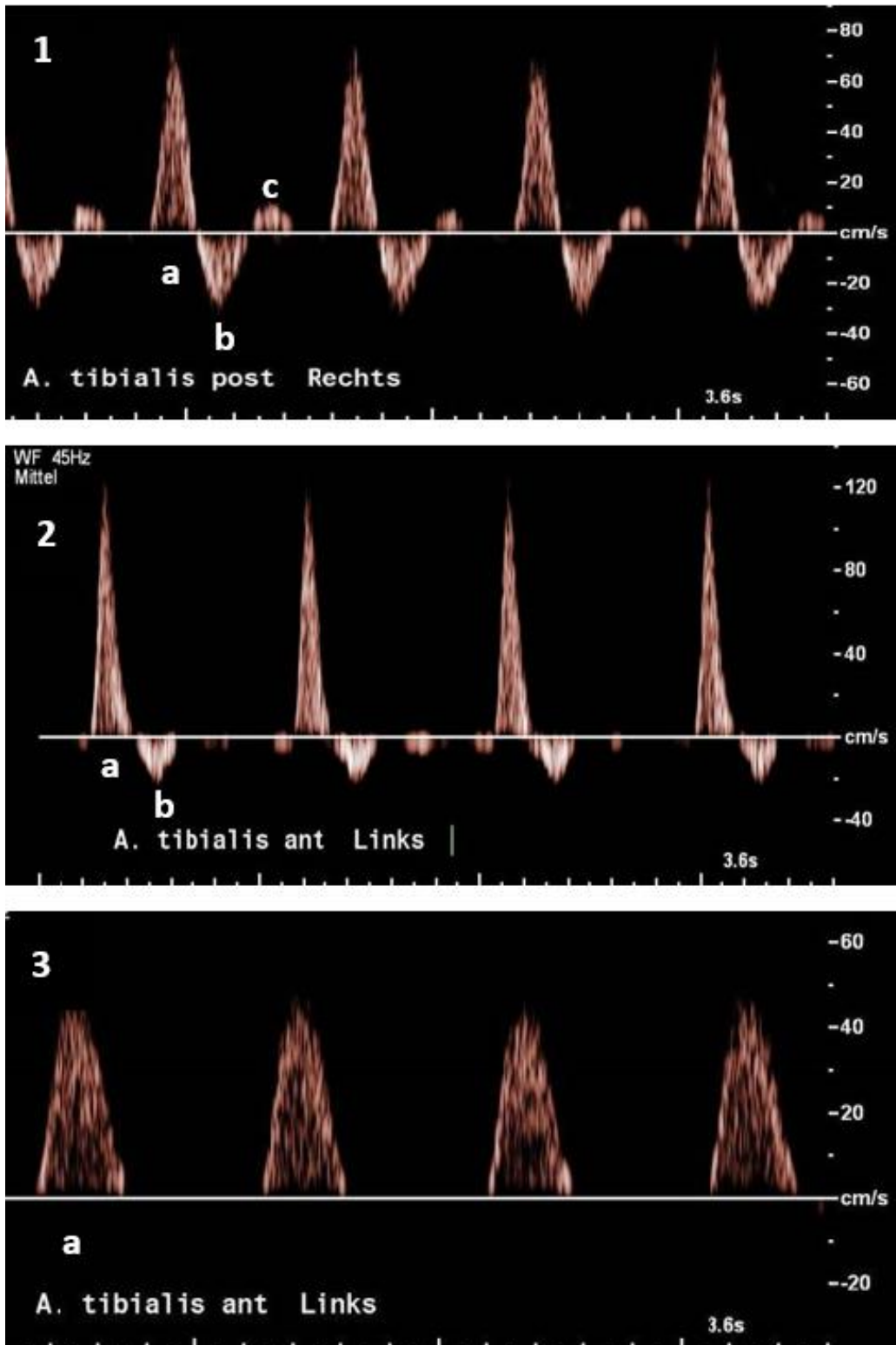
Das triphasische Spektrum der extremitätenversorgenden Arterien ist für Gefäßgesunde physiologisch und wird definiert als ein, im PW-Modus abgeleitetes, Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum mit drei Komponenten: dem systolischen Vorwärtsfluss, dem frühdiastolischen Rückfluss infolge Reflexion der Pulswelle und Aortenklappenschluss und dem spätdiastolischen Vorwärtsfluss aufgrund der Windkesselfunktion der Gefäße (Abb. 5) (Espinola-Klein und Weißer 2017).

### *Biphasisches Spektrum*

Das biphasische Spektrum ist gekennzeichnet durch das Fehlen des spätdiastolischen Vorwärtsflusses. Sofern die frühdiastolische Rückflusskomponente nicht reduziert und die Basis des Spektrums nicht verbreitert ist, liegt noch ein Normalbefund vor. Die zunehmende Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente weist auf eine beginnende Strömungsstörung hin (Abb. 5).

### *Monophasisches Spektrum*

Das monophasische Spektrum einer extremitätenversorgenden Arterie zeichnet sich durch eine Verbreiterung der Basis des Spektrums und den Verlust der diastolischen Flussanteile (frühdiastolischer Rückfluss und spätdiastolischer Vorwärtsfluss) aus (Abb. 5) (Espinola-Klein und Weißer 2017).



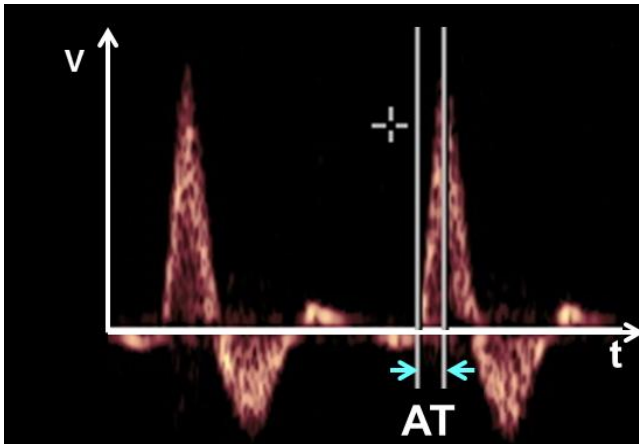
**Abbildung 5:** Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der Knöchelarterien mit triphasischem (1), biphasischem (2) und monophasischem Spektrum (3)

a systolischer Vorwärtsfluss;  
 b frühdiastolische Rückfluss-komponente,  
 c spät-diastolischer Vorwärtsfluss

Quelle: Arbeitsbereich Angiologie, UKH, Taute BM et al. 2011

### *Systolische Akzelerationszeit und AT-Differenz*

Die systolische Akzelerationszeit, ein Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums, ist definiert als die Zeit von Beginn der Systole bis zur maximalen Flussgeschwindigkeit im Gefäß (Abb. 6). Die Messung erfolgt im abgeleiteten Spektrum und die Angabe der Werte in Millisekunden. Die AT-Differenz ergibt sich aus der Subtraktion der ermittelten systolischen Akzelerationszeit der AB von der Akzelerationszeit der ATP bzw. ATA. Das Ergebnis wird ebenfalls in Millisekunden angegeben.



**Abbildung 6:** Triphasisches Geschwindigkeit-Zeit-Spektrum einer Arteria tibialis posterior eines Gefäßgesunden mit Messung der systolischen Akzelerationszeit (AT)

Quelle: Arbeitsbereich Angiologie, UKH: A.-K. Tolke

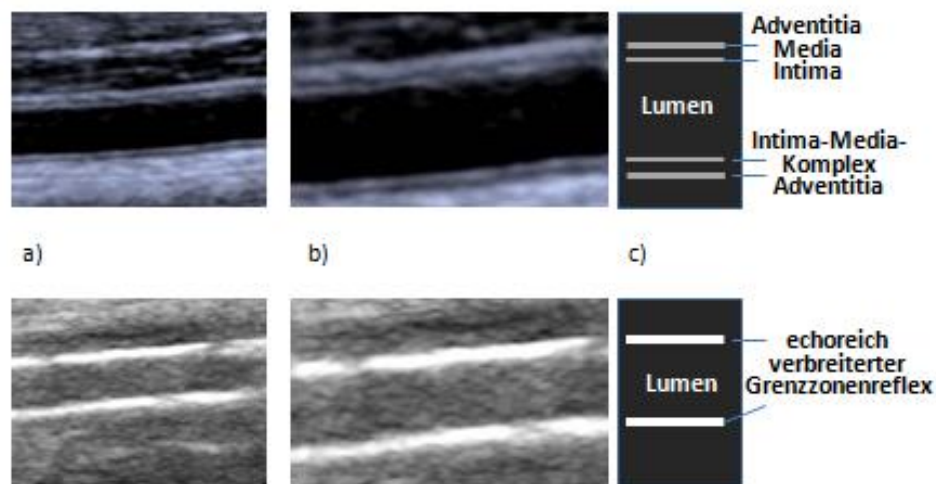
### *Gefäßgesunde*

Bei Gefäßgesunden sollte ein ABI über 0,9 aber unter 1,3, entsprechend den gültigen Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der deutschen Gesellschaft für Angiologie vom September 2015 vorliegen (Lawall et al. 2015). Zudem war für Gefäßgesunde ein triphasisches Spektrum der ATA, ATP und der AB erforderlich und es musste klinisch ein regelrechter peripherer Pulsstatus zu erheben sein. Des Weiteren durfte keine klinische Symptomatik einer arteriellen Durchblutungsstörung, wie eine Claudicatio intermittens, vorliegen. Anhand des B-Bildes wurde in der duplexsonographischen Untersuchung außerdem eine Mediasklerose ausgeschlossen (Abb. 7).

### *Mediasklerose*

Das Vorliegen einer Mediasklerose wurde definiert als ein ABI von  $\geq 1,3$  und als eine im sonographischen B-Bild im Längsschnitt der Arterie erkennbare, abluminal gelegene langstreckige, deutlich hyperechogene Verbreiterung des Grenzzonenreflexes der

schallkopfnahen und schallkopffernen Gefäßwand (Abb. 7), ggf. auch mit Schallschatten und im Farb-Doppler-Modus oft mit Signalauslöschungsphänomenen und Spiegelartefakten bei Verkalkungen (Abb. 8). Die Darstellung der MM im Querschnitt der Arterie wird nicht als obligatorischer Bestandteil der Definition angesehen, da Schallschatten und Schallauslöschungsphänomene oft zu technisch nicht optimalen Dokumentationsergebnissen führen. Bei Vorliegen einer MM ist eine konzentrische Anhebung der Echogenität der Arterienwand in der Querschnittsdarstellung zu erwarten, oft in Kombination mit lateralen Schallschatten und je nach Verkalkungsgrad der Media auch mit distaler Schallauslöschung.



**Abbildung 7:** B-Bild-Sonographie einer A. tibialis anterior im Längsschnitt

oben: Gesunde Arterie

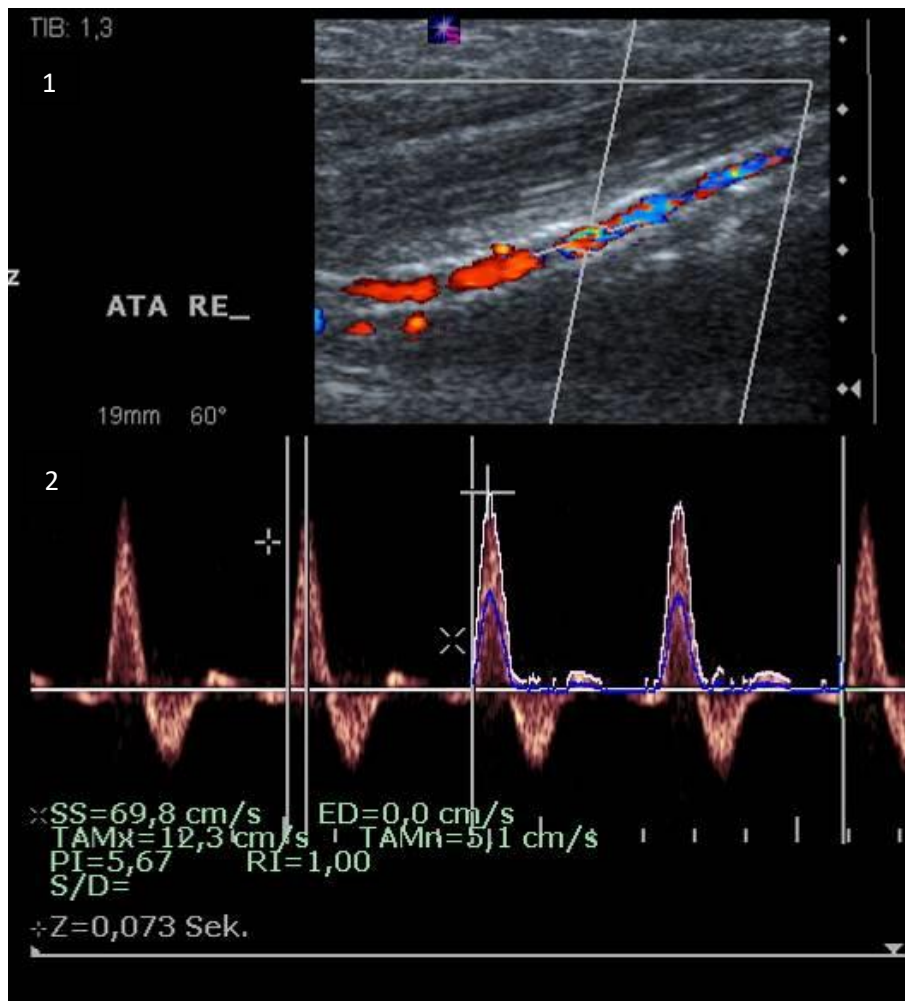
- a) Regelrechte Grenzonenreflexe der schallkopfnahen und -fernen Arterienwand mit Intima-Media-Komplex und angrenzender Adventitia
- b) Vergrößerung c) schematische Darstellung

unten: Mediasklerose

- a) schallkopfnah und schallkopffern verbreiteter Grenzonenreflex hoher Echogenität und korrespondierender Inkompressibilität beim Versuch der Druckmessung ( $ABI \geq 1,3$ )
- b) Vergrößerung c) schematische Darstellung

Quelle: Arbeitsbereich Angiologie, UKH: A.-K. Tolke

Für Probanden mit Mediasklerose wurde neben den Kriterien einer MM ein tri- oder biphasisches Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums der ATA und ATP gefordert (Abb. 8).



**Abbildung 8:** Mediasklerose ohne PAVK

Farbkodierte Duplexsonographie einer Arteria tibialis anterior rechts im distalen Abschnitt im Längsschnitt

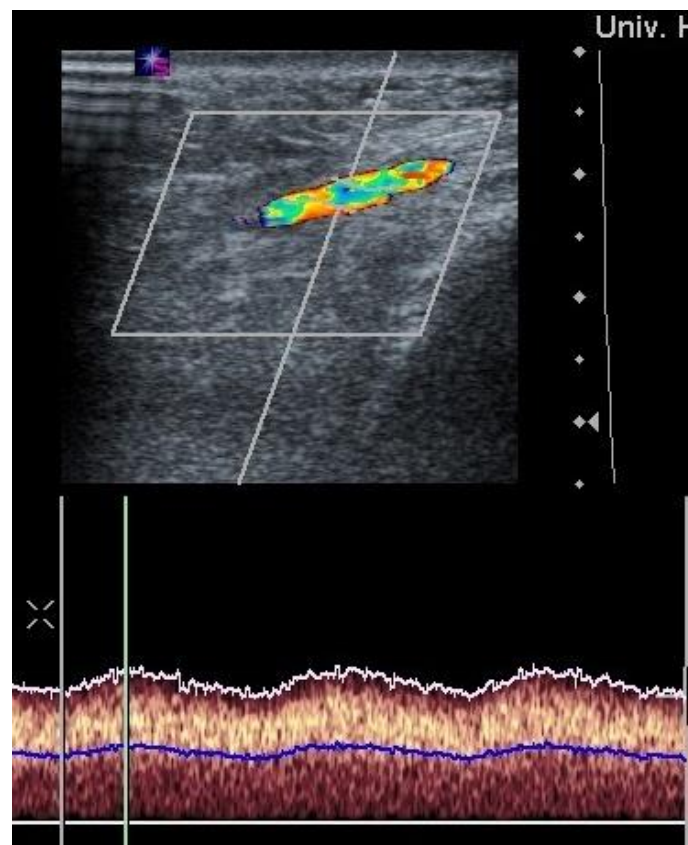
Oben (1): langstreckige echoreiche Verbreiterung des Grenzzonenreflexes, Schallauslöschungsphänomene, Spiegelartefakte

Unten (2): triphasisches Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum und Messparameter

Quelle: Arbeitsbereich Angiologie, UKH: A.-K. Tolke

### PAVK-Patienten

Das Vorliegen einer chronischen stabilen PAVK wurde definiert anhand eines ABI von  $\leq 0,9$ . Duplexsonographisch war das Vorliegen von monophasischen oder noch biphasischen Geschwindigkeits-Zeit-Spektren, mit jedoch deutlicher Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente der ATA bzw. ATP erforderlich (Abb. 9). Entsprechend Anamnese, klinischer Symptomatik und angiologischer Untersuchung wurden die Patienten einem Stadium nach Fontaine zugeordnet. Alle Patienten mit Verdacht auf PAVK erhielten eine komplette farbduplexsonographische Diagnostik der Becken-Beinarterien. Somit ließ sich auch das asymptomatische Stadium I der PAVK gut abgrenzen. PAVK-Patienten, die zusätzlich an Diabetes mellitus erkrankt waren, aber keine Mediasklerose aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

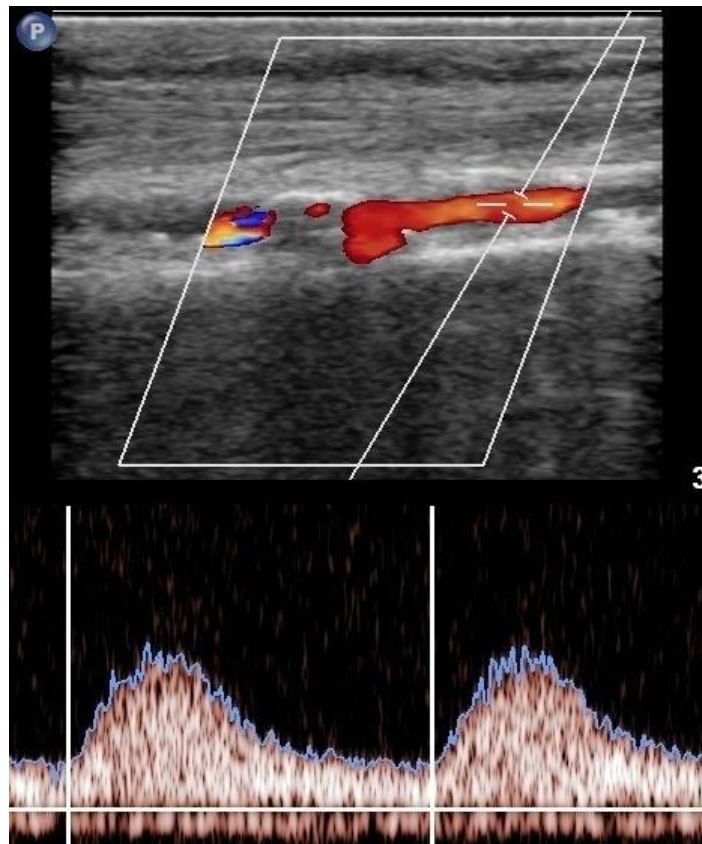


**Abbildung 9:** PAVK ohne Mediasklerose  
Farbkodierte Duplexsonographie einer distalen A. tibialis posterior im Längsschnitt  
oben: Keine Zeichen einer Mediasklerose  
unten: Monophasisches Geschwindigkeit-Zeit-Spektrum  
Quelle: Arbeitsbereich Angiologie, UKH: A.-K. Tolke



### *PAVK-Patienten mit Mediasklerose*

Patienten mit PAVK und Mediasklerose hatten definitionsgemäß einen ABI  $\geq 1,3$ , Zeichen der Mediasklerose im sonographischen B-Bild und klinische Symptome gemäß der Einteilung in PAVK-Schweregrade nach Fontaine. Duplexsonographisch war das Vorliegen von monophasischen oder biphasischen Geschwindigkeits-Zeit-Spektren, jedoch mit deutlicher Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente der ATA bzw. ATP erforderlich (Abb. 10). Auch bei diesen Patienten erfolgte eine komplette farbduplexsonographische Diagnostik der Becken-Beinartertien, so dass eine asymptotische PAVK ebenfalls gut diagnostiziert werden konnte.



**Abbildung 10:** PAVK und Mediasklerose

Farbkodierte Duplexsonographie einer distalen A. tibialis anterior

oben: schallkopfnah und schallkopffern verbreiteter Grenzzonenreflex hoher Echogenität, Schallschatten und Signalauslöschungsphänomene als Zeichen der Mediasklerose, hier zudem atherosklerotische Gefäßlumeneinengung (Stenose) der A. tibialis anterior

unten: monophasisches Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum

Quelle: Arbeitsbereich Angiologie, UKH: A.-K. Tolke

### 3.2.3 Gruppenzuordnung

In der klinischen Studie wurden die Studienteilnehmer in sechs unterschiedliche Gruppen nach Alter beziehungsweise nach Erkrankungsstatus eingeteilt (Tab. 3). Tabelle 4 zeigt die Fallzahl in den einzelnen Gruppen sowie die Gesamtheit der in die Auswertung einbezogenen Messwerte.

**Tabelle 3:** Gruppenzuordnung der Studienteilnehmer

Gruppe	Untergliederung	Gruppencharakteristika
1	Keine	Gefäßgesunde zwischen 20. und 35. Lebensjahr
2	Keine	Gefäßgesunde zwischen 36. und 60. Lebensjahr
3	Keine	Gefäßgesunde > 60. Lebensjahr
4	4.1	PAVK-Patienten im Stadium I n. Font.
	4.2	PAVK -Patienten im Stadium IIa n. Font.
	4.3	PAVK -Patienten im Stadium $\geq$ IIb n. Font.
5	Keine	Probanden mit Mediasklerose (MM)
6	6.1	PAVK -Patienten im Stadium I n. Font. mit MM
	6.2	PAVK -Patienten im Stadium IIa n. Font. mit MM
	6.3	PAVK -Patienten im Stadium $\geq$ IIb n. Font. mit MM

MM: Mönckebergsche Mediasklerose; n. Font.: nach Fontaine; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit;

**Tabelle 4:** Fallzahlen der einzelnen Gruppen und Anzahl der erhobenen Messwerte

Gruppe	Fallzahl	N für ABI	N für AT AB	N für AT ATA	N für AT ATP	
1	21	38	29	28	37	
2	17	10	22	17	27	
3	54	44	79	67	97	
4	4.1	23	24	28	34	26
	4.2	23	34	34	21	27
	4.3	16	22	25	13	20
5	33	28	51	42	55	
6	6.1	24	20	32	25	27
	6.2	18	12	23	21	22
	6.3	9	10	13	9	7
<b>Insgesamt</b>	<b>238</b>	<b>242</b>	<b>336</b>	<b>277</b>	<b>345</b>	

AB: Arteria brachialis; ABI: Ankle-Brachial-Index; AT: systolische Akzelerationszeit; ATA: Arteria tibialis anterior; ATP: Arteria tibialis posterior; N: Anzahl

#### *Gefäßgesunde (Gruppen 1-3)*

Die Gruppen 1 - 3 repräsentieren die gefäßgesunden Studienteilnehmer, aufgeteilt nach Altersklassen: Gruppe 1 erfasste die 20- bis 35-Jährigen, Gruppe 2 die 36- bis 60- Jährigen und Gruppe 3 alle über 60-jährigen Probanden.

#### *PAVK-Patienten ohne Mediasklerose (Gruppe 4)*

Gruppe 4 setzte sich aus PAVK-Patienten mit einem  $ABI \leq 0,9$  aller Altersklassen zusammen, deren B-Bild-sonographischer Befund eine Mediasklerose ausschloss. Zur Überprüfung der Quantität der erhobenen Daten erfolgte eine Untergliederung der Gruppe 4 in die einzelnen PAVK-Stadien nach klinischen Kriterien: Gruppe 4.1 repräsentierte Patienten im PAVK-Stadium I nach Fontaine, 4.2 jene im PAVK-Stadium IIa nach Fontaine und die Patienten in Gruppe 4.3 wiesen ein PAVK Stadium von mindestens IIb und höher nach Fontaine auf.

#### *Probanden mit Mediasklerose ohne PAVK (Gruppe 5)*

Gruppe 5 bestand aus Probanden mit  $ABI > 1,3$ , triphasischen Geschwindigkeits-Zeit-Spektren und B-Bild-sonographisch erfüllten Kriterien einer Mediasklerose.

#### *PAVK-Patienten mit Mediasklerose (Gruppe 6)*

In Gruppe 6 wurden alle Patienten einbezogen, die eine Mediasklerose aufwiesen, deren  $ABI > 1,3$  lag und die an PAVK erkrankt waren. Zudem erfolgte eine Untergliederung von 6.1 bis 6.3, entsprechend den Fontaine-Stadien I, IIa und  $\geq$  IIb (Tab.3).

### **3.2.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Alle Studienteilnehmer, die einer Gruppe der oben Genannten zugeordnet werden konnten, bei denen eine ABI-Messung sowie eine Untersuchung mittels farbkodierter Duplex-Sonografie (FKDS) möglich war und die nach Aufklärung zu der Untersuchung bereit waren, wurden in die Studie einbezogen. Nicht eingeschlossen werden konnten Probanden bzw. Patienten bei denen Wunden, Ödeme oder generell Schmerzen im Messbereich vorlagen, die das Anlegen der Manschette oder das Platzieren der Sonde unmöglich machten. PAVK-Patienten, die zusätzlich an Diabetes mellitus erkrankt waren, aber keine Mediasklerose aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Außerdem wurden zur Vermeidung einer Beeinflussung der systolischen Akzelerationszeit Studienteilnehmer mit einer der folgenden Besonderheiten nicht in die Studie eingeschlossen: akuter arterieller Verschluss, Raynaud-Phänomen, Phlebödem, Lymphödem, Aortenklappenstenose, Z.n. perkutaner transluminärer Angioplastie (PTA) der A. subclavia beziehungsweise der A. axillaris, Stenose der A. subclavia, Seitendifferenz der systolischen

Blutdruckmessung an der A. brachialis von mehr als 15 mmHg sowie eine dilatative Arteriopathie. Ein Zustand nach bilateraler Mastektomie, wodurch die Druckmessung der Arteria brachialis nicht hätte durchgeführt werden können, führte ebenfalls zum Ausschluss.

### 3.2.5 Untersuchungsprocedere

#### *Messung des ABI mittels CW-Doppler*

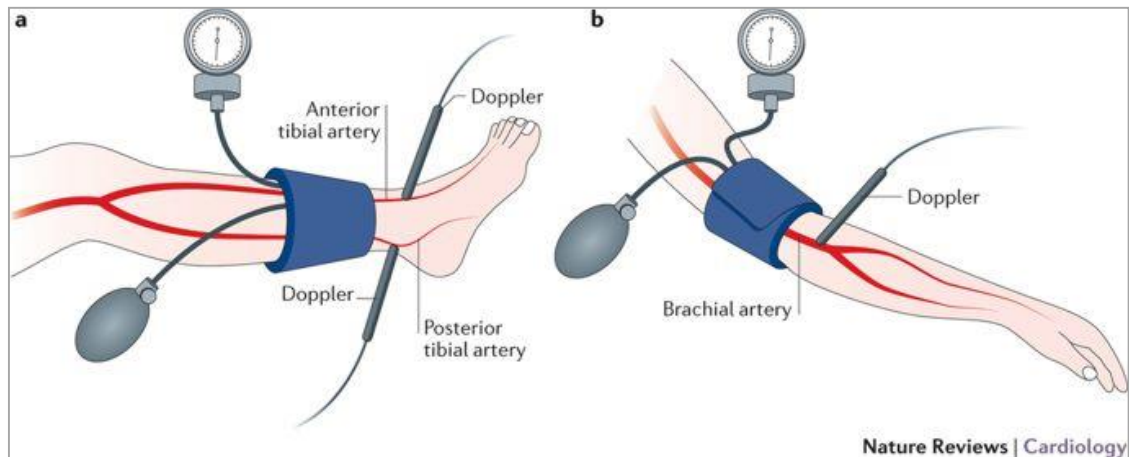
Bei allen Studienteilnehmern erfolgte die ABI-Messung mittels manuell aufpumpbarer Druckmanschette und eines der im Arbeitsbereich Angiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) verfügbaren CW-Doppler-Geräte „Multi-Dopplex huntleigh DIAGNOSTICS“ und „Bidop ES-100V3“. Nach einer 10-minütigen Ruhephase, die der Studienteilnehmer in liegender Position mit ausgestreckten Extremitäten verbrachte, wurden mithilfe einer Stiftsonde die Pulskurven der Knöchelarterien abgeleitet (Abb. 11).



**Abbildung 11:** Ableitung des CW-Doppler-Signals an der A. tibialis posterior rechts mittels Stiftsonde (8 MHz) eines Taschen-Dopplers (Multi-Dopplex huntleigh DIAGNOSTICS)  
Quelle: Lehrmaterial Arbeitsbereich Angiologie am Universitätsklinikum Halle (S.)

Für die A. tibialis posterior (ATP) erfolgte die Ableitung der Pulskurve distal an der Rückseite des Malleolus medialis. Die Pulskurve der A. tibialis anterior (ATA) wurde ebenfalls distal und anterior im Übergangsbereich von Unterschenkel und Fußrücken gemessen (Abb. 12a). Die Sonde wurde nach Auftragen von Ultraschallgel in einem Winkel von 45° auf die Haut gesetzt. Die richtige Sondenposition war erreicht, wenn ein deutliches akustisches und im Falle des „Bidop ES-100V3“ visuelles Signal in Form einer Pulskurve auf dem Monitor abzuleiten war. Proximal der Sondenposition wurde eine Druckmanschette an der Extremität angelegt und aufgeblasen, bis das akustische bzw. visuelle Signal des CW-Dopplers verschwand.

Langsam wurde dann bis zum Wiederkehren des akustischen Signals der Manschettendruck gesenkt und genau zu diesem Zeitpunkt der Druckwert der Manschette abgelesen und notiert. Zur Ableitung der Pulskurve der A. brachialis wurde die CW-Doppler-Sonde im Bereich der medialen Ellenbeuge positioniert (Abb. 12b).



**Abbildung 12:** Positionierung von Blutdruckmanschette und CW-Dopplersonde zur systolischen Druckmessung an der A. tibialis anterior und posterior (a) beziehungsweise an der A. brachialis (b)

Quelle: (Fowkes et al. 2017)

Die Druckmessung an der A. brachialis erfolgte analog zur Druckmessung an den Knöchelarterien. Der ABI ergab sich pro Knöchelarterie aus dem Quotienten von Knöchelarteriendruck und dem höchstem an der rechten und linken A. brachialis gemessenen Druckwert.

#### *Messung der systolischen Akzelerationszeit im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum*

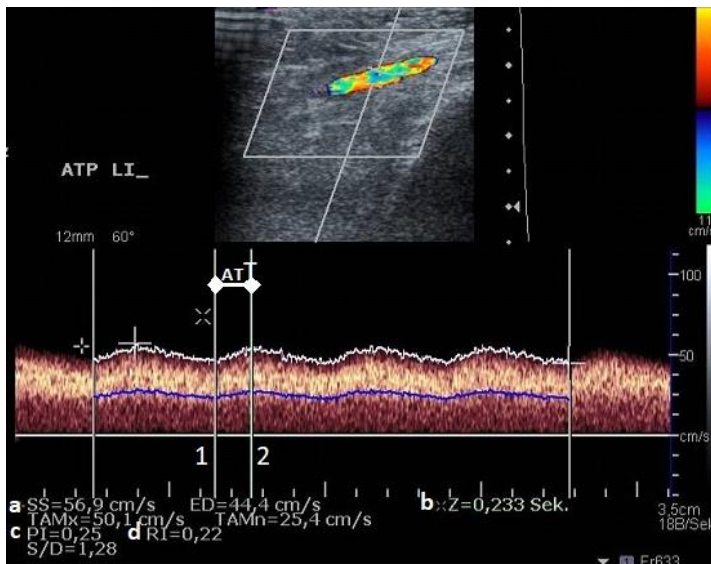
Im distalen Extremitätenbereich wurde am Ort der Sondenposition für die ABI-Messung nachfolgend bei allen Studienteilnehmern eine farbkodierte Duplexsonografie durchgeführt und Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der Knöchelarterien sowie der Armarterie abgeleitet. Dies erfolgte an den, im Arbeitsbereich Angiologie am Universitätsklinikum Halle (Saale) verfügbaren, Ultraschallgeräten Siemens Antares und Philips IU22.

Die Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der Knöchelarterien A. tibialis anterior und posterior wurden distal kurz vor dem Übergang in die A. dorsalis pedis (ATA) bzw. im Bereich des medialen Malleolus (ATP) abgeleitet. Die AT-Messung der A. brachialis erfolgte 3 cm proximal der Armbeuge (Abb. 13). Im B-Bild wurde nach Anzeichen der Mediasklerose gesucht und das Vorhandensein protokolliert. Im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum wurde manuell die systolische Akzelerationszeit aller Arterien gemessen und notiert (Abb. 14).



**Abbildung 13:** Farbkodierte Duplexsonographie - Messorte und Schallkopfpositionen für die Ableitung der Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der Arteria tibialis anterior (1), Arteria tibialis posterior (2) und Arteria brachialis (3).

Quelle: S. Tolke



**Abbildung 14:** Messung der systolischen Akzelerationszeit (AT) im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum der Arteria tibialis posterior (ATP) links (Li) bei einem Patienten mit PAVK Stadium IV nach Fontaine. Cursor 1 wird an den Beginn der Systole gesetzt, Cursor 2 an das Maximum der Kurve; abzulesen sind:

- a die maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) 0,57 m/s;
- b die systolische Akzelerationszeit (AT): 233 ms;
- c der Pulsatilitäts-Index (PI): 0,25 und
- d der Resistance-Index (RI): 0,22

Quelle: Arbeitsbereich Angiologie, UKH: A.-K. Tolke

Es wurden die systolischen Akzelerationszeiten der A. brachialis, A. tibialis posterior und A. tibialis anterior der rechten und der linken Extremität gemessen. Die beiden Werte der jeweiligen Körperseite wurden in der statistischen Auswertung getrennt betrachtet. So konnte beispielsweise das rechte Bein eines Studienteilnehmers gesund sein, das linke Bein jedoch eine PAVK aufweisen. Somit würden die Daten des rechten Beines in Gruppe 1 kategorisiert werden, während die gemessenen Werte des linken Beines Gruppe 4 zuzuordnen wären.

### **3.2.6 Datenerfassung und statistische Auswertung**

Parallel zur Datenerhebung wurden die Befunde in ein Protokoll niedergeschrieben. Sämtliche Werte wurden in Passwort-geschützten Excel-Tabellen übertragen. Die Speicherung der Patienten-bezogenen Daten erfolgte mit Hilfe einer vierstelligen Identifikationsnummer, die sich aus den Anfangsbuchstaben des Vor- und Nachnamens sowie dem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung zusammensetzten.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm „IBM SPSS Statistics 24“ durchgeführt. Die Mittelwerte der systolischen Akzelerationszeit der Knöchelarterien und der A. brachialis wurden mittels deskriptiver Statistik erhoben, tabellarisch aufgeführt und im Text zusammen mit der Standardabweichung in Millisekunden angegeben. Signifikanzen wurden mithilfe von einfaktoriellen-Varianzanalysen geprüft. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert > 0,05 angenommen. Bei mehr als zwei zu vergleichenden Variablen erfolgte eine Überprüfung der Varianzhomogenität mittels Levene-Test.

Bei Varianzhomogenität wurde der Bonferroni Posthoc-Test gewählt, bei Ungleichheit der Posthoc-Test „Games-Howell“ beziehungsweise der Posthoc-Test „Tukey-HSD“ verwendet. Signifikante Unterschiede der AT zwischen den einzelnen PAVK-Stadien wurden untersucht, indem jeweils das höhere PAVK-Stadium nach Fontaine mit dem Stadium darunter verglichen wurde. Beispielsweise war für das PAVK-Stadium IIa n. Font. das PAVK-Stadium I n. Font. die Vergleichsgruppe. Für das PAVK-Stad. I n. Font. bildeten die Gefäßgesunden die Vergleichsgruppe. Bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose bildeten Studienteilnehmer mit Mediasklerose die Vergleichsgruppe für das PAVK-Stadium I nach Fontaine. Analog dazu erfolgten Signifikanztestungen zwischen den einzelnen Gruppen für die AT-Differenz.

Korrelationen wurden mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet und dargestellt.

In einer ROC-Kurven-Analyse (ROC: receiver operating characteristic curve, deutsche Übersetzung: Grenzwertoptimierungskurve) der AT der A. tibialis anterior und A. tibialis posterior ergaben sich „Area under curve“-Werte (AUC), die eine Aussage über die

Diskriminierungsfähigkeit der AT bezüglich des Vorhandenseins einer PAVK erlaubten. Anhand der ROC-Kurven konnten mithilfe des Statistik-Programms „IBM SPSS Statistics 24“ außerdem Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte für die AT ermittelt und tabellarisch protokolliert werden. In der ROC-Kurve entspricht die am weitesten oben und links im Sensitivitäts-Spezifitäts-Diagramm aufgeführte mittlere systolische Akzelerationzeit dem Wert mit der besten Sensitivität und Spezifität. Mithilfe des Youden-Indexes konnten die so erhobenen AT-Werte mit der besten Sensitivität und Spezifität ergänzend verglichen und Grenzwerte der AT für die einzelnen Stadien festgelegt werden. Dazu wurden Sensitivität und Spezifität addiert und von der Summe die Zahl eins subtrahiert. Je höher das Ergebnis, desto besser ist die Trennung zweier Gruppen durch den geprüften Grenzwert (Youden 1950). Da bei der ROC-Kurven-Analyse nur Patienten in der Berechnung berücksichtigt werden konnten, bei denen sowohl für die ATA als auch für die ATP Werte vorlagen, was nicht bei jedem Studienteilnehmer der Fall war, wurden zusätzlich unter Gebrauch der aus den ROC-Kurven ermittelten AT-Grenzwerte Kreuztabellen erstellt und erneut Sensitivitäts- und Spezifitätswerte unter Berücksichtigung aller erhobenen AT-Werte berechnet. Zusätzlich war anhand der Kreuztabellen eine Berechnung der positiv- sowie negativ-prädiktiven Werte möglich.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen am Herz-Kreislauf-Modell

Die Untersuchungen am Herz-Kreislauf-Modell ergaben, dass die systolische Akzelerationszeit durch die simulierte Versteifung der „Gefäßwand“ unbeeinflusst bleibt. In Tabelle 5 sind die Mittelwerte der gemessenen systolischen Akzelerationszeiten für die verschiedenen Metallplattenabstände, die ein inverses Maß für die Gefäßsteifigkeit darstellen, aufgeführt. Die gemessenen Absolutwerte der systolischen Akzelerationszeit von etwa 300 ms bei unterschiedlichen Einstellungen der Gefäßwandelastizität im Modell entsprechen nicht den AT-Werten peripherer Arterien des menschlichen Körpers, die bei circa 80 ms liegen. Bei geringstem Metallplattenabstand ( $d = 0$  mm), was im Modell dem klinischen Erscheinungsbild einer Mediasklerose am nächsten kommt, ergab sich ein Mittelwert der AT von  $293 \pm 12$  ms. Auffällig ist, dass die Einstellung mit größtmöglicher Öffnung der Metallplatten ( $d = 15$  mm) und damit maximaler Gefäßwandelastizität höhere AT-Mittelwerte aufwies, als die anderen Einstellungen mit niedrigeren Metallplattenabständen. So wurde bei simuliertem sehr elastischen Gefäß ( $d = 15$  mm) eine AT von  $312 \pm 35$  ms gemessen, während sich bei geringeren Plattenabständen vergleichbare AT-Mittelwerte zwischen 287 ms und 293 ms ergaben (Tab. 5).

**Tabelle 5:** systolische Akzelerationszeit am simulierten Gefäß bei verschiedenen Metallplattenabständen, gemessen im Herz-Kreislauf-Modell (technische Apparatur) des Julius-Bernstein-Instituts für Physiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<b>Abstand der Metallplatten des simulierten Gefäßes (inverses Maß der Gefäßsteifigkeit) in mm</b>	<b>Anzahl der ausgewerteten Pumpzyklen (N)</b>	<b>Mittelwert der AT in ms</b>	<b>Standardabweichung der AT in ms</b>
<b>15 mm (maximal elastisch)</b>	1999	312	35
<b>10 mm</b>	2068	287	28
<b>5 mm</b>	2198	289	22
<b>0 mm (maximal versteift)</b>	2108	293	12

AT: systolische Akzelerationszeit; mm: Millimeter; ms: Millisekunden; N: Anzahl

Da eine derartige Elastizität in menschlichen Arterien wahrscheinlich nicht physiologisch ist, kann diese Einstellung in unserer Betrachtung aber vernachlässigt werden. Die Ergebnisse der Metallplattenabstände von 0 bis 10 mm lassen vermuten, dass die Versteifung des Gefäßes die Akzelerationszeit des Flusses nur marginal beeinflusst, da sich die Mittelwerte um höchstens 2 - 3% des Messwerts bei Versteifung veränderten. Bei Vergleich der mittels Sensor abgeleiteten Flusskurven für die Messungen der AT wurde deutlich, dass die simulierte Versteifung der Gefäße

nur einen Einfluss auf die Nachschwankungen innerhalb des Flussprofils hat, nicht jedoch auf die Anstiegszeit der Fließgeschwindigkeit bis zum Maximum.

## 4.2 Ergebnisse der klinischen Studie

### 4.2.1 Charakterisierung des Patientengutes

Das Durchschnittsalter der insgesamt 238 Studienteilnehmer betrug  $66,5 \pm 16,5$  Jahre. Die Studie umfasste 147 Männer und 91 Frauen. 92 der 238 Studienteilnehmer waren gefäßgesund und 62 an einer PAVK erkrankt. 33 Probanden erfüllten die Kriterien einer vorliegenden Mediasklerose und bei 51 PAVK-Erkrankten war zusätzlich eine Mediasklerose nachweisbar.

### 4.2.2 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei Gefäßgesunden

Bei gefäßgesunden Probanden betrug der Mittelwert der AT für die ATA (N = 112)  $80,5 \pm 10$  ms. Der Mittelwert der AT für die ATP (N = 161) lag bei  $82 \pm 11$  ms. Der Unterschied der mittleren AT-Werte zwischen ATA und ATP war nicht signifikant ( $p = 0,15$ ).

In Tabelle 6 sind die Mittelwerte der gemessenen AT für die ATP und die ATA in Abhängigkeit vom Alter aufgeführt. Für die AT der ATA zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,357$ ), es war jedoch eine schwache Signifikanz bezüglich des Alters für die AT der ATP ( $p = 0,043$ ) festzustellen (Tab. 6). Die signifikante Abweichung zeigte sich lediglich zwischen den AT-Mittelwerten der Altersklasse < 35 Jahre und > 60 Jahre ( $p = 0,037$ ). Unter 35-Jährige hatten demnach mit mittleren AT-Werten von  $86 \pm 10$  ms im Vergleich zu Gefäßgesunden über dem 35. Lebensjahr geringgradig höhere mittlere AT-Werte. Die mittleren AT-Werte der einzelnen Altersgruppen sind in Abbildung 14 vergleichend mit den AT-Mittelwerten der PAVK-Patienten dargestellt.

**Tabelle 6:** Systolische Akzelerationszeiten von A. tibialis anterior und A. tibialis posterior bei Gefäßgesunden in Abhängigkeit vom Alter (Signifikanztestung mit einfaktorieller Varianzanalyse und Post-hoc-Test Bonferroni)

		N	Mittelwert in ms	Std.- Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		P-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
ATA	AT Gesunde < 35. LJ	27	82,07	9,55	78,30	85,85	0,357
	Gesunde 35. – 60. LJ	25	78,08	10,26	73,85	82,31	
	Gesunde > 60. LJ	60	80,72	10,43	78,02	83,41	
	Gesamt	112	80,46	10,19	78,55	82,36	
ATP	AT Gesunde < 35. LJ	36	86,19	10,22	82,74	89,65	0,043
	Gesunde 35. – 60. LJ	40	82,30	11,38	78,66	85,94	
	Gesunde > 60 J.	85	80,74	10,81	78,41	83,07	
	Gesamt	161	82,35	10,98	80,64	84,06	

AT: systolische Akzelerationszeit; ATA: Arteria tibialis anterior, ATP: Arteria tibialis posterior; LJ: Lebensjahr; N: Anzahl; Std.: Standard

Bei Vergleich der mittleren AT-Werte der Knöchelarterien von männlichen und weiblichen Probanden konnte keine Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden. Die Mittelwerte unterschieden sich bei einem p-Wert von 0,917 (AT ATA) beziehungsweise 0,575 (AT ATP) nicht signifikant (Tab. 7).

**Tabelle 7:** Systolische Akzelerationszeiten von A. tibialis anterior und A. tibialis posterior bei Gefäßgesunden in Abhängigkeit vom Geschlecht (Signifikanztestung mit einfaktorierter Varianzanalyse)

		N	Mittelwert in ms	Std.- Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
AT ATA	männlich	60	80,55	11,01	77,71	83,39	0,917
	weiblich	52	80,35	9,27	77,76	82,93	
	Gesamt	112	80,46	10,19	78,55	82,36	
AT ATP	männlich	86	82,80	10,73	80,50	85,10	0,575
	weiblich	75	81,83	11,30	79,23	84,43	
	Gesamt	161	82,35	10,98	80,64	84,06	

AT: systolische Akzelerationszeit; ATA: Arteria tibialis anterior, ATP: Arteria tibialis posterior; J: Jahre; N: Anzahl; Std.: Standard

#### 4.2.3 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei Probanden mit Mediasklerose

Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte der syst. Akzelerationszeit für die Knöchelarterien Gefäßgesunder und von Studienteilnehmern mit Mediasklerose sowie die p-Werte für den Vergleich der beiden Gruppen. Der Mittelwert der AT ATA betrug bei Gefäßgesunden  $80,5 \pm 10$  ms und bei Studienteilnehmern mit Mediasklerose  $84 \pm 15$  ms. Für die AT ATP ergab sich für Gefäßgesunde ein Mittelwert von  $82 \pm 11,0$  ms und im Vergleich dazu ein Mittelwert der AT ATP von  $84 \pm 14$  ms bei Studienteilnehmern mit MM. Zwischen den mittleren AT-Werten der Knöchelarterien bei Studienteilnehmern mit und ohne MM war bei einem p-Wert von 0,122 für die ATA beziehungsweise 0,348 für die ATP kein signifikanter Unterschied nachweisbar (Tab. 8).

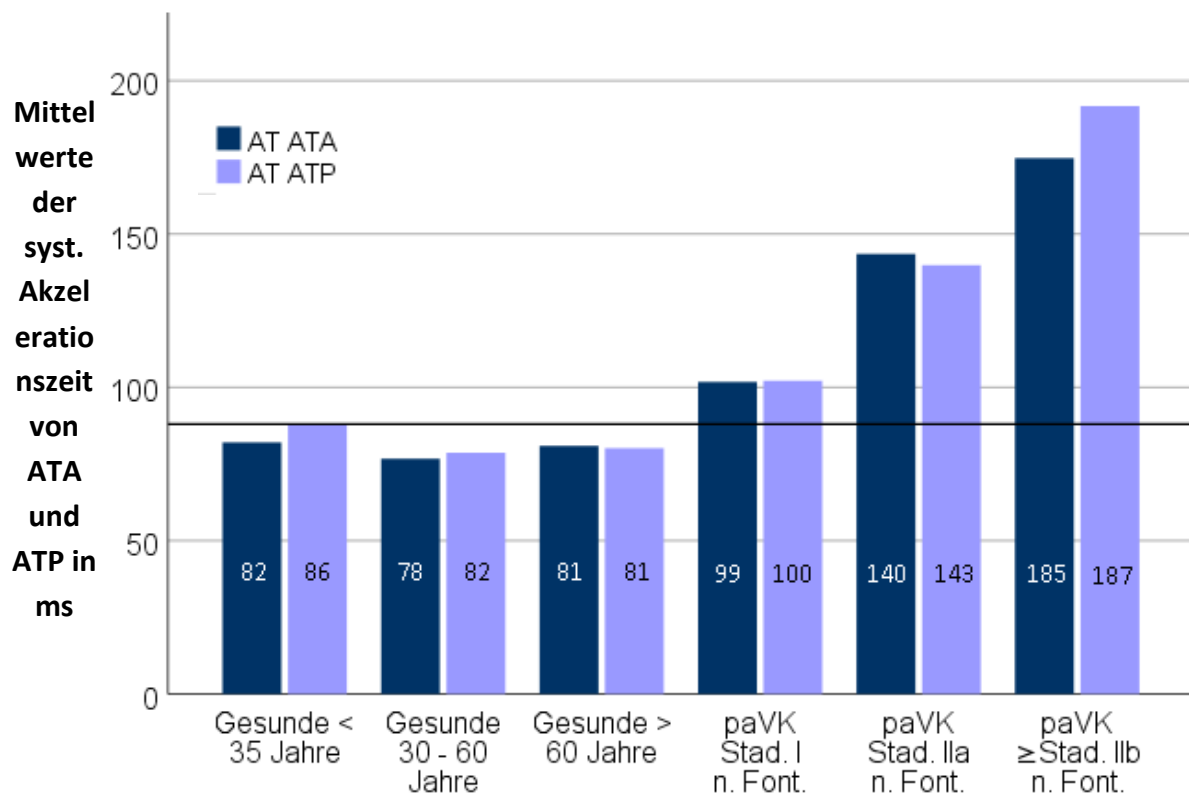
**Tabelle 8:** Vergleich der systolische Akzelerationszeiten von A. tibialis anterior und A. tibialis zwischen Gefäßgesunden und Studienteilnehmern mit Mediasklerose (Signifikanztestung mittels einfaktorierter Varianzanalyse)

		N	Mittelwert in ms	Std.- Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
AT ATA	ohne MM	112	80,46	10,19	78,55	82,36	0,122
	mit Mediasklerose	42	83,74	14,92	79,09	88,39	
AT ATP	ohne MM	161	82,35	10,98	80,64	84,06	0,348
	mit Mediasklerose	55	84,09	14,21	80,25	87,93	

AT: systolische Akzelerationszeit; ATA: Arteria tibialis anterior, ATP: Arteria tibialis posterior; MM: Mediasklerose; N: Anzahl; Std.: Standard

#### 4.2.4 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei PAVK-Patienten

Wie anhand von Abbildung 14 deutlich wird, nimmt die systolische Akzelerationszeit mit dem Schweregrad der PAVK sowohl bei der ATA (dunkelblau) als auch bei der ATP (hellblau) zu. PAVK-Patienten im Stadium I n. Font. wiesen eine mittlere AT von  $99 \pm 22$  ms (ATA) beziehungsweise  $100 \pm 21$  ms (ATP) und damit eine circa 20 ms längere syst. Akzelerationszeit als Gefäßgesunde auf (Abb. 15). Bei PAVK-Patienten im Stadium IIa n. Font. zeigten sich mittlere syst. Akzelerationszeiten von etwa 140 ms und bei Patienten mit höheren PAVK-Stadien AT-Mittelwerte von circa 186 ms. Der Unterschied der mittleren AT-Werte der Knöchelarterien zwischen Gefäßgesunden und PAVK-Patienten war für alle PAVK-Stadien signifikant ( $p < 0,05$ ). Auch die AT-Mittelwerte der einzelnen PAVK-Stadien untereinander unterschieden sich signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 15:** Mittelwerte der syst. Akzelerationszeit (in ms) von ATA (dunkelblau) und ATP (hellblau) bei Gefäßgesunden verschiedener Altersklassen und vergleichend bei PAVK-Patienten in verschiedenen Stadien. Die Bezugslinie verdeutlicht den höchsten Mittelwert der AT bei Gefäßgesunden (86 ms). Die Mittelwerte sind für alle Stadien zudem in den Balken jeweils für ATA und ATP als Zahl in ms angegeben.

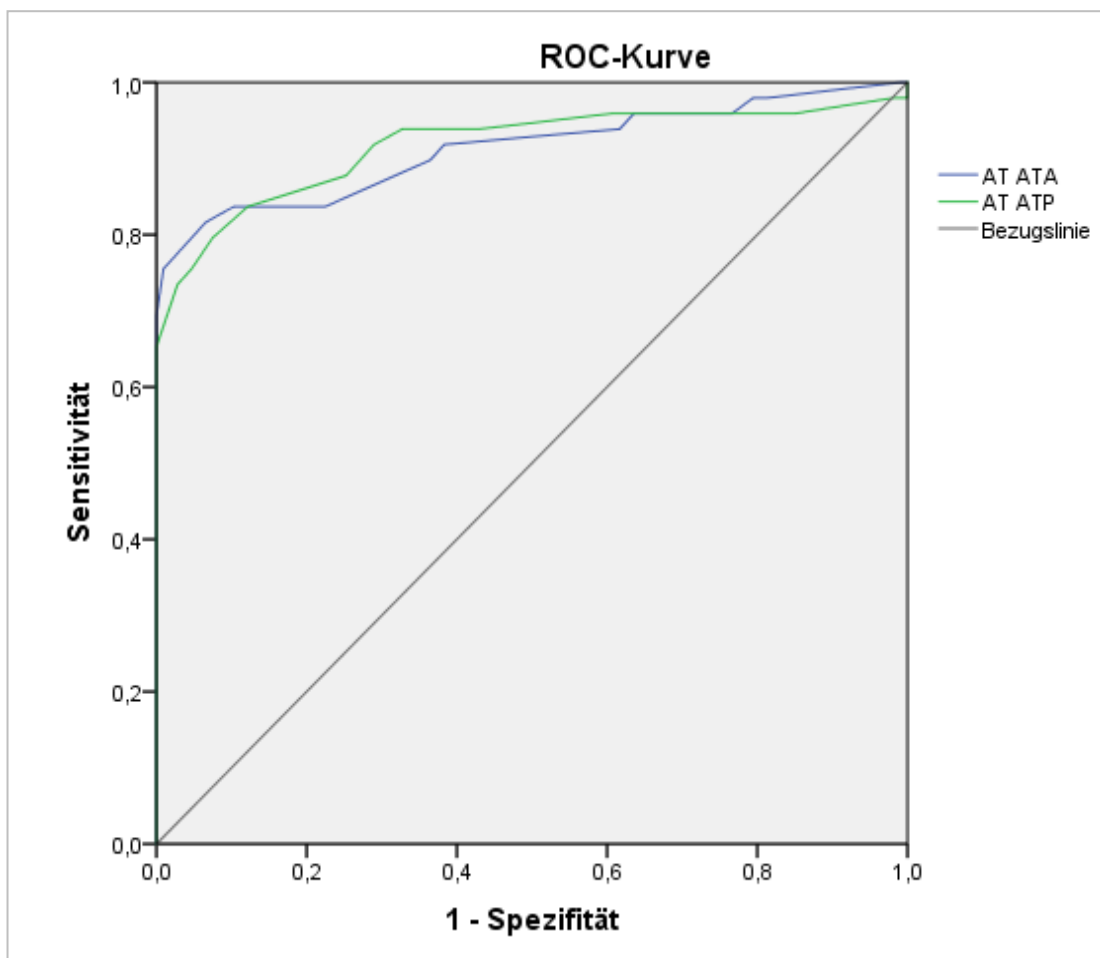
Die Mittelwerte der syst. Akzelerationszeiten der Knöchelarterien im Stadium I nach Fontaine unterschieden sich signifikant von den Mittelwerten der syst. Akzelerationszeiten bei Gefäßgesunden. Die schwarze Bezugslinie in Abb. 15 verläuft durch den höchsten Mittelwert der AT-Werte bei Gefäßgesunden, welcher 86 ms beträgt. Bei PAVK-Patienten lagen die AT-Mittelwerte

jedes Fontaine-Stadiums oberhalb dieses Wertes. Die systolischen Akzelerationszeiten sind in jedem PAVK-Stadium signifikant höher als bei Gefäßgesunden ( $p < 0,05$ ; Signifikanztestung mit einfaktorieller Varianzanalyse, Post-Hoc-Test: Games-Howell).

#### 4.2.5 Sensitivität und Spezifität der systolischen Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei PAVK-Patienten

*Qualitative Aussagekraft der AT: AT-Werte Gefäßgesunder im Vergleich zu Patienten mit PAVK*

Für die ROC-Kurve in Abbildung 16 sind die AT-Werte von Gefäßgesunden ( $N = 107$ ) gepaart mit den AT-Werten von PAVK-Patienten ( $N = 49$ ) zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der AT von A. tibialis anterior ( $N = 68$ ) und A. tibialis posterior ( $N = 73$ ) herangezogen worden. Es ergaben sich Area-under-curve-Werte von 0,91 für die AT der ATA und 0,92 für die AT der ATP. Aus den Koordinaten der Kurve in Abbildung 16 sind Grenzwerte der syst. Akzelerationszeiten der beiden Knöchelarterien und dazugehörige Sensitivitäts- und Spezifitätswerte ablesbar.



**Abbildung 16:** ROC-Kurven für Sensitivität und Spezifität der AT der A. tibialis anterior und A. tibialis posterior bei PAVK-Patienten; die Bezugslinie stellt einen Fall dar, der weder Sensitivität noch Spezifität hat

Bei einem Grenzwert zum Pathologischen von 95 ms ergaben sich für die ATA eine Sensitivität von 77% sowie Spezifität von 90% (Youden-Index: 0,67). Für die ATP berechnete sich eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 87% (Youden-Index: 0,72) bei demselben Grenzwert von 95 ms (Abb. 16).

Anhand erstellter Kreuztabellen für die AT der Knöchelarterien ATA und ATP ließen sich die erhobenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte überprüfen und zusätzlich prädiktive Werte erheben. Als Grenzwert wurde der ermittelte AT-Wert 95ms gewählt, wobei eine  $AT \geq 95$  ms als „krank“ und eine  $AT < 95$  ms als „gesund“ eingestuft wurde. Es wurden die AT-Werte aller Gefäßgesunder und aller PAVK-Patienten betrachtet (N ATA = 180, N ATP = 234). Es ergaben sich ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 83% und ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 86% für die ATA. Der PPV der ATP lag bei 75% und der NPV bei 93%. Die in der ROC-Kurvenanalyse ermittelten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte wurden in der Kreuztabelle bestätigt.

*Quantitative Aussagekraft der AT: Vergleich der AT-Werte in den einzelnen PAVK-Stadien*

Zur Ermittlung der quantitativen Aussagekraft der syst. Akzelerationszeit wurden ROC-Kurven für die einzelnen PAVK Stadien erstellt. Es wurde jeweils eine ROC-Kurve für ein Stadium zusammen mit dem jeweils darunterliegenden Stadium als Kontrollgruppe gebildet. Für das Stad. I n. Font. bildeten die gefäßgesunden Studienteilnehmer, die keine Mediasklerose aufwiesen, die Vergleichsgruppe. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse dieser ROC-Kurven-Analyse zusammengefasst. Ab einer AT von 125 ms der ATA bzw. ATP konnte man von einem PAVK-Stadium IIa mit einer Sensitivität von 73% (bzw. 87%) und einer Spezifität von 86% (bzw. 91%) ausgehen. Ein Stadium IIb oder höher war ab einer AT der ATP von 150 ms mit einer Sens. und Spez. von 92% bzw. 81% zu erwarten. Bei der AT der ATA waren höhere Akzelerationszeiten von etwa 170 ms nötig, um ein Stad. IIb oder höher anzuzeigen. Die Sensitivität und Spezifität lagen für die AT der ATA in diesem Stadium bei 67% bzw. 81% (Tab. 9).

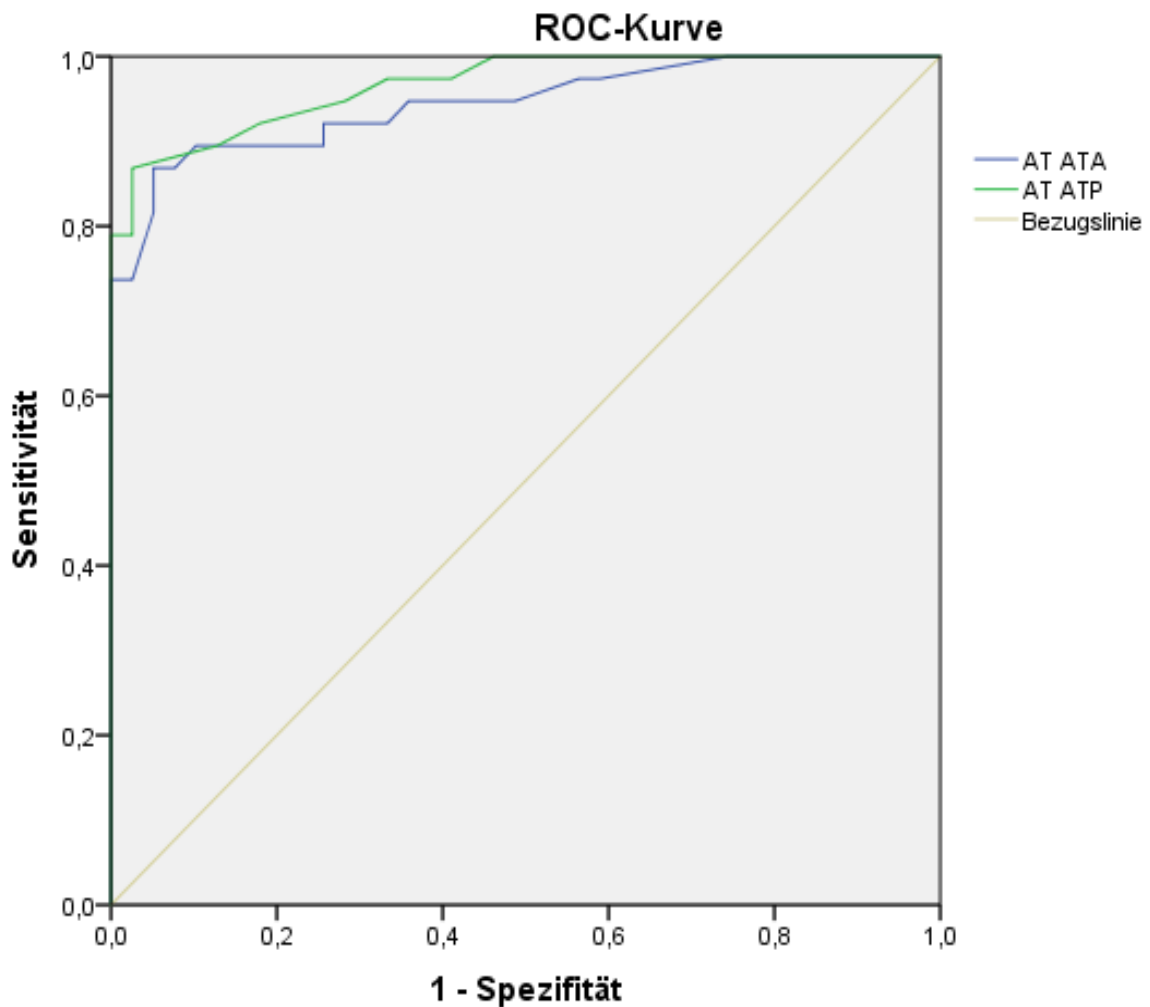
**Tabelle 9:** Grenzwerte der syst. Akzelerationszeit von A. tibialis anterior und A. tibialis posterior in den einzelnen PAVK-Stadien mit Angabe von AUC, Sensitivität und Spezifität

PAVK-Stadium	Arterie	N	Grenzwert in ms	AUC	Sensitivität in %	Spezifität in %
<b>I n. Font.</b>	ATA	156	95	0,913	77	90
	ATP		95	0,917	85	87
<b>IIa n. Font.</b>	ATA	37	126	0,912	73	86
	ATP		124	0,894	87	91
<b>≥ IIb n. Font.</b>	ATA	28	168	0,805	67	81
	ATP		150	0,878	92	81

AT: systolische Akzelerationszeit; ATA: Arteria tibialis anterior, ATP: Arteria tibialis posterior; AUC: area under curve; ms: Millisekunden; N: Anzahl; n. Font.: nach Fontaine; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

#### 4.2.6 Sensitivität und Spezifität der systolischen Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose

Die Ermittlung von Grenzwerten der AT bei koexistenter Mediasklerose (N = 77) erfolgte mittels ROC-Kurven analog zur ROC-Kurvenanalyse der AT-Werte von PAVK-Patienten ohne Mediasklerose. Wie in Abbildung 17 erkennbar, zeigte die systolische Akzelerationszeit bei PAVK-Patienten auch bei Koexistenz einer Mediasklerose eine gute Sensitivität und Spezifität mit einer AUC von 0,95 (ATA) bzw 0,97 (ATP).



**Abbildung 17:** ROC-Kurven für Sensitivität und Spezifität der AT der A. tibialis anterior und A. tibialis posterior bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose; die Bezugslinie stellt einen Fall dar, bei dem Sensitivität sowie Spezifität = 0 sind

Für den bei PAVK-Patienten ohne koexistenter Mediasklerose erhobenen AT-Grenzwert von 95 ms ergaben sich bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose eine Sensitivität und Spezifität von 92% bzw. 74% für die A. tibialis anterior (Youden-Index: 0,66) und 92% bzw. 82% (Youden-Index: 0,74) für die A. tibialis posterior. Ein besseres Verhältnis von Sensitivität und Spezifität war bei einem AT-

Grenzwert von 106 ms mit 90% und 90% (ATA; Youden-Index: 0,8) beziehungsweise bei einem AT-Grenzwert von 104 ms mit 92% und 87% (ATP; Youden-Index: 0,79) zu erzielen.

Die AT der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten mit koexistenter Mediasklerose wurden in den einzelnen Stadien nach Fontaine miteinander verglichen, um zu eruieren, ob die systolische Akzelerationszeit auch bei Vorliegen einer MM ein quantitatives Maß sein kann. Es wurden hierfür die AT-Werte von Probanden mit Mediasklerose (Gruppe 4) sowie PAVK-Patienten mit koinzidenter MM betrachtet (Gruppe 6). Für ATA und ATP wurden Kreuztabellen erstellt, jedoch mit einem AT-Grenzwert von 105 ms, da sich für diesen Wert aus der ROC-Kurven-Analyse bessere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte ergaben: eine systolische Akzelerationszeit  $\geq 105$  ms wurde als krank eingestuft, eine AT unter 105 ms als gesund. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Für die ATA (N = 97) ergaben sich eine Sensitivität von 84%, eine Spezifität von 91%, ein PPV von 92% und ein NPV von 81%. Für die ATP (N = 111) konnten eine Sensitivität von 86%, eine Spezifität von 89%, ein PPV von 89% und ein NPV von 86% berechnet werden (Tab. 10).

**Tabelle 10:** Grenzwerte der syst. Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose mit Angabe von AUC, Sensitivität und Spezifität

PAVK Stadium	Arterie	N pos.	N neg.	AUC	Grenzwert in ms	Sensitivität in %	Spezifität in %
<b>I n. Font.</b>	ATA	38	39	0,95	105	84	91
	ATP			0,97	105	86	89
<b>Ila n. Font.</b>	ATA	10	27	0,73	144	70	74
	ATP			0,78	153	70	78
<b><math>\geq</math> IIb n. Font.</b>	ATA	16	30	0,62	157	56	64
	ATP			0,76	180	71	75

ATA: Arteria tibialis anterior, ATP: Arteria tibialis posterior; AUC: area under curve; N positiv (pos.) ist die Fallzahl derjenigen, die eine PAVK im jeweiligen Stadium aufwiesen, N negativ (neg.) ist die Fallzahl derjenigen, die jeweils ein Stadium besser waren als das in der Zeile aufgeführte PAVK-Stadium. Bei PAVK-Stadium I. n. Font. ist N neg. die Fallzahl der Patienten mit Mediasklerose aber ohne PAVK; n.Font: nach Fontaine

#### 4.2.7 Korrelation zwischen systolischer Akzelerationszeit und ABI

Tabelle 11 zeigt die AT-Mittelwerte von ATP und ATA mit korrelierendem ABI-Werte-Bereich beginnend mit dem ABI  $< 0,9$ , welcher dem Grenzwert zum Pathologischen (PAVK) entspricht. Einbezogen wurden ABI-Werte und AT-Mittelwerte aller PAVK-Patienten ohne Mediasklerose. Trotz niedriger Fallzahl, ist die Korrelation in Tabelle 11 und Abbildung 18 erkennbar: je niedriger der ABI und damit umso schwerer die Gefäßerkrankung eines Patienten, desto höher die systolische Akzelerationszeit der ATP und der ATA.

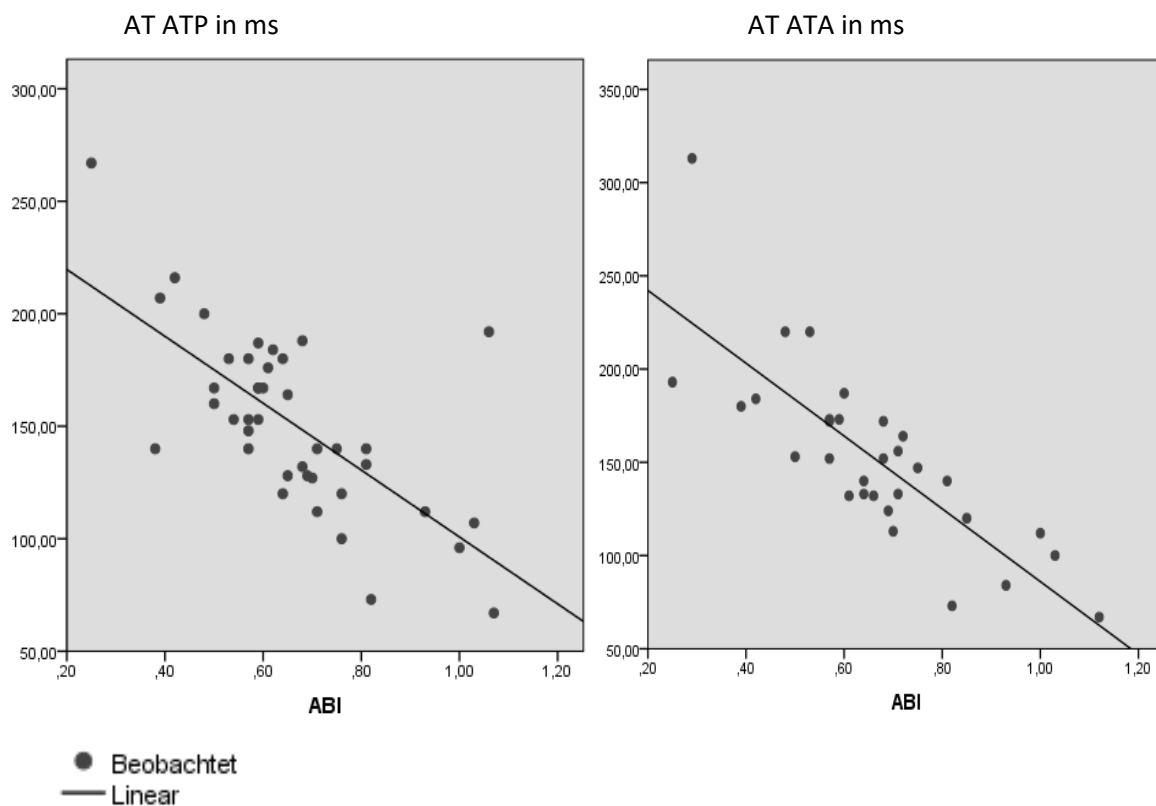


**Tabelle 11:** Korrelation des ABI mit der systolischen Akzelerationszeit der Knöchelarterien in Abhängigkeit vom klinischen Stadium n. Font. bzw. des Schweregrades der PAVK

ABI	AT der Arteria tibialis posterior in ms (N = 36)	AT der Arteria tibialis anterior in ms (N = 27)	Schweregrad der peripheren Ischämie (Espinola-Klein und Weißer 2017)	Klinisches Stadium n. Fontaine
<b>0,89 - 0,8</b>	115 ± 30 (N = 3)	111 ± 28 (N = 3)	Leicht (≥ 0,75)	I – IIa
<b>0,79 - 0,7</b>	123 ± 14 (N = 6)	143 ± 18 (N = 5)	Mittelschwer (≤ 0,75 – 0,5)	IIb
<b>0,69 - 0,6</b>	157 ± 25 (N = 10)	147 ± 21 (N = 8)		
<b>0,59 - 0,5</b>	163 ± 14 (N = 12)	173 ± 23 (N = 6)		
<b>0,49 - 0,4</b>	208 ± 8 (N = 2)	202 ± 18 (N = 2)	Kritisch (< 0,5)	III- IV
<b>≤ 0,4</b>	205 ± 52 (N = 3)	228 ± 60 (N = 3)		

ABI: ankle-brachial-index; AT: systolische Akzelerationszeit; ATA: Arteria tibialis anterior, ATP: Arteria tibialis posterior; n: Anzahl; n. Font.: nach Fontaine

Aus den Werten (N = 31 für die AT der ATA und N = 41 für die AT der ATP) ergab sich ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von - 0,69 für die AT der ATP beziehungsweise - 0,81 für die AT der ATA. Beide Korrelationen waren mit einem P-Wert von < 0,01 signifikant.



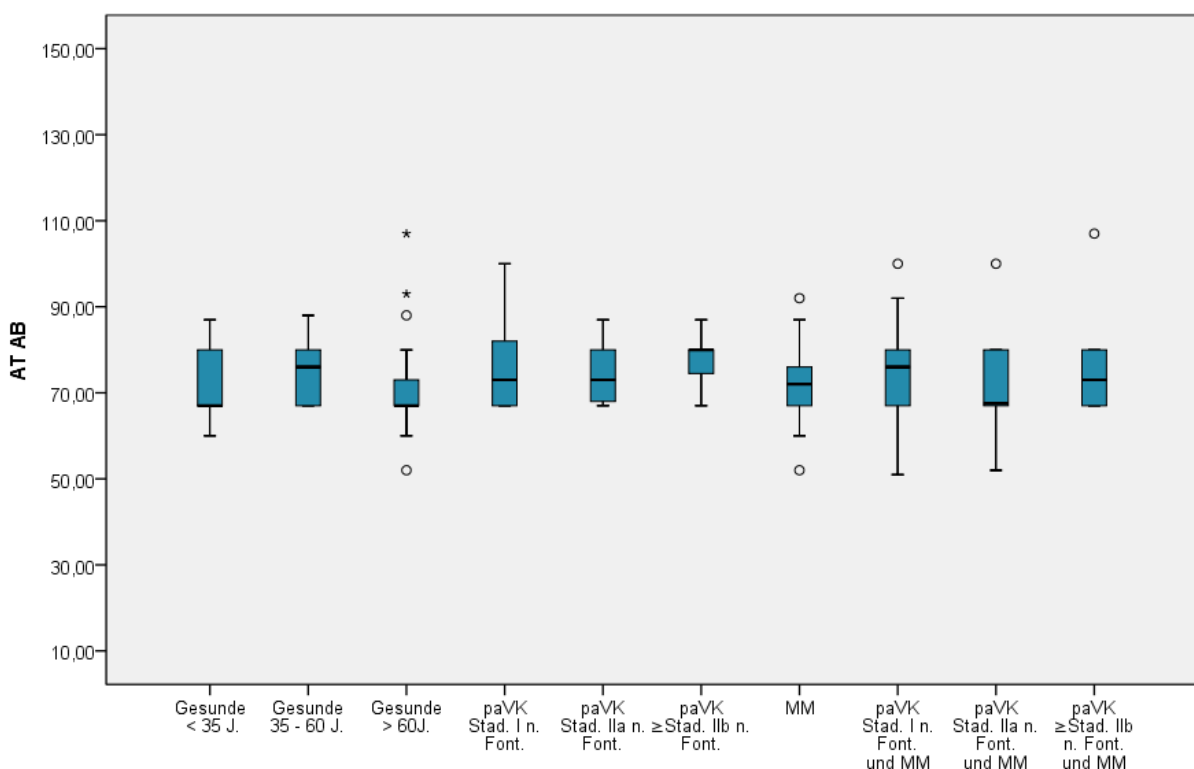
**Abbildung 18:** Korrelation des ABI mit der syst. Akzelerationszeit (in ms) der A. tibialis anterior (ATA) und A. tibialis posterior (ATP) bei PAVK-Patienten

#### 4.2.8 Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis

Die systolische Akzelerationszeit der A. brachialis lag in allen Gruppen in einem Bereich von 70 bis 80 ms. Anhand Abbildung 19 ist erkennbar, dass weder Alter, das Vorliegen einer PAVK, noch das Vorliegen einer Mediasklerose einen Einfluss auf den Wertebereich der AT der A. brachialis hatte.

##### *Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis bei Gefäßgesunden*

Der Mittelwert aller erhobenen AT-Werte der AB bei Gefäßgesunden lag bei  $72 \pm 8,59$  ms. In Tabelle 12 sind in Abhängigkeit vom Alter die Mittelwerte der rechten, linken und für jeden Studienteilnehmer der jeweils kleinere Wert der AT der A. brachialis dargestellt.



**Abbildung 19:** Boxplot der syst. Akzelerationszeit der A. brachialis (in ms) in den einzelnen Gruppen; \* und o markieren stark vom Mittelwert abweichende Werte (Ausreißer)

Die AT-Mittelwerte der A. brachialis unterschieden sich in den drei Altersgruppen nicht signifikant ( $p = 0,17$  für AT AB rechts und  $p = 0,33$  für AT AB links).

**Tabelle 12:** Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis in Abhängigkeit vom Alter bei Gefäßgesunden (Signifikanztestung: einfaktorielle Varianzanalyse, Posthoc-Test: Bonferroni)

	N	Mittelwert in ms	Std.-Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert	
				Untergrenze	Obergrenze		
<b>AT AB rechts</b>	<b>Gesunde &lt; 35. LJ</b>	21	72,43	8,93	68,37	76,49	0,171
	<b>Gesunde 35. – 60. LJ</b>	16	75,06	7,87	70,87	79,26	
	<b>Gesunde &gt; 60. LJ</b>	52	70,44	8,87	67,97	72,91	
	<b>Gesamt</b>	89	71,74	8,80	69,89	73,59	
<b>AT AB links</b>	<b>Gesunde &lt; 35. LJ</b>	8	75,88	7,99	69,20	82,55	0,332
	<b>Gesunde 35. – 60. LJ</b>	6	75,33	7,03	67,95	82,71	
	<b>Gesunde &gt; 60. LJ</b>	27	71,63	8,34	68,33	74,93	
	<b>Gesamt</b>	41	73,00	8,15	70,43	75,57	
<b>AT AB (kleinerer Wert)</b>	<b>Gesunde &lt; 35. LJ</b>	21	71,52	7,27	68,21	74,83	0,052
	<b>Gesunde 35. – 60. LJ</b>	17	75,59	7,92	71,52	79,66	
	<b>Gesunde &gt; 60. LJ</b>	54	69,80	8,97	67,35	72,24	
	<b>Gesamt</b>	92	71,26	8,62	69,48	73,05	
<b>AT AB Gesamt</b>	130	72,14	8,59	70,65	73,69	> 0,05	

AB: arteria brachialis; AT: systolische Akzelerationszeit; LJ: Lebensjahr; ms: Millisekunden; N: Anzahl; Std.: Standard;

Mittels Posthoc-Test Bonferroni konnte ein signifikanter Unterschied der AT der AB zwischen den Altersgruppen ausgeschlossen werden (Tab. 12). Es war außerdem mit einem p-Wert von 0,44 kein signifikanter Unterschied der mittleren AT zwischen linker und rechter A. brachialis zu verzeichnen.

Die Unabhängigkeit der mittleren AT der A. brachialis vom Geschlecht wurde bewiesen ( $p = 0,497$ ) (Tab. 13).

**Tabelle 13:** Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis in Abhängigkeit vom Geschlecht bei Gefäßgesunden (Signifikanztestung mittels einfaktorieller Varianzanalyse)

	N	Mittelwert in ms	Std.-Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
<b>männlich</b>	70	72,61	8,15	70,67	74,56	0,497
<b>weiblich</b>	60	71,58	9,11	69,23	73,94	
<b>Gesamt</b>	130	72,14	8,59	70,65	73,63	

AB: A. brachialis; AT: systolische Akzelerationszeit; ms: Millisekunden; N: Anzahl; Std.: Standard;

#### *Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis bei Studienteilnehmern mit Mediasklerose*

Tabelle 14 zeigt die Mittelwerte der syst. Akzelerationszeit Gefäßgesunder mit und ohne Mediasklerose. Der Mittelwert der AT der AB bei Gefäßgesunden betrug  $72 \pm 8,6$  ms und bei Studienteilnehmern mit MM  $73 \pm 9,0$  ms. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied der mittleren AT-Werte der A. brachialis zwischen Gefäßgesunden und Probanden mit Mediasklerose nachweisen ( $p = 0,68$ ).

**Tabelle 14:** syst. Akzelerationszeit der A. brachialis: Vergleich zwischen Probanden ohne Mediasklerose und Studienteilnehmern mit MM (Signifikanztestung mit einfaktorieller Varianzanalyse)

	N	Mittelwert in ms	Std.- Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
<b>ohne Mediasklerose</b>	130	72,14	8,59	70,65	73,63	0,648
<b>mit Mediasklerose</b>	51	72,73	9,00	70,19	75,26	

AB: A. brachialis; AT: systolische Akzelerationszeit; ms: Millisekunden; N: Anzahl; Std.: Standard;

*Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis bei PAVK-Patienten ohne Mediasklerose*

In Tabelle 15 ist der Vergleich der mittleren AT-Werte der A. brachialis von Gefäßgesunden ohne Mediasklerose mit den AT-Werten der A. brachialis von PAVK-Patienten dargestellt. Während die mittlere systolische Akzelerationszeit gefäßgesunder Probanden bei  $72 \pm 9$  ms lag, zeigten sich bei PAVK-Patienten mittlere AT-Werte zwischen 78 und 79 ms. Der Unterschied ist mit einem p-Wert  $< 0,05$  in allen PAVK-Stadien signifikant.

**Tabelle 15:** Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis: Vergleich zwischen Gefäßgesunden und PAVK-Patienten ohne Mediasklerose in den einzelnen Stadien nach Fontaine (Signifikanztest mit einfaktorieller Varianzanalyse)

	N	Mittelwert in ms	Std.- Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
<b>Gefäßgesunde ohne MM</b>	130	72,14	8,59	70,65	73,63	Kontrollgruppe
<b>PAVK-Patienten Stad. I n. Font.</b>	28	78,00	10,15	74,06	81,94	0,021
<b>PAVK-Patienten Stad. IIa n. Font.</b>	34	78,79	11,42	74,81	82,78	0,002
<b>PAVK-Patienten Stad. <math>\geq</math> IIb n. Font.</b>	25	79,16	10,54	74,81	83,51	0,005

MM: Mediasklerose; ms: Millisekunden; N: Anzahl; n. Font.: nach Fontaine; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Stad.: Stadium; Std.: Standard

*Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose*

Die Mittelwerte der systolischen Akzelerationszeit der A. brachialis bei Probanden mit Mediasklerose wurden im Folgenden mit den mittleren AT-Werten von PAVK-Patienten mit Mediasklerose verglichen. Probanden mit Mediasklerose wiesen eine mittlere AT der A. brachialis von  $73 \pm 9$  ms auf, bei PAVK-Patienten mit koinzidenter Mediasklerose zeigten sich mittlere AT-Werte der AB zwischen 72 und 77 ms. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist in keinem PAVK-Stadium signifikant (Tab. 16).

**Tabelle 16:** systolische Akzelerationszeit der A. brachialis: Vergleich zwischen Gefäßgesunden mit Mediasklerose und PAVK-Patienten mit Mediasklerose (Signifikanztest mit einfaktorierter Varianzanalyse, Posthoc mit Tukey-HSD)

	N	Mittelwert in ms	Std.-Abwei- chung in ms	95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes in ms		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
<b>Gefäßgesunde mit MM</b>	51	72,73	9,00	70,19	75,26	Kontrollgruppe
<b>PAVK Stad. I n. Font. und MM</b>	32	77,19	11,81	72,93	81,45	0,206
<b>PAVK Stad. IIa n. Font. und MM</b>	23	71,74	9,21	67,76	75,72	0,98
<b>PAVK Stad. ≥IIb n. Font. und MM</b>	13	75,92	10,74	69,43	82,41	0,736

MM: Mediasklerose; ms: Millisekunden; N: Anzahl; n. Font.: nach Fontaine; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Stad.: Stadium; Std.: Standard

#### 4.2.9 Die AT-Differenz zur Beurteilung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK

##### *AT-Differenz bei Gefäßgesunden*

Es wurden Mittelwerte der AT-Differenzen bei Gefäßgesunden in den drei Altersklassen (Gruppe 1 - 3) erhoben und eine Altersabhängigkeit beziehungsweise Abhängigkeit vom Geschlecht geprüft (Tab. 17).

**Tabelle 17:** Mittelwerte der AT-Differenzen der Knöchelarterien bei Gefäßgesunden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

	N	Mittelwert in ms	Std.- Abwei- chung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
<b>AT-Differenz</b>						
<b>Gesunde &lt; 35. LJ</b>	27	10,59	8,57	7,20	13,98	
<b>ATA</b>						
<b>Gesunde 35. – 60. LJ</b>	25	11,16	9,08	7,41	14,91	
<b>Gesunde &gt; 60. LJ</b>	60	12,22	10,45	9,52	14,92	
<b>Gesamt</b>	112	11,59	9,67	9,78	13,40	0,749
<b>AT-Differenz</b>						
<b>Gesunde &lt; 35. LJ</b>	36	14,75	10,51	11,19	18,31	
<b>ATP</b>						
<b>Gesunde 35. – 60. LJ</b>	39	9,74	8,00	7,15	12,34	
<b>Gesunde &gt; 60. LJ</b>	85	11,76	10,70	9,46	14,07	
<b>Gesamt</b>	160	11,94	10,16	10,36	13,53	0,100
<b>AT-Differenz</b>						
<b>ATA</b>						
<b>männlich</b>	60	11,12	9,56	8,65	13,59	
<b>weiblich</b>	52	12,13	9,87	9,39	14,88	0,581
<b>AT-Differenz</b>						
<b>ATP</b>						
<b>männlich</b>	86	11,86	9,92	9,73	13,99	
<b>weiblich</b>	74	12,04	10,50	9,61	14,47	0,911

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, ATP: arteria tibialis posterior; J: Jahre; ms: Millisekunden; N: Anzahl; n. Font.: nach Fontaine; Std.: Standard

Die mittlere AT-Differenz der A. tibialis anterior betrug  $12 \pm 9,67$  ms, die der A. tibialis posterior  $12 \pm 10,16$  ms. Der p-Wert zum Vergleich der einzelnen Altersklassen liegt bei beiden Arterien über 0,05. Bezüglich der Geschlechtsabhängigkeit ergab sich für die AT-Differenz der ATA ein p-Wert von

0,749 und für die AT-Differenz der ATP ein p-Wert von 0,1. Es lag somit weder eine Abhängigkeit vom Alter noch vom Geschlecht für die AT-Differenz vor (Tab. 17).

*AT-Differenz bei Studienteilnehmern mit und ohne Mediasklerose*

In Tabelle 18 wurden die Mittelwerte der AT-Differenz von gefäßgesunden Probanden mit und ohne Mediasklerose miteinander verglichen. Eine einfaktorische Varianzanalyse zeigte für die AT-Differenz der ATP keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,271). Es ergab sich mit p = 0,0048 jedoch eine schwache Signifikanz für die AT-Differenz der ATA (Tab. 18).

**Tabelle 18:** Vergleich der AT-Differenz der A. tibialis anterior und A. tibialis posterior von Probanden mit und ohne Mediasklerose

		N	Mittelwert in ms	Standard- abweichung in ms	p-Wert
<b>AT-Differenz</b>	<b>Gefäßgesunde ohne MM</b>	112	11,59	9,67	0,048
	<b>Gefäßgesunde mit MM</b>	37	15,76	14,39	
<b>ATA</b>	<b>Gefäßgesunde ohne MM</b>	160	11,94	10,16	0,271
	<b>Gefäßgesunde mit MM</b>	54	13,89	13,86	

A: Arteria; AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, ATP: arteria tibialis posterior; MM: Mediasklerose; N: Anzahl; Std.: Standard

*AT-Differenz Gefäßgesunder im Vergleich mit PAVK-Patienten ohne Mediasklerose*

In Tabelle 19 sind die Mittelwerte der AT-Differenzen von Gefäßgesunden und die AT-Differenz-Mittelwerte für PAVK-Patienten eingeteilt nach Fontaine-Stadien aufgeführt.

**Tabelle 19:** Mittelwerte der AT-Differenzen (in ms) von A. tibialis anterior und A. tibialis posterior: Vergleich zwischen Gefäßgesunden und PAVK-Patienten verschiedener PAVK Stadien ohne Vorliegen einer Mediasklerose (Signifikanztestung mit einfaktorischer Varianzanalyse, Posthoc-Test: Bonferroni)

		N	Mittelwert in ms	Std.-Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
<b>AT-Differenz</b>	<b>Gesunde</b>	112	11,58	9,67	9,78	13,40	
	<b>PAVK Stad. I n. Font.</b>	33	23,39	19,27	16,56	30,23	< 0,05
<b>ATA</b>	<b>PAVK Stad. IIa n. Font.</b>	17	69,24	21,98	57,94	80,53	< 0,05
	<b>PAVK ≥ Stad. IIb n. Font.</b>	10	98,40	36,20	72,51	124,29	< 0,05
<b>AT-Differenz</b>	<b>Gesunde</b>	160	11,94	10,16	10,36	13,53	
	<b>PAVK Stad. I n. Font.</b>	26	26,69	17,94	19,44	33,94	< 0,05
<b>ATP</b>	<b>PAVK Stad. IIa n. Font.</b>	19	66,37	26,65	53,52	79,22	< 0,05
	<b>PAVK ≥ Stad. IIb n. Font.</b>	16	110,00	33,72	92,03	127,97	< 0,05

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, ATP: arteria tibialis posterior; N: Anzahl; n. Font.: nach Fontaine; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Stad.: Stadium; Std.: Standard

Die zu vergleichenden Gruppen waren wie zuvor die einzelnen PAVK-Stadien mit dem jeweiligen PAVK-Stadium eine Zeile über dem gewählten Stadium in der Tabelle: für das PAVK-Stadium IIa n. Font. war die Vergleichsvariable das PAVK-Stadium I n. Font. und für das PAVK-Stad. I. n. Font. bildeten die Gefäßgesunden ohne MM die Vergleichsgruppe. Die H0 Hypothese, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht, muss abgelehnt werden, weil der  $\alpha$ -Fehler (= p-Wert) unter 0,05 liegt. Es lässt sich ableiten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand (Tab. 19).

In Kreuztabellen wurden alle AT-Differenz-Werte Gefäßgesunder und der PAVK-Patienten für die A. tibialis anterior (Tab. 20) und A. tibialis posterior (Tab. 21) zusammengeführt und bei einem Grenzwert von 20 ms, abgelesen aus einer ROC-Kurven-Analyse der Daten aus diesen beiden Gruppen, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der AT-Differenz erhoben.

**Tabelle 20:** Sensitivität und Spezifität der AT-Differenz der A. tibialis anterior mit einem Grenzwert von 20 ms bei PAVK-Patienten (Kreuztabelle)

			gefäßgesund	PAVK-erkrankt	Gesamt
AT-Differenz	≤ 20 ms	Anzahl	100	16	116
		% innerhalb ≤ 20 ms	86,2% (NPV)	13,8%	100,0%
ATA	> 20 ms	% innerhalb gesund/PAVK	89,3% (Sp)	26,7%	67,4%
		Anzahl	12	44	56
		% innerhalb > 20 ms	21,4%	78,6% (PPV)	100,0%
		% innerhalb gesund/PAVK	10,7%	73,3% (Se)	32,6%
<b>Gesamt</b>		<b>Anzahl</b>	112	60	172

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, Diff.: Differenz; ms: Millisekunden; N: Anzahl; NPV: negativ prädiktiver Wert; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PPV: positiv prädiktiver Wert; Se: Sensitivität; Sp: Spezifität; Für diese Kreuztabelle wurde eine AT-Differenz > 20 ms als pathologisch im Sinne einer PAVK definiert. Die Vergleichsgruppe sind Gefäßgesunde, die eine AT-Differenz ≤ 20ms aufweisen sollten, da dies als Abwesenheit einer PAVK definiert wurde. Die Sensitivität und Spezifität sind dunkelgrau, der PPV und der NPV sind hellgrau hervorgehoben.

**Tabelle 21:** Sensitivität und Spezifität der AT-Differenz der A. tibialis posterior mit einem Grenzwert von 20 ms bei PAVK-Patienten (Kreuztabelle)

			gefäßgesund	PAVK-erkrankt	Gesamt
AT-Differenz ATP	≤ 20 ms	Anzahl	134	11	145
		% innerhalb ≤ 20 ms	92,4% (NPV)	7,6%	100,0%
		% innerhalb gesund/PAVK	83,8% (Sp)	18,0%	65,6%
	> 20 ms	Anzahl	26	50	76
		% innerhalb > 20 ms	34,2%	65,8% (PPV)	100,0%
		% innerhalb gesund/PAVK	16,3%	82,0% (Se)	34,4%
<b>Gesamt</b>		<b>Anzahl</b>	160	61	221

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, Diff.: Differenz; ms: Millisekunden; N: Anzahl; NPV: negativ prädiktiver Wert; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PPV: positiv prädiktiver Wert; Se: Sensitivität; Sp: Spezifität; Für diese Kreuztabelle wurde eine AT-Differenz > 20ms als pathologisch im Sinne einer PAVK definiert. Die Vergleichsgruppe sind Gefäßgesunde, die eine AT-Differenz ≤ 20ms aufweisen sollten, da dies als Abwesenheit einer PAVK definiert wurde. Die Sensitivität und Spezifität sind dunkelgrau, der PPV und der NPV sind hellgrau hervorgehoben

Für die ATA (N = 172) ergaben sich eine Sensitivität von 73%, eine Spezifität von 89% (Youden-Index: 0,62), ein PPV von 79% und ein NPV von 89% (Tab. 20). Für die ATP (N = 221) wurden für denselben Grenzwert eine Sensitivität von 82%, eine Spezifität von 84% (Youden-Index 0,66), ein PPV von 66% und ein NPV von 92% ermittelt (Tab. 21).

*AT-Differenz bei Probanden mit Mediasklerose im Vergleich mit PAVK-Patienten mit Mediasklerose*

Im Folgenden wurden Studienteilnehmer mit nachgewiesener MM aber ohne PAVK mit PAVK-Patienten verglichen, bei denen ebenfalls eine Mediasklerose vorlag. Dabei wurden die einzelnen PAVK-Stadien berücksichtigt und für jedes Stadium eine ROC-Kurve für ATA und ATP erstellt, um genaue Daten zur Sensitivität und Spezifität von Grenzwerten der AT-Differenz bei koinzidenter MM zu erhalten. Bei Abwesenheit einer PAVK ergab sich im Vergleich der AT-Differenz-Werte zwischen Studienteilnehmern mit und ohne MM ein p-Wert > 0,05 und damit kein signifikanter Unterschied. Die AT-Differenz-Werte von Gefäßgesunden mit MM unterschieden sich jedoch signifikant von jenen, die eine MM und eine PAVK im Stad. I n. Font. aufwiesen: Der p-Wert lag bei < 0,05 für beide Knöchelarterien (Tab. 22).

**Tabelle 22:** Mittelwerte der AT-Differenz (in ms) der A. tibialis anterior und A. tibialis posterior bei Gefäßgesunden mit Mediasklerose im Vergleich zu PAVK-Patienten mit MM (Signifikanztestung mit einfaktorieller Varianzanalyse)

	N	Mittelwert in ms	Std.- Abweichung in ms	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert in ms		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
<b>AT- Diff. ATA und Mediasklerose</b>						
nur Mediasklerose	37	15,76	14,386	10,9601	20,5534	< 0,05
PAVK Stad. I n. Font.	21	40,05	27,915	27,3409	52,7544	
<b>AT- Diff. ATP und Mediasklerose</b>						
nur Mediasklerose	54	13,89	13,864	10,1047	17,6731	< 0,05
PAVK Stad. I n. Font.	23	40,74	25,135	29,8701	51,6081	

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, ATP: arteria tibialis posterior; Diff.: Differenz; MM: Mediasklerose; N: Anzahl; n. Font.: nach Fontaine; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Std.: Standard

In Tabelle 23 wurden die ermittelten Grenzwerte der AT-Differenz vom Gesunden zum Pathologischen dargestellt. Für das PAVK-Stadium I n. Font. ließ sich aus der ROC-Kurvenanalyse eine AT-Differenz für die A. tibialis anterior von 30 ms mit einer Sensitivität und Spezifität von 71,4% bzw. 84% und für die AT-Differenz der A. tibialis posterior 22 ms mit einer Sensitivität und Spezifität von 82,6% bzw. 81% ermitteln. Ebenso wurde mit den anderen PAVK-Stadien in dieser Patientengruppe verfahren (Tab. 23).



**Tabelle 23:** Grenzwerte der AT-Differenz für ATA und ATP bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose unter Angabe von Sensitivität und Spezifität aus der ROC-Kurven-Analyse

PAVK Stad.	Arterie	N pos.	N neg.	AUC	Grenzwert in ms	Sensitivität in %	Spezifität in %
I n. Font.	ATA	21	38	0,78	30	71,4	84
	ATP	23	58	0,84	22	82,6	81
IIa n. Font.	ATA	20	21	0,81	47	95	76
	ATP	18	23	0,86	55	83	78
≥ IIb n. Font.	ATA	7	20	0,68	76	71,4	65
	ATP	7	18	0,77	110	71,4	78

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, ATP: arteria tibialis posterior; AUC: area under curve; MM: Mediasklerose; N positiv (pos.): Fallzahl derjenigen, die eine PAVK im jeweiligen Stadium aufwiesen, N negativ (neg.): Fallzahl derjenigen, die jeweils ein Stadium besser waren als das in der Zeile aufgeführte PAVK-Stadium.; n. Font.: nach Fontaine; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Std.: Standard

Auch für die AT-Differenz von PAVK-Patienten mit Mediasklerose wurden Kreuztabellen für beide Knöchelarterien analog zu den Kreuztabellen für PAVK-Patienten ohne Mediasklerose angelegt (Tab. 24 und Tab. 25). Als Grenzwert zum Pathologischen wurde erneut eine AT-Differenz von 20 ms, entsprechend den Ergebnissen der ROC-Kurven-Analyse, gewählt. Für die A. tibialis anterior (Tab. 24) ergaben sich bei diesem Grenzwert eine Sensitivität von 85%, eine Spezifität von 68% (Youden-Index: 0,53), ein PPV von 77% und ein NPV von 78%.

**Tabelle 24:** Sensitivität und Spezifität der AT-Differenz der A. tibialis anterior mit einem Grenzwert von 20 ms bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose (Kreuztabelle)

		Mediasklerose	PAVK und MM	Gesamt	
AT-Differenz	≤ 20 ms	Anzahl	25	7	32
		% innerhalb ≤ 20 ms	78,1% (NPV)	21,9%	100,0%
		% innerhalb MM/PAVK + MM	67,6% (Sp)	14,6%	37,6%
ATA	> 20 ms	Anzahl	12	41	53
		% innerhalb > 20 ms	22,6%	77,4% (PPV)	100,0%
		% innerhalb MM/PAVK + MM	32,4%	85,4% (Se)	62,4%
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	37	48	85	

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, Diff.: Differenz; ms: Millisekunden; N: Anzahl; NPV: negativ prädiktiver Wert; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PPV: positiv prädiktiver Wert; Se: Sensitivität; Sp: Spezifität;

Für diese Kreuztabelle wurde eine AT-Differenz >20ms als pathologisch im Sinne einer PAVK definiert. Die Vergleichsgruppe sind Gefäßgesunde, die eine AT-Differenz ≤20ms aufweisen sollten, da dies als Abwesenheit einer PAVK definiert wurde. Die Sensitivität und Spezifität sind dunkelgrau, der PPV und der NPV hellgrau hervorgehoben.

Für die ATP (Tab. 25) wurde bei einem Grenzwert von 20 ms eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 80%, ein PPV von 80% (Youden-Index: 0,6) und ein NPV von 92% berechnet.

**Tabelle 25:** Sensitivität und Spezifität der AT-Differenz der A. tibialis posterior mit einem Grenzwert von 20 ms bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose (Kreuztabelle)

			Mediasklerose	PAVK und MM	Gesamt
<b>AT- Differenz</b>	<b>≤ 20 ms</b>	<b>Anzahl</b>	43	4	47
		<b>% innerhalb ≤ 20 ms</b>	91,5%	8,5%	100,0%
<b>ATA</b>	<b>&gt; 20 ms</b>	<b>% innerhalb MM/PAVK + MM</b>	79,6%	8,3%	46,1%
		<b>Anzahl</b>	11	44	55
		<b>% innerhalb &gt; 20 ms</b>	20,0%	80,0%	100,0%
		<b>% innerhalb MM/PAVK + MM</b>	20,4%	91,7%	53,9%
<b>Gesamt</b>		<b>Anzahl</b>	54	48	102

AT: systolische Akzelerationszeit, ATA: arteria tibialis anterior, Diff.: Differenz; ms: Millisekunden; N: Anzahl; NPV: negativ prädiktiver Wert; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PPV: positiv prädiktiver Wert; Se: Sensitivität; Sp: Spezifität;

Für diese Kreuztabelle wurde eine AT-Differenz >20ms als pathologisch im Sinne einer PAVK definiert. Die Vergleichsgruppe sind Gefäßgesunde, die eine AT-Differenz ≤20ms aufweisen sollten, da dies als Abwesenheit einer PAVK definiert wurde. Die Sensitivität und Spezifität sind dunkelgrau, der PPV und der NPV hellgrau hervorgehoben.

## 5 Diskussion

Mit dieser Arbeit konnte bewiesen werden, dass die systolische Akzelerationszeit und die AT-Differenz als Maß für den hämodynamischen Schweregrad einer PAVK herangezogen werden können, wenn eine Mediasklerose koexistiert. Sowohl die syst. Akzelerationszeit als auch die AT-Differenz zeigten bei Vorliegen einer Mediasklerose gute Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in der Diagnostik und Schweregradeinschätzung der PAVK.

### 5.1 Experimentelle Studie

Zum Verständnis der Strömungsverhältnisse im Gefäß bei Vorliegen einer Mediasklerose wurde ein Herz-Kreislauf-Modell konzipiert, mit dem der Ausprägungsgrad einer Mediasklerose am Gefäß simuliert werden kann. Die Untersuchungen an diesem Modell haben ergeben, dass eine Versteifung des Gefäßes nur auf die Nachschwankungen innerhalb des Flussprofils Einfluss nehmen, nicht jedoch auf die Anstiegszeit der Flusskurve, aus der die systolische Akzelerationszeit abgeleitet wird. Dieses Ergebnis zu Grunde legend wurde geschlossen, dass auch in vivo bei Vorliegen einer Mediasklerose der Anstieg der Flusskurve unbeeinflusst bleiben kann. Daher sollte in vivo eine Ableitung und Interpretation der syst. Akzelerationszeit im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum möglich sein, auch wenn eine Mediasklerose vorliegt. Limitationen des Experiments waren die nicht physiologischen Strömungsbedingungen im Modell, die insbesondere aufgrund veränderter Druckverhältnisse und Zusammensetzung der verwendeten Flüssigkeit, die gemessenen AT-Werte beeinflussten. So hat die im Modell verwendete Flüssigkeit (Wasser) im Vergleich zu menschlichem Blut andere Strömungseigenschaften. Im Modell handelte es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine laminare Strömung, die nicht der Realität in vivo entspricht. Somit konnte aus den gemessenen AT-Werten im Modellversuch keine Aussage über die zu erwartende Höhe der in vivo gemessenen systolischen Akzelerationszeiten getroffen werden.

### 5.2 Systolische Akzelerationszeit an der ATA und ATP

#### 5.2.1 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei Gefäßgesunden

Für die Beantwortung der zentralen Fragestellung dieser Arbeit war es notwendig, Normbereiche für die systolische Akzelerationszeit zu ermitteln. Für die Knöchelarterien ergaben sich Mittelwerte der AT von  $80,5 \pm 10$  ms für die ATA und  $82 \pm 11$  ms für die ATP bei Gefäßgesunden. Die AT-Mittelwerte der Knöchelarterien liegen im 95%-igen Konfidenzintervall zwischen 70 und 90 ms, sodass dieser Bereich als Normbereich angesehen werden kann. Da sich die Mittelwerte der Knöchelarterien nicht signifikant unterscheiden, ist davon auszugehen, dass die syst. Akzelerationszeit unabhängig vom

Messort und vom Kaliber der Arterie ist, solange in der Peripherie der Extremität gemessen wird. Signifikanztests ergaben eine Unabhängigkeit vom Geschlecht. Die Abhängigkeit der AT vom Alter war nur bei der AT der ATP zwischen den Gruppen „Gesunde < 35 Jahre“ und „Gesunde > 60 Jahre“ signifikant. Die Mittelwerte betragen  $86 \pm 10$  ms und  $81 \pm 11$  ms. Damit lagen sie im Referenzbereich der systolischen Akzelerationszeit für Gefäßgesunde und die Signifikanz hatte keine klinische Relevanz. Diese Ergebnisse bestätigen die von Podhaisky in einer Arbeit von 2005 aufgestellten Referenzwerte für die systolische Akzelerationszeit bei Gefäßgesunden. Laut dieser Arbeit findet sich bei Gefäßgesunden eine systolische Akzelerationszeit von  $\leq 120$  ms (Podhaisky 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Hodgkiss-Harlow et al. und beschreiben eine physiologische AT bei einem Wert  $< 133$  ms. (Hodgkiss-Harlow und Bandyk 2013) In einer Publikation der VASA (Europäische Zeitschrift für Vaskuläre Medizin) von 2015 beschrieben Taute et al. eine syst. Akzelerationszeit von  $89 \pm 14$  ms bei gefäßgesunden Studienteilnehmern ( $ABI > 0,9 - 1,2$ ;  $n = 185$ ) (Taute B.-M. 2015).

### **5.2.2 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei Gefäßgesunden mit Media-sklerose**

Der Mittelwert der AT bei Studienteilnehmern mit MM unterschied sich nicht signifikant vom den AT-Mittelwerten Gefäßgesunder ohne MM ( $80$  ms vs  $80$  ms für die AT der ATA und  $84$  ms vs  $82$  ms für die AT der ATP). Es kann geschlussfolgert werden, dass die systolische Akzelerationszeit vom Vorliegen einer Mediasklerose unbeeinflusst bleibt.

### **5.2.3 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten**

Beim Vergleich der mittleren AT-Werte Gefäßgesunder und PAVK-Patienten waren signifikante Unterschiede sowohl in den verschiedenen PAVK-Stadien als auch im Vergleich gefäßgesunder Studienteilnehmer und PAVK-Patienten im Stadium I n. Fontaine zu verzeichnen ( $p < 0,05$ ). Die Area-under-Curve-Werte der syst. Akzelerationszeit von ATA und ATP mit  $> 0,9$  zeigten eine gute Diskriminierungsrate der AT an. Beide Ergebnisse bedeuten zusammenfassend, dass die syst. Akzelerationszeit eine PAVK in jedem Stadium nach Fontaine detektieren, also die Krankheit in einem frühen Stadium diagnostizieren kann.

Für die ATA ergaben sich bei einem Grenzwert zum Pathologischen von  $\geq 95$  ms eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 90%, sowie ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 83% und ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 86%. Für die ATP berechnete sich eine Sens. von 85% und eine Spez. von 87%, sowie ein PPV von 75% und ein NPV von 93% bei demselben Grenzwert von  $\geq 95$ ms. Demnach ist ein Patient an einer PAVK erkrankt, wenn eine systolische Akzelerationszeit von  $\geq 95$ ms nachweisbar ist.

Je höher das PAVK-Stadium ist, umso höher sind die syst. Akzelerationszeiten der Knöchelarterien. Ein Gefäßgesunder hatte nach den Ergebnissen dieser Studie eine AT von  $< 95$  ms, ein Stadium I n.

Font. lag bei einer AT zwischen 95 ms und 124 ms vor, ein Stadium IIa war ab einer AT von  $\geq 125$  ms und ein Stadium  $\geq$  IIb ab AT Werten von  $> 170$  ms zu erwarten.

Die geringe Fallzahl sowohl in der Gruppe der Patienten mit PAVK im Stadium IIb n. Fontaine mit  $N = 15$ , als auch im Stadium der kritischen Extremitätenischämie mit  $N = 1$ , ließ eine weitere Differenzierung der Akzelerationszeiten für diese Bereiche nicht zu, sodass nur eine Tendenz aufgezeigt werden konnte. Aufgrund dessen differierten die AT-Werte der ATA und ATP in den höheren PAVK-Stadien untereinander erheblich, was in den früheren Stadien nicht der Fall war. Außerdem schwankten die Werte sehr, was eine präzise Grenzwerthebung erschwerte. Grenzwerte der systolischen Akzelerationszeiten für die einzelnen PAVK-Stadien zu schaffen lag jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit. Hier wurde zunächst bewiesen, dass die systolische Akzelerationszeit zur Detektion und Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades herangezogen werden kann, auch im Fall einer koexistenten Mediasklerose. Für genaue Grenzwerte der AT in den einzelnen PAVK-Stadien n. Fontaine lohnt eine erneute Erhebung von AT-Werten mit höheren Fallzahlen.

Weiterhin fiel auf, dass die Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte der AT für die ATP in allen Stadien besser waren, als für die ATA. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Ableitung der ATA in der FKDS aufgrund anatomischer Gegebenheiten gelegentlich schwieriger ist als die der ATP, annehmbar aufgrund ihres geringeren Kalibers. Insofern konnte die Ablesung der AT der ATA im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums Schwankungen unterliegen. Ursächlich war möglicherweise auch die unterschiedliche Fallzahl:  $N = 180$  für die ATA und  $N = 234$  für die ATP.

#### **5.2.4 Systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose**

Für PAVK-Patienten mit koinzidenter Mediasklerose berechneten sich die Grenzwerte zum Pathologischen etwas höher als für PAVK-Patienten ohne MM. Demnach lag eine PAVK im Stadium I n. Font. vor, wenn die systolische Akzelerationszeit der Knöchelarterien  $\geq 105$ ms betrug. (Sensitivität: ATA: 84%, ATP: 86%; Spezifität: ATA: 91%, ATP: 89%). Mithilfe der Bestimmung der syst. Akzelerationszeit gelang es trotz Vorliegen einer Mediasklerose eine PAVK in frühem Stadium zu detektieren.

Mit steigendem PAVK-Stadium fielen Sensitivität und Spezifität der syst. Akzelerationszeit geringer aus, maßgeblich aufgrund der niedrigen Fallzahl. Für das PAVK Stadium IIa konnte ein Grenzwert der AT von  $\geq 144$  ms (ATA) bzw.  $\geq 153$  ms (ATP) mit einer Sensitivität und Spezifität zwischen 70% und 80% festgestellt werden. Die Grenzwerte für die höheren PAVK-Stadien bedürfen weiterführender Studien und ergaben in diesem Rahmen keine aussagekräftigen Ergebnisse. Es lässt sich

zusammenfassen, dass die systolische Akzelerationszeit eine PAVK sehr gut detektieren kann, auch wenn eine Mediasklerose vorliegt.

### **5.3 Korrelation der systolischen Akzelerationszeit mit dem Ankle-Brachial-Index**

Eine Korrelationsanalyse ergab: Je niedriger der ABI beziehungsweise je ausgeprägter der hämodynamische Schweregrad der PAVK war, desto höher stellte sich die systolische Akzelerationszeit der ATP und ATA dar. So entsprach ein ABI von 0,8 bis 0,9 einer AT von ca 110 ms, was mit einem PAVK Stadium I - IIa n. Font. korrelierte. Ein ABI von 0,7 kam ungefähr einer AT von 130 ms gleich, ein ABI von 0,6 entsprach AT-Werten bis circa 160 ms. Eine kritische Extremitätenischämie (ABI < 0,4) war ab AT-Werten über 200 ms zu erwarten. Aufgrund der niedrigen Fallzahl in dieser Patientengruppe konnten die Werte nur einen Trend darstellen und sind als Ergänzung beziehungsweise Bestätigung einer vorausgegangenen Studie zu sehen. In einer Publikation der angiologischen Arbeitsgruppe der Uniklinik Halle wurden bereits 2015 Äquivalenzbereiche für die AT der Knöchelarterien ATP und ATA veröffentlicht. Hier zeigten sich AT-Werte von  $108 \pm 19$  ms (N = 82) bei einem ABI-Wertebereich von 0,8 - 0,9. Bei einem ABI-Wertebereich von 0,7 - 0,79 wurden mittlere AT-Werte von  $122 \pm 19$  ms (N = 101) und bei einem ABI-Wertebereich von 0,6 - 0,69 mittlere AT-Werte von  $141 \pm 22$  ms (N = 115) beschrieben. Eine kritische Extremitätenischämie, welche einem ABI unter 0,4 entspricht, korrelierte in dieser Publikation mit einer systolischen Akzelerationszeit von  $209 \pm 33$  ms (N = 53) (Taute B.-M. 2015).

### **5.4 Systolische Akzelerationszeit der A. brachialis**

Bei gefäßgesunden Studienteilnehmern waren die mittleren AT-Werte der A. brachialis mit 72 ms im Durchschnitt rund 10 ms kürzer als die mittleren AT-Werte der Knöchelarterien. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die zurückgelegte Strecke des Blutes im Arm kürzer ist, als die im Bein. Der Anstieg der Fließgeschwindigkeit könnte schneller sein, da das Blut weniger Gesamtvolumen füllen muss. Diese theoretischen Überlegungen bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen.

Auch in der Diagnostik der Nierenarterienstenosen wird die AT als Parameter angewandt. Die syst. Akzelerationszeit der Nierenarterien ist ebenfalls niedriger als die AT der peripheren Extremitätenarterien, sodass Nierenarterienstenosen, den Ergebnissen von Zeller und andere Autoren zufolge, bereits ab syst. Akzelerationszeiten > 70 ms zu erwarten sind (Zeller 2007). Bardelli et al. beschrieben in ihrer Arbeit zwar Mittelwerte der AT von 79 ms bei nicht signifikanter Stenosierung der A. renalis, setzten den Grenzwert zum Pathologischen im Sinne einer signifikanten Nierenarterienstenose jedoch schon bei 80 ms, ähnlich den Ergebnissen von Zeller et al. (Bardelli et al. 2006). Dieser Zusammenhang bekräftigt die These, dass die systolischen Akzelerationszeiten an verschiedenen Messorten in geringem Maße verschieden sind.

Die AT der A. brachialis ist nach Ergebnissen dieser Studie unabhängig von Alter und Geschlecht, von gemessener Körperhälfte (links vs rechts) und unbeeinflusst von einer vorliegenden Mediasklerose.

Interessanterweise zeigten sich auch für die AT der A. brachialis signifikante Unterschiede in einem Bereich zwischen 5 und 10 ms im Vergleich zwischen Gefäßgesunden und PAVK-Patienten. So stieg bei Vorliegen einer PAVK nicht nur die AT der Beinarterien signifikant an, sondern auch geringfügig die der Arterien. Die Ursache dafür ist bei derzeitigem Wissensstand nicht zur Gänze erklärbar und bedarf weiterer Untersuchungen.

### **5.5 Die AT-Differenz in der PAVK-Diagnostik bei Mediasklerose**

Die Mittelwerte der AT-Differenz bei Gefäßgesunden lagen in allen Altersklassen unter 40 ms und im Durchschnitt bei  $12 \pm 10$  ms. In der vorliegenden Studie wurde die Unabhängigkeit der AT-Differenz von Alter und Geschlecht bewiesen.

Bei Ermittlung der AT-Differenz wurde der niedrigere Wert, der an beiden Brachialarterien gemessenen AT verwendet. Da es jedoch nachweislich keinen signifikanten Unterschied zwischen Nutzung des niedrigeren bzw. höheren AT-Werts der A. brachialis gab, scheint dies eine untergeordnete Rolle zu spielen.

#### **5.5.1 AT-Differenz bei Gefäßgesunden mit und ohne Mediasklerose**

Es konnte kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der AT-Differenz für die ATP zwischen Studienteilnehmern mit nachgewiesener Mediasklerose und Probanden ohne MM festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch eine geringfügige Signifikanz von 0,048 für den Unterschied der AT-Differenz der ATA beim Vergleich dieser beiden Gruppen. Eine Signifikanz dieser Größenordnung kann aber nicht ausschlaggebend sein, um einen klaren Unterschied zu detektieren. Insgesamt ist schlussfolgernd anzunehmen, dass die AT-Differenz genau wie die syst. Akzelerationszeit unabhängig vom Vorliegen einer Mediasklerose und bei Patienten mit dieser Gefäßveränderung anwendbar ist.

#### **5.5.2 AT-Differenz bei PAVK-Patienten ohne Mediasklerose**

Bestand eine PAVK im Stadium I n. Font., so waren die mittleren AT-Differenz-Werte mit  $25 \pm 20$  ms im Durchschnitt 13 ms höher als bei Studienteilnehmern ohne PAVK. Bei einer PAVK im Stadium IIa n. Font. zeigten sich mittlere AT-Differenz-Werte von  $68 \pm 26$  ms beziehungsweise mittlere AT-Differenz-Werte zwischen 100 und 110 ms bei einem PAVK-Stadium  $\geq$  IIb n. Font. Der p-Wert betrug in allen Gruppen unter 0,05. Die Unterschiede der mittleren AT-Differenzen zwischen den einzelnen PAVK-Stadien und im Vergleich mit den AT-Differenz-Werten Gefäßgesunder waren signifikant. Es konnte somit bewiesen werden, dass durch Ermittlung der AT-Differenz die Detektion einer PAVK und eine Quantifizierung ihres hämodynamischen Schweregrades mit einer Sensitivität und Spezifität

von 73% und 89% für die AT-Differenz der ATA beziehungsweise einer Sensitivität und Spezifität von 82% und 84% für die AT-Differenz der ATP gelingt.

### **5.5.3 AT-Differenz bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose**

Bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose lagen die AT-Differenzen für das PAVK-Stadium I n. Font. im Mittel bei 40 ms. Bei einem Grenzwert von 20 ms zum Pathologischen konnten eine Sensitivität und Spezifität der AT-Differenz von 85% bzw. 68% für die A. tibialis anterior und 92% bzw. 80% für die A. tibialis posterior ermittelt werden. Die Grenzwerte der AT-Differenz waren also mit jenen Werten der Studienteilnehmer, bei denen keine Mediasklerose vorlag, vergleichbar. Schlussfolgernd war insbesondere eine AT-Differenz der ATP von  $> 20$  ms verdächtig auf eine vorliegende PAVK, unabhängig davon, ob eine Mediasklerose vorliegt oder nicht. Die AT-Differenz-Werte schienen für die ATP aussagekräftiger im Sinne einer besseren Sensitivität und Spezifität zu sein, als die AT-Differenz-Werte der ATA, was möglicherweise damit zusammenhing, dass die Fallzahlen für die ATP höher waren, als die für die ATA.

## **5.6 Systolische Akzelerationszeit in der Literatur**

Bisher gibt es wenig Literatur zur Anwendung der systolischen Akzelerationszeit als diagnostischen Parameter bei Patienten mit einer peripheren Verschlusskrankheit. In Leitlinien und aktueller Literatur wird meist der Stellenwert der Duplexsonographie in der PAVK-Diagnostik hervorgehoben, jedoch keine Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums genannt oder empfohlen. Für die Anwendung der AT in der Diagnostik von Nierenarterienstenosen liegen hingegen zahlreiche Studien vor.

### **5.6.1 Systolische Akzelerationszeit in der Diagnostik von Nierenarterienstenosen**

Die Arbeitsgruppe von Bardelli et al. postulierte, dass die Mittelwerte der intrarenal gemessenen AT bei vorliegender signifikanter Stenose circa  $152 \pm 68$  ms betragen (Bardelli et al. 2006). Mit einer mittleren systolischen Akzelerationszeit von rund 140 ms wiesen PAVK-Patienten im Stadium IIa in dieser Arbeit ähnliche AT-Werte auf. Bei Nierenarterien ohne signifikante Stenose zeigten sich laut Bardelli et al. AT-Mittelwerte von  $79 \pm 49$  ms (Bardelli et al. 2006). Damit sind die Mittelwerte der AT vergleichbar mit den in dieser Arbeit gefundenen AT-Mittelwerten der Knöchelarterien bei Studienteilnehmern ohne PAVK, die ebenfalls mittlere AT-Werte von circa 80 ms aufwiesen. Jedoch liegt der von Bardelli et al. erhobene AT-Grenzwert bezüglich des Vorliegens einer signifikanten Nierenarterienstenose mit  $> 80$  ms deutlich unter dem in dieser Arbeit beschriebenen AT-Grenzwert von  $> 95$  ms bzw.  $> 105$  ms. Für diesen Grenzwert von  $> 80$  ms fanden Bardelli et al. eine Sensitivität und Spezifität von 93% bzw. 65%, sowie einen PPV und NPV von 51% bzw. 96% (Bardelli et al. 2006). Das deckt sich mit einer Übersichtsarbeit über Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums zur



Detektion einer Nierenarterienstenose, bei der neben der syst. Akzelerationszeit vor allem die PSV (bzw.  $V_{\max}$ ) im Vordergrund der Untersuchungen stand. So wurde die syst. Akzelerationszeit nur als diagnostische Ergänzung zur PSV empfohlen, nicht aber als alleinige diagnostische Methode (Schäberle et al. 2016). Je nach Autor wurden verschiedene Stenosegraduierungen gewählt und die Grenzwerte zum Pathologischen schwankten ebenfalls je nach Autor zwischen 60 und 80 ms (Motew et al. 2000; Ripollés et al. 2001; Radermacher et al. 2000; Conkbayir et al. 2003). Somit ist ein Vergleich und eine Bewertung bezüglich der in dieser Arbeit gefundenen systolischen Akzelerationszeiten erschwert.

Zusammenfassend lässt sich ablesen, dass eine signifikante Nierenarterienstenose bereits bei relativ niedrigen AT-Werten besteht. Auch Zeller et al. beschrieben eine pathologisch verlängerte syst. Akzelerationszeit im Sinne einer Nierenarterienstenose ab einem Wert von  $> 70$  ms (Zeller 2007). Am ehesten sind diese Werte vergleichbar mit den Werten der A. brachialis wenn eine PAVK in den Beinen besteht. Möglicherweise ist die AT doch vom Ort der Messung abhängig. Zentral gemessen, wie bei den Nierenarterien, könnte sie tendenziell kürzer sein als in der Peripherie der Extremitäten. Interessant wäre in diesem Zusammenhang, wie sich beispielsweise die AT der A. femoralis communis bzw. superficialis darstellt.

### **5.6.2 Systolische Akzelerationszeit in der Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit**

Podhaisky stellte in einer Pilotstudie an 48 Gefäßgesunden und 69 Patienten mit PAVK unterschiedlicher Schweregrade fest, dass eine Quantifizierung der PAVK mithilfe der systolischen Akzelerationszeit möglich ist: eine AT von  $< 120$  ms wurde als gefäßgesund ( $ABI > 0,9$ ) beschrieben (Podhaisky 2005). Eine PAVK wurde definiert ab einer AT von  $> 140$  ms und eine schwere Ischämie ( $ABI < 0,5$ ) war ab AT-Werten von  $> 180$  ms zu erwarten. Für die AT ergab sich in dieser Studie eine Sensitivität von 91%, Spezifität von 93%, ein PPV von 94% und ein NPV von 88% im Hinblick auf die Erfassbarkeit einer PAVK. Es gelang ihm, die Korrelation zwischen ABI und systolischer Akzelerationszeit nachzuweisen. Dazu wurde folgende Formel zur Berechnung der systolischen Akzelerationszeit in Abhängigkeit vom ABI aufgestellt:

$$AT = -0,117 * ABI + 0,244$$

Anhand der Formel sind die in jener Arbeit gefundenen systolischen Akzelerationszeiten für die einzelnen ABI-Bereiche ermittelbar und sind vergleichend mit den in dieser Arbeit gefundenen AT-Werten in Tabelle 26 dargestellt. Auffällig ist, dass die AT-Werte bei Podhaisky sowohl bei Gefäßgesunden als auch bei PAVK-Patienten in allen Stadien höher waren, als die in dieser Arbeit gefundenen Werte (Tab. 26). Die Pilotstudie untersuchte im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit

nur die syst. Akzelerationszeit der ATP, die AT der ATA wurde nicht erhoben. Studienteilnehmer mit Mediasklerose wurden ausgeschlossen, ein vorliegender Diabetes mellitus war jedoch im Gegensatz zu dieser klinischen Studie kein Ausschlusskriterium. Bezüglich einer vorliegenden Mediasklerose beschränkte sich die Diagnostik außerdem auf eine alleinige ABI-Messung ohne duplexsonographische Kontrolluntersuchung, sodass anzunehmen ist, dass nicht alle Fälle mit koinzidenter Mediasklerose erfasst wurden. Zudem handelt es sich um eine Studie mit geringer Fallzahl. Sämtliche genannten Faktoren können zu der Werteverchiebung beigetragen haben.

In einer prospektiven klinischen Studie ermittelten Taute et al. Äquivalenzbereiche von ABI und syst. Akzelerationszeit der Knöchelarterien ATA und ATP bei Gefäßgesunden und PAVK-Patienten aller Schweregrade. Insgesamt konnten 1298 Datenpaare aus AT und ABI für die ATP und ATA in die Korrelationsbewertungen einbezogen werden. Eine Mediasklerose wurde ABI-kalkulatorisch und duplexsonographisch ausgeschlossen. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder eines Diabetes mellitus führte zum Studienausschluss. Es wurden für beide Knöchelarterien ATP und ATA Äquivalenzbereiche beschrieben. Bei gefäßgesunden Probanden ( $ABI > 0,9 - 1,2$ ) wurde eine AT der ATP von  $89 \pm 14$  ms ( $N = 185$ ) angegeben. Dies ist vereinbar mit dem Ergebnis dieser Arbeit, wonach eine pathologische Gefäßveränderung erst bei einer  $AT > 95$  ms zu finden ist. Bei PAVK-Patienten wurden vergleichbare Äquivalenzbereiche für die AT der ATP gefunden (Tab. 26). Die AT der ATA ( $N = 582$ ) unterschieden sich laut Taute et al. nicht signifikant von den aufgeführten AT der ATP (Taute B.-M. 2015).

**Tabelle 26:** Äquivalenzbereiche der systolischen Akzelerationszeit (in ms) der Knöchelarterien A. tibialis anterior und posterior dieser Arbeit im Vergleich zu den berechneten AT-Werten der Arbeit von Podhaisky (Podhaisky 2005) und von Taute et al. (Taute B.-M. 2015)

<b>ABI</b>	<b>AT in ms der Arteria tibialis posterior (N = 36) nach Tolke (2021)</b>	<b>AT in ms der Arteria tibialis anterior (N = 27) nach Tolke (2021)</b>	<b>Berechnete Äquivalenzbereiche für AT der ATP nach Podhaisky (2005)</b>	<b>Äquivalenzbereiche der AT der ATP (N = 716) nach Taute et al. (2015)</b>
<b>0,89 - 0,8</b>	115 ± 30 ms (N = 3)	111 ± 28 ms (N = 3)	140 ms - 150 ms	108±19 ms (N = 82)
<b>0,79 - 0,7</b>	123 ± 14 ms (N = 6)	143 ± 18 ms (N = 5)	152 ms – 162 ms	122±19 ms (N = 101)
<b>0,69 - 0,6</b>	157 ± 25 ms (N = 10)	147 ± 21 ms (N = 8)	163 ms – 174 ms	141±22 ms (N = 115)
<b>0,59 - 0,5</b>	163 ± 14 ms (N = 12)	173 ± 23 ms (N = 6)	175 ms – 186 ms	160±26 ms (N = 120)
<b>0,49 - 0,4</b>	208 ± 8 ms (N = 2)	202 ± 18 ms (N = 2)	187 ms – 197 ms	175± 23ms (N = 54)
<b>≤ 0,4</b>	205 ± 52 ms (N = 3)	228 ± 60 ms (N = 3)	199 ms	209±33 ms (N = 53)

ABI: ankle-brachial-index; ATA: A. tibialis anterior; ATP: A. tibialis posterior; N: Anzahl; ms: Millisekunden

## 5.7 Alternative diagnostische Methoden bei MM und deren Limitationen

Aktuelle Leitlinien und Studien zur Diagnostik der PAVK empfehlen bei nicht plausiblen ABI-Werten beziehungsweise bei PAVK-Patienten mit Mediasklerose die Anwendung alternativer diagnostischer Methoden. (Lawall et al. 2015)

Im Folgenden sollen diese Methoden vorgestellt und deren Sensitivitäts- und Spezifitätswerte mit den in dieser Arbeit gefundenen Werten für die syst. Akzelerationszeit beziehungsweise AT-Differenz verglichen werden.

### 5.7.1 Toe-Brachial-Index

Nach den Ergebnissen von Brooks et. al ist der Toe-Brachial-Index (TBI) bei einem ABI  $> 1,3$  die Methode der Wahl (Brooks et al. 2001).

Im Rahmen der TBI-Kalkulation erfolgt die Druckmessung der unteren Extremität nicht am Unterschenkel, sondern an der Großzehe. Analog zur ABI-Kalkulation wird der TBI durch Division des Druckwertes der oberen Extremität vom arteriellen Großzehendruck bestimmt. Eine alleinige Messung des Zehenarteriendruckes ohne Berechnung des TBI geht laut Kröger et al. mit einer sehr geringen Sensitivität von 8% einher. Bei guter Spezifität (96%) ist die Zehendruckmessung ohne Index-Kakulation daher lediglich zum Ausschluss, nicht jedoch zur Detektion einer PAVK geeignet (Kröger et al. 2003). Der arterielle Großzehendruck bei Gefäßgesunden beträgt laut Kröger et al. etwas über 100 mmHg und damit circa 30 mmHg weniger als der Druck der Knöchelarterien. (Kröger et al. 2003) Somit ist auch der TBI niedriger als der ABI und liegt bei einem Gefäßgesundem bei  $> 0,7$ . Studien haben gezeigt, dass 14 - 27% der Patienten bei denen eine Druckmessung durchgeführt wurde, zwar einen normalen ABI, aber einen erniedrigten TBI aufweisen (Hoyer et al. 2013); (van Tongeren et al. 2010).

Jedoch zeigt sich die Literatur uneinheitlich bezüglich des Bereichs und dem genauen Grenzwert zum Pathologischen im Sinne einer PAVK. Die Empfehlungen schwanken zwischen 0,6 bis 0,75 in verschiedenen Leitlinien und Studien. Suominen et al. empfehlen einen Grenzwert von 0,6 (Suominen et al. 2008), während Espinola-Klein und Weißer einen TBI-Grenzwert von 0,7 präferieren (Espinola-Klein und Weißer 2017). Hoyer et al. die in einer Übersichtsarbeit insgesamt acht verschiedene Studien zur gleichen Thematik verglichen, kamen zu dem Schluss, dass viele Autoren, die Grenzwerte postuliert haben, entweder keine näheren Belege darbrachten oder aber dass das Studienkollektiv zu selektiert war, um generelle Aussagen treffen zu können. Außerdem wurde oft kein bildgebendes Verfahren zur Verifizierung einer PAVK herangezogen (Hoyer et al. 2013). Die Frage, ob und bei welchem Grenzwert der TBI eine PAVK nachweisen kann, ist durch die Literatur also schwer zu beantworten. Die deutsche Leitlinie schreibt hierzu: „Während der ABI -

Schwellenwert von 0,9 als Risikoindikator vielfach validiert ist, ist der TBI-Grenzwert von 0,7 allerdings weniger gut wissenschaftlich belegt und bedarf weiterer Validierung.“ (Lawall et al. 2015). Die Sensitivität des TBI liegt bei diesem Grenzwert laut Tehan et al. bei 71% und die Spezifität bei 78% bei PAVK-Patienten mit und ohne Mediasklerose, der ABI weist hingegen eine Sensitivität und Spezifität von 45% beziehungsweise 93% auf (Tehan et al. 2015).

Der TBI ist dem ABI nur bei ABI-Werten > 1,3 überlegen. Bei normalem oder erniedrigtem ABI-Wert ist der TBI bei Patienten nicht sensitiver, somit ist er nur bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv von Nutzen (Stoekenbroek et al. 2015; van Tongeren et al. 2010). Brooks et al. erklären sich diesen Umstand darin, dass entweder die subklinische Kalzifikation, also eine beginnende Mediasklerose, die die ABI-Werte noch nicht zu hoch steigen lässt, die ABI-Messung nicht beeinflusst oder dass sie sich auf beide Messarten (ABI und TBI) im gleichen Maße auswirkt (Brooks et al. 2001).

Vorteilig ist der TBI gegenüber dem ABI nur dann, wenn die Mediasklerose die Zehenarterien ausspart. Dies ist eine Annahme, welche in den meisten Studien nicht hinreichend mit Quellenangaben belegt wird und welche nach den Ergebnissen von Brooks et al. unwahrscheinlich scheint. Stoekenbroek et al. zeigten, dass es nur eine Studie gibt, die je signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Annahme, dass die Zehenarterien von der Mediasklerose weniger betroffen sind, veröffentlicht hat. Diese Studie wiederum stammt aus dem Jahre 1993 von Young. Die Quantifizierung erfolgte mittels Röntgenuntersuchung (Stoekenbroek et al. 2015). Der TBI als Alternative ist zusätzlich zu den genannten Problemen mit einigen praktischen Schwierigkeiten verbunden. Man benötigt spezielle Manschetten, die an die Zehen angelegt werden können, welche teuer sowie zeitaufwendig und schwer zu handhaben sind. Zudem sind viele Patienten mit Mediasklerose Diabetiker, bei welchen aufgrund der fortschreitenden Erkrankung durch PAVK oder Polyneuropathie oftmals eine Amputation der Zehen erfolgte oder bei denen im Messbereich Ulzerationen oder Nekrosen vorliegen, sodass eine TBI Messung nicht möglich ist (van Tongeren et al. 2010). Außerdem werden die Werte durch die Hauttemperatur beeinflusst. Sind die Zehen kalt, ist der TBI aufgrund der Vasokonstriktion der Zehenarterien unzuverlässig. Die Gefahr besteht, dass bei solchen Fällen eine PAVK diagnostiziert wird, weil die TBI Werte falsch niedrig sind. (Hoyer et al. 2013) Dieser Effekt bleibt auch dann bestehen, wenn man Versuche unternimmt, die Hauttemperatur zu beeinflussen. (Romanos et al. 2010) Ist der Patient zusätzlich an einer peripheren Neuropathie erkrankt, sinkt die Sensitivität des TBI von 81% auf 61%. (Williams et al. 2005)

### 5.7.2 Oszillographie

Die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der deutschen Gesellschaft für Angiologie vom September 2015 empfiehlt „vor allem bei Mediasklerose und akralen Durchblutungsstörungen“ die Anwendung der Oszillographie

und Lichtreflexionsrheographie (LRR). Es werden mechanische und elektronische Oszillographie unterschieden, wobei die elektronische Oszillographie in der technischen Umsetzung ebenso abläuft, wie die mechanische und nur die Intensität der Pulsationen verstärkt wird. Die indirekte Beurteilung der Gefäßversorgung des Oberschenkels, des Knies oder an den Knöcheln (segmentale Oszillographie) und an den Zehen (akrale Oszillographie) erfolgt bei dieser Methode durch die im Seitenvergleich erfasste Gefäßwandpulsation. Die Messung dieser arteriellen Pulswelle wird mittels Pulsationskurven dargestellt. Die Untersuchung erfolgt mithilfe von Druckmanschetten, in denen ein Druck zwischen 40 und 120 mmHg erzeugt wird, der auf die Gefäßwände wirkt und es damit möglich macht, Pulswellen abzuleiten. Mehrere Messungen mit unterschiedlichen Manschettendrücken sind notwendig. Der Vergleich der Pulswellen an den verschiedenen Stellen gibt Aufschluss darüber, ob sich zwischen zwei Bereichen ein Strömungshindernis befindet, denn dann sind die Amplituden der Pulskurve distal des Verschlusses vermindert und die Kurven abgerundet. Bei guter Kollateralisation finden sich ebenfalls eine Abrundung der Kurven und eine Reduktion der Oszillationen.

Ein Vorteil der Oszillographie ist der relativ geringe personelle und zeitliche Aufwand und die Möglichkeit, eine Stenose genauer zu lokalisieren. Dies ist beispielsweise mit dem ABI nicht möglich. Schwierig ist jedoch, dass man sehr genau vorgehen muss, um die Manschetten an beiden Extremitäten exakt an den gleichen Stellen anzulegen und so die Kurven vergleichen zu können. Mögliche Fehlerquellen sind zudem Vaskulitiden, Dermatosklerosen, Ödeme, Hautveränderungen oder -defekte oder Folgen einer chronisch venösen Insuffizienz, Muskelatrophien beziehungsweise – hypertrophien in den Messbereichen. Zudem verändern oberflächlich an der Haut verlaufende Bypässe die Pulskurven, was im Seitenvergleich beachtet werden sollte (Espinola-Klein und Weißer 2017). Ähnlich wie bei der ABI-Messung ist es schwierig bis unmöglich bei Wunden oder gar Ulzerationen (arteriell oder venös) Druckmanschetten anzulegen. Außerdem kann mit dieser Methode nur eine qualitative aber keine quantitative Aussage zur Hämodynamik im Gefäß getroffen werden (Diehm und Weiss 1997; Gröchenig 2002).

### **5.7.3 Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung**

Bei kritischer Extremitäten-Ischämie empfiehlt die S3-Leitlinie zur Einschätzung des Amputationsrisikos die nichtinvasive Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (tcPO<sub>2</sub>). Bei der PAVK-Diagnostik sollte die Messung im Bereich der Unterschenkel, am Fußrücken oder an den Zehen erfolgen. Der Normwert des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes beträgt für den Unterschenkel bei Gefäßgesunden  $56,8 \pm 9,9$  mmHg und für den Fußrücken  $50,6 \pm 10,1$  mmHg. Bei PAVK-Patienten im Stadium I n. Font. zeigen sich ausnahmslos physiologische Werte. In den Stadien II - IV sinken die Werte auf  $31,7 \pm 18,1$  mmHg am Unterschenkel beziehungsweise auf  $24,2 \pm 19,5$  mmHg am Fußrücken, als Zeichen zunehmender Störung der Mikrozirkulation. Durch die recht

großen Schwankungen der Messwerte ist keine Korrelation der tcPO<sub>2</sub>-Werte mit den einzelnen PAVK-Stadien möglich, es handelt sich bei der tcPO<sub>2</sub>-Messung daher um ein qualitatives, aber kein quantitatives Verfahren. Viele Faktoren beeinflussen die Druckwerte. Generell sind sie abhängig von Kapillardichte, Umgebungstemperatur und Messort. Bei gesunder Haut korrelieren die Messwerte für den tcPO<sub>2</sub> gut mit den simultan gemessenen arteriellen Werten. Bei pathologisch veränderter Haut ist dieser Zusammenhang gering ausgeprägt, das heißt, bei diesen Patienten ist die Methode wenig verlässlich. Außerdem wurde festgestellt, dass die Werte bei Rauchern generell niedriger ausfallen, als bei Nichtrauchern. Die Werte sind zudem nur bedingt reproduzierbar, wodurch viele Einzelmessungen durchgeführt werden müssen. Auch bei dieser Methode wird ein Einfluss der Mediasklerose auf die Messung diskutiert (van Tongeren et al. 2010). Eine Studie von Brownrigg et al. suggeriert, dass der tcPO<sub>2</sub> möglicherweise dem ABI hinsichtlich der Sensitivität bei Diabetikern überlegen ist (82% vs. 67%), allerdings handelt es sich nur um eine Studie und entsprechend sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden (Brownrigg et al. 2016). Zusammenfassend stellt der tcPO<sub>2</sub> ein qualitatives Verfahren vor allem zur Risikoeinschätzung für die späten Stadien der PAVK dar, ist jedoch nicht als Screening-Methode geeignet, da erst ab Stadium III signifikant niedrige Werte zu erwarten sind (Stücker et al. 2000).

#### 5.7.4 Andere Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums

Neben der systolischen Akzelerationszeit wurden in verschiedenen Arbeiten unter anderem von Bardelli et al. und Tongeren et al. weitere Parameter des Geschwindigkeit-Zeit-Spektrums zur PAVK-Diagnostik vorgestellt.

##### *Resistance-Index (RI) und Pulsatilitäts-Index (PI)*

Überwiegend in der nephrologischen Diagnostik wurden RI und PI zur Untersuchung des renalen Blutflusses untersucht. Beide Indices werden aus Parametern des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums kalkuliert:  $RI = (V_{max} - V_{ed}) / V_{max}$  und  $PI = (V_{max} - V_{ed}) / V_{mean}$ .

Der Resistance-Index nach Pourcelot (RI) ist ein Maß für den peripheren Gefäßwiderstand, der durch die Druckverhältnisse im distal von der Messstelle befindlichen Kapillargebiet beeinflusst wird. Je geringer der Wert, desto wahrscheinlicher liegt eine Stenose vor. Eine Abnahme des RI kann jedoch auch durch schwere periphere Infektionen bedingt sein. Diese Einschränkung senkt die Zuverlässigkeit des Parameters für eine quantitative Schweregradbestimmung. Bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie liegt der RI laut Podhaisky bei 0,56. Allerdings muss angemerkt werden, dass der RI auch bei peripheren Infektionen abnimmt und damit die Zuverlässigkeit des Parameters für eine quantitative Schweregradbestimmung sinkt (Podhaisky 2005).

Der Pulsatilitäts-Index nach Gosling (PI) beschreibt die Pulsation als Funktion des peripheren Widerstandes. Dabei ergibt sich die Pulsation aus der Differenz der maximalen und der minimalen Strömungsgeschwindigkeit. Bei zunehmendem Widerstand wird diese Differenz immer größer während die mittlere Strömungsgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) geringer wird. Damit ergibt sich bei hohem Gefäßwiderstand ein hoher PI und umgekehrt. Normwerte für den PI peripherer Arterien liegen über 4 (beziehungsweise  $> 6$  für die Femoralarterie und  $> 8$  für die Poplitealarterie). Werte unter 4 signalisieren ein okklusives Geschehen im proximalen Gefäßabschnitt. Bardelli et al. zeigten für renale Durchblutungsstörungen für RI und PI schlechte NPV (negativ prädiktive Werte) unter 75%, während andere Parameter des Geschwindigkeit-Zeit-Spektrums, wie systolische Akzelerationszeit (AT), maximale systolische Akzeleration ( $ACC_{\text{max}}$ ) und Akzelerations-Index ( $AI_{\text{max}}$ ) immer negativ-prädiktive Werte von über 95% aufwiesen. Darum werden RI und PI von Bardelli et al. nicht als Screeningmethode empfohlen (Bardelli et al. 2006). Trotzdem werden sie bei fast jedem modernen Ultraschall-Gerät automatisch berechnet und angezeigt.

Janssen untersuchte 2005 den Nutzen des PI zur Quantifizierung einer kritischen Extremitätenischämie. Demnach lag eine kritische Extremitätenischämie bei einem PI  $< 1,2$  mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 62% vor. Der ABI hatte vergleichsweise nur eine Sensitivität von 71% beziehungsweise Spezifität von 42% (Janssen 2005). Jedoch unterliegt der PI wie der RI Schwankungen durch multiple Faktoren, wie Entzündung und Hyperthermie, die den peripheren Widerstand senken. Daher sind beide Parameter wenig spezifisch für die Entität der PAVK.

#### *Relative pulse slope index (RPSI)*

Der RPSI (Einheit:  $s^{-1}$ ) ist ein Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums, der durch Division der maximalen systolischen Akzeleration ( $ACC_{\text{max}}$ ) mit der mittleren Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) berechnet wird ( $RPSI = ACC_{\text{max}} / V_{\text{mean}}$ ). Laut Buschmann et al. ist der Parameter zur Detektion von stenosebedingten Flussveränderungen geeignet. In einer klinischen Studie zeigten die Autoren gute Spezifitätswerte von 93% bzw. 95% bei einem Grenzwert von  $45 s^{-1}$  bei Studienteilnehmern ohne Diabetes bzw. einen Grenzwert von  $58 s^{-1}$  bei Studienteilnehmern mit Diabetes. Die Sensitivitätswerte lagen aber lediglich bei 46% bzw. 57% bei Studienteilnehmern ohne bzw. mit Diabetes (Buschmann et al. 2018).

#### *Maximale Spitzengeschwindigkeit ( $V_{\text{max}}$ oder PSV = peak systolic velocity)*

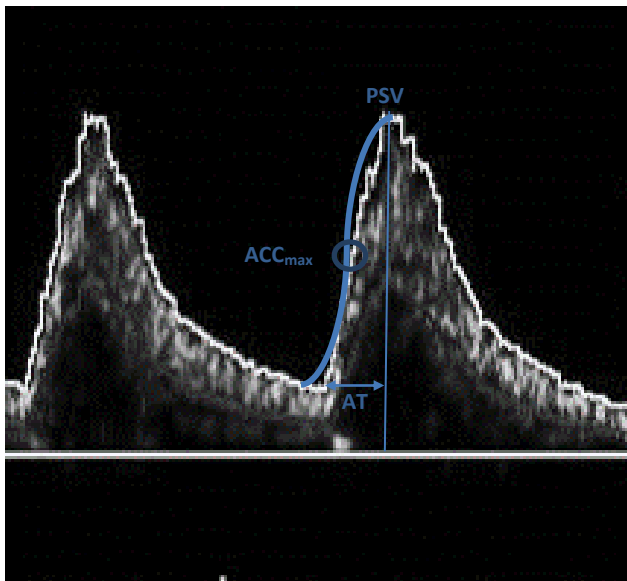
Die maximale Spitzengeschwindigkeit (PSV oder  $V_{\text{max}}$ ) wird im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum am höchsten Punkt der Kurve abgelesen (Abb. 20). Normale Spitzengeschwindigkeiten liegen bei 55 cm/s für die Knöchelarterien und 110 cm/s an der Femoralisarterie. Franz et al. zeigten für eine 70%-ig

stenosierende PAVK eine Sensitivität und Spezifität der maximalen Spitzengeschwindigkeit von 79,9% beziehungsweise 79,2% (PPV: 88,2%; NPV: 66,7%) bei einem Grenzwert zum Pathologischen von  $> 180 \text{ cm/s}$  (Franz et al. 2013).

Weiterhin kann aus der intrastenotischen PSV und der proximal gemessenen PSV ein Verhältnis gebildet werden: der PVR oder Vr, im Englischen: ratio of PSV. Mit dieser Rate ist der Stenosegrad quantitativ beurteilbar in einem Bereich von einer Verengung von 50 - 99%. Ein PVR  $> 2$  zeigt eine 50%-ige Stenose und ein PVR  $> 4$  korreliert mit einer 70%-igen Stenose (Hodgkiss-Harlow und Bandyk 2013; Ranke et al. 1992).

#### *Maximale systolische Akzeleration ( $ACC_{max}$ )*

Unter  $ACC_{max}$  (Einheit:  $\text{m/s}^2$ ) versteht man den maximalen Anstieg der frühen systolischen Beschleunigungsphase. Der Messpunkt der  $ACC_{max}$  im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum ist definiert als der Punkt der mittleren systolischen Anstiegskurve, an dem ein Wechsel der Kurve zwischen konkav-aufwärts und konkav-abwärts erfolgt (Abb. 20). Die  $ACC_{max}$  lässt sich aus der Formel  $ACC_{max} = \Delta V_{max}/AT_{max}$  berechnen (Bardelli et al. 2006; Brouwers et al. 2020).



**Abbildung 20:** Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum mit Kennzeichnung von maximaler Spitzengeschwindigkeit (peak systolic flow = PSV), syst. Akzelerationszeit (AT) und maximaler systolischer Akzeleration ( $ACC_{max}$ )

Die maximale systolische Akzeleration wird insbesondere in der Diagnostik von Nierenarterienstenosen genutzt. Bardelli et al. geben diesbezüglich eine Sensitivität und Spezifität der  $ACC_{max}$  von 94% beziehungsweise 75% an.



Mittels eines Herzkreislaufmodells zeigten Brouwers et al. in vitro, dass die maximale systolische Akzeleration geeignet ist, eine PAVK zu detektieren. Es war eine starke Korrelation zwischen  $ACC_{max}$  und dem Schweregrad der simulierten Stenose zu verzeichnen, weshalb die Autoren davon ausgingen, dass mithilfe des Parameters auch eine Beurteilung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK möglich ist. (Brouwers et al. 2020)

Van Tongeren et al. beschrieben hinsichtlich der Detektion einer PAVK Grenzwerte der  $ACC_{max}$  von  $> 10 \text{ m/s}^2$ , beziehungsweise  $< 6,5 \text{ m/s}^2$ . Ein Wert von über  $10 \text{ m/s}^2$  schließt die PAVK praktisch aus, während Patienten mit einer  $ACC_{max}$  von unter  $6,5 \text{ m/s}^2$  wahrscheinlich eine PAVK aufweisen. Patienten mit Werten innerhalb dieser Grenzen haben jedoch trotzdem ein 30%-iges Risiko, an einer PAVK erkrankt zu sein. Van Tongeren et al. befürworten dennoch die Verwendung der  $ACC_{max}$ , falls der ABI unverlässlich ist. Die Autoren geben für einen Grenzwert von  $\leq 8,45 \text{ m/s}^2$  eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 87% an (PPV 87%, NPV 91%). Buschmann et al. untersuchten ebenfalls die Sensitivität und Spezifität der  $ACC_{max}$  zur Diagnostik einer PAVK und prüften vergleichend den Einfluss eines koinzidenten Diabetes mellitus. Bei Studienteilnehmern ohne Diabetes mellitus (N=90) ergab sich bei einem Grenzwert der  $ACC_{max}$  von  $4,98 \text{ m/s}^2$  eine Sensitivität und Spezifität von 88% bzw. 74%. Für den ABI mit einem Grenzwert von  $< 0,8$  war eine Sensitivität und Spezifität von 96% bzw. 60% zu verzeichnen. Bei Patienten mit Diabetes (N = 76) konnten für einen Grenzwert von  $4,44 \text{ m/s}^2$  Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der  $ACC_{max}$  von 57% bzw. 98% ermittelt werden. Der ABI hatte in der Diabetikergruppe bei einem Grenzwert von  $< 0,88$  eine Sensitivität von 56% und lag damit ungefähr auf dem gleichen Niveau, die Spezifität lag bei 83% und damit niedriger als bei der  $ACC_{max}$ . Die Autoren empfehlen eine Kombination aus  $ACC_{max}$  und dem relative pulse slope index (RPSI) um eine Sensitivität von 68% in der Diabetiker-Gruppe zu erzielen. Laut den Autoren wurden bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Mediasklerose höhere  $ACC_{max}$ -Werte gemessen. Es ist somit möglich, dass eine bestehende Mediasklerose die Messung der  $ACC_{max}$  beeinflusst. Eine genauere Aussage ist jedoch nicht möglich, da in dieser Studie nicht erfasst wurde, ob bei den Studienteilnehmern eine Mediasklerose vorlag. (Buschmann et al. 2018)

Vorteil dieser Methodik, ebenso wie bei allen Parametern des Geschwindigkeit-Zeit-Spektrums ist die kostengünstige, zeitsparende Anwendung ohne Bedarf an zusätzlichem Equipment. Bei der Duplex-Sonografie ist jedoch die große Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers von Nachteil. (van Tongeren et al. 2010), (Bardelli et al. 2006)

#### *Akzelerations-Index $AI_{max}$ nach Bardelli et. al*

Bardelli et al. stellen neben der  $ACC_{max}$  einen weiteren Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums zur Quantifizierung renaler Durchblutungsstörungen vor: den Akzelerations-Index  $AI_{max}$ . Er

soll laut den Autoren weniger anfällig für die Variabilität von Strömungskurven sein und insbesondere einen besseren PPV haben. Der  $AI_{max}$  wird kalkuliert aus dem Quotienten von  $ACC_{max}$  und  $V_{max}$ . In der Studie hatte der  $AI_{max}$  bei einem Grenzwert von 9,0/s eine Sensitivität von 93%, eine Spezifität von 84%, einen PPV von 70% und einen NPV von 97% (Bardelli et al. 2006)

Trotz der Vielzahl an alternativ von der Leitlinie empfohlenen Methoden zur Diagnostik einer PAVK bei Elevation des ABI > 1,3 ergeben sich Limitationen (Tab. 27).

**Tabelle 27:** Alternative diagnostische Parameter mit Sensitivität und Spezifität sowie deren Limitationen und Vergleich zu Sensitivität und Spezifität der systolischen Akzelerationszeit und der AT-Differenz der Arteria tibialis posterior bei Studienteilnehmern mit Mediasklerose aus dieser Arbeit

Diagnostischer Parameter	Publikation, Jahr	Se	Sp	Limitation
Toe-Brachial-Index	Tehan et al., 2015	71	78	Amputation, Wunden, Schmerzen bei der Messung
Oszillographie	-	-	-	Geringe Datenlage, Messung aufwendig
Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung	Brownrigg et al., 2016	82	-	Nur eine Studie, Messung aufwendig, kein Screening möglich
Pulsatilitätsindex	Janssen et al., 2005	87	62	Nicht als Screeningmethode geeignet, viele Störfaktoren bei der Messung
Resistance-Index	-	-	-	Geringe Datenlage, nicht als Screeningmethode geeignet
Relative pulse slope index	Buschmann et al., 2018	57	95	geringe Sensitivität
Maximale Spitzengeschwindigkeit	Franz et al., 2013	80	79	Datenlage nur für > 70%-iger Stenose der PAVK verfügbar
Maximale systolische Akzeleration		57	98	Sensitivität bei Diabetikern geringer, Beeinflussung durch MM möglich
Akzelerationsindex	Bardelli et al., 2006	93	84	Bisher keine Daten für PAVK
Systolische Akzelerationszeit	Tolke, 2021	86	89	
AT-Differenz	Tolke, 2021	92	80	

AT: systolische Akzelerationszeit; MM: Mediasklerose; Se: Sensitivität; Sp: Spezifität; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit;

Zusammenfassend ist die Datenlage für die Oszillographie, die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung, den Resistance- und Pulsatilitätsindex, die maximale Spitzengeschwindigkeit sowie für den Akzelerationsindex insbesondere hinsichtlich einer Anwendung bei Diabetikern oder anderen Risikopatienten für eine Mediasklerose bisher nicht ausreichend für eine klare Empfehlung. Des Weiteren sind tcPO<sub>2</sub>-Messung, RI und PI als Screening-Methode ungeeignet. Die beste Datenlage ergibt sich für den Toe-Brachial-Index. Der TBI ist jedoch ähnlich wie der ABI in seiner Anwendung limitiert, zum Beispiel bei vorliegenden Amputationen. Außerdem ist im Gegensatz zum ABI der Grenzwert zum Pathologischen umstritten und die Sensitivität wird von vielen Autoren als gering beschrieben. Wenig sensitiv sind außerdem der RPSI (57%) und die ACC<sub>max</sub> (57%), insbesondere bei Vorliegen eines Diabetes mellitus. Die in dieser Arbeit untersuchten Parameter des Geschwindigkeit-Zeit-Spektrums systolische Akzelerationszeit und AT-Differenz sind, wie in Tabelle 27 gezeigt, den vorgestellten alternativen diagnostischen Methoden in Sensitivität und

Spezifität nicht unterlegen und können auch bei Vorliegen einer Mediasklerose zur Detektion und Quantifizierung einer PAVK herangezogen werden.

### 5.8 Limitationen der klinischen Studie

In der Ultraschall-Diagnostik ist die Erfahrung des Untersuchers im Wesentlichen ausschlaggebend für eine genaue Messung. Die Abhängigkeit vom Untersucher ist somit eine Limitation der systolischen Akzelerationszeit. Eine manuelle Messung birgt zudem die Gefahr, dass die Zeit im Spektrum nicht richtig abgelesen wird. Jedoch scheint diese Methode gegenüber einer automatischen Messung durch das Gerät trotzdem suffizienter und genauer zu sein, wie anhand des RI und PI, die die Geräte oft selbstständig messen, zu sehen ist. Des Weiteren ist bei den verwendeten Geräten die Abmessung im Spektrum nicht auf die Millisekunde genau. Verschiebt man den Cursor um eine Einheit nach rechts wird die Zeit nicht um eine Millisekunde verlängert, sondern je nach Gerät und abgeleitetem Spektrum 1 - 3 Millisekunden, was zu einer stärkeren Varianz der erhobenen Werte führt. Dies könnte die zum Teil in dieser Arbeit gefundenen klinisch unerwarteten Signifikanzen erklären. Für die Anwendung der systolischen Akzelerationszeit in der PAVK-Diagnostik sollte daher eine Modifizierung der Einstellung in den Ultraschallgeräten erfolgen. Eine Aufnahme des Parameters in den Katalog der automatisch generierten Parameter des Geschwindigkeits-Zeit-Spektrums wie der RI und der PI ist sinnvoll, erfordert aber eine Änderung der Messweise dieser Geräte.

Eine weitere Limitation der syst. Akzelerationszeit als alternative PAVK-Diagnostik zur ABI-Kalkulation ist die Abhängigkeit der Methode von der Verfügbarkeit eines geeigneten Ultraschallgerätes. Während die ABI-Messung in jeder Hausarztpraxis leicht durchführbar ist und kein aufwendiges Equipment benötigt, ist die Messung der AT mithilfe der Duplexsonographie den ambulanten Angiologen und den Krankenhäusern vorbehalten, die über entsprechende Geräte verfügen. Eine Möglichkeit wäre jedoch, die Messung der syst. Akzelerationszeit in CW-Doppler-Geräte zu integrieren, die auch in der hausärztlichen Praxis zur Bestimmung des ABI Anwendung finden. Bei hohem Risiko für eine vorliegende Mediasklerose oder einem erhöht gemessenem ABI könnte direkt im Anschluss an die ABI-Messung die Ermittlung der AT erfolgen.

Eine ROC-Kurven-Analyse, wie hier zur Ermittlung der Spezifität und Sensitivität der systolischen Akzelerationszeit durchgeführt, bedarf einer großen Fallzahl. Diese war vor allem in den höheren PAVK-Stadien zu gering, um aussagekräftige Sensitivitäts- und Spezifitätswerte zu erhalten. Somit zeigt diese Arbeit vor allem die gute qualitative Aussagekraft der AT in frühen PAVK-Stadien. Für eine genaue Grenzwertbestimmung in den höheren Stadien müsste eine erneute Datenerhebung mit höherer Fallzahl erfolgen. Die niedrigen Fallzahlen in den höheren Stadien erlaubten es zudem in

dieser Arbeit nicht, für PAVK Stadien IIb, III und IV getrennte Grenzwerte zu erheben. Daher kamen alle Patienten in diesen Stadien in die Gruppe  $\geq$  IIb wodurch die Grenzwernerhebung noch ungenauer wurde. Für die Erhebung genauer Wertebereiche der syst. Akzelerationszeit für die einzelnen PAVK-Stadien, sind nach nun bewiesener Unabhängigkeit der AT von einer koinzidenten Mediasklerose weiterführende Untersuchungen mit höheren Fallzahlen erforderlich.

## 5.9 Schlussfolgerungen

In der PAVK-Diagnostik stehen vielfältige Parameter zur Verfügung. Unklar ist jedoch, ob eine vorliegende Mediasklerose die Sensitivität und Spezifität dieser Parameter, ähnlich wie es bei der ABI-Kalkulation gut untersucht und nachgewiesen ist, beeinflusst.

Es konnte in der vorliegenden klinischen Studie bewiesen werden, dass eine Mediasklerose die Messung der systolischen Akzelerationszeit nicht verfälscht. Schlussfolgernd kann die systolische Akzelerationszeit bei PAVK-Patienten mit nachgewiesener oder hohem Risiko für eine Mediasklerose zur Diagnostik herangezogen werden. Die vorliegende klinische Studie konnte in Ergänzung zu einer vorangegangenen Studie der angiologischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Halle (S.) (Taute B.-M. 2015) zeigen, dass ABI und syst. Akzelerationszeit miteinander korrelieren und stellt Äquivalenzbereiche zur Einordnung und Kategorisierung des hämodynamischen Schweregrades der PAVK vor. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die systolische Akzelerationszeit als auch die AT-Differenz eine PAVK bereits in frühen klinischen Stadien detektieren und zwischen den klinischen Stadien der PAVK differenzieren kann. Jedoch ist die Bestimmung sowohl der AT als auch der AT-Differenz nicht in gleichem Maße praktikabel und leicht durchführbar wie die des ABI. PAVK-Patienten, die an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, haben ein hohes Risiko für eine koexistente Mediasklerose und damit einen nicht verlässlichen ABI. Die PAVK kann in ihrem Schweregrad unterschätzt werden und der Patient eine fehlerhafte, nicht ausreichende Therapie erhalten. Zur besseren Orientierung in der hausärztlichen Praxis ist die Integration eines Moduls in die handelsüblichen CW-Doppler-Geräte sinnvoll, welches die systolische Akzelerationszeit messen und angeben kann. Erhärtet sich durch pathologische AT-Werte und zweifelhaftem ABI der Verdacht auf eine vorliegende PAVK, sollte dem Patienten zu einer fachärztlichen Untersuchung geraten werden. In einer angiologischen Praxis kann eine Duplexsonographie der peripheren Arterien zur Quantifizierung einer möglichen PAVK erfolgen. Bei Bedarf und insbesondere bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit ist zusätzlich eine Sonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße zur Risikostratifizierung sinnvoll. So kann sich der Arzt einen Überblick über das Ausmaß des atherosklerotischen Prozesses nicht nur der Extremitäten sondern des gesamten Körpers verschaffen und sich gemeinsam mit dem Patienten auf ein individuelles Therapiekonzept hinsichtlich Risikoreduktion und Prophylaxe verständigen.

## 6 Zusammenfassung

Die Ankle-Brachial-Index-Bestimmung ist das empfohlene diagnostische Basisverfahren zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Bei Inkompressibilität der Knöchelarterien infolge einer Mediasklerose versagt diese Messmethode und eine ABI-Kalkulation ist nicht möglich. Damit sind Risikopatienten für eine Mediasklerose wie Diabetiker, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Patienten hohen Alters mit der alleinigen Bestimmung des Ankle-Brachial-Index bezüglich einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit unterdiagnostiziert.

Im 21. Jahrhundert, in dem Fallzahlen metabolischer Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II stark zunehmen und das Durchschnittsalter der Bevölkerung im Allgemeinen ansteigt, hat das Mantra der Medizin „daran denken!“ nach wie vor einen großen Stellenwert. Es darf nicht versäumt werden, Patienten mit diesen Risikofaktoren genauer zu untersuchen, anstatt sich alleinig auf den ABI-Wert zu verlassen. Diese Patienten bedürfen weiterer Diagnostik bei einem angiologischen Facharzt und einer Bestimmung der AT beziehungsweise der AT-Differenz.

Wünschenswert wäre die Integration der systolischen Akzelerationszeit in den hausärztlichen Alltag. Die in der Allgemeinarztpraxis verwendeten CW-Doppler-Geräte sowie die zunehmend verbreiteten Taschen-Doppler-Geräte könnten beispielsweise darauf programmiert werden, zusätzlich die AT anzuzeigen. Trotz der etwas ungenaueren Messung am Gerät, wäre eine Abschätzung möglich und damit die Entscheidung, ob eine Überweisung zum Angiologen zu erwägen ist.

Die Hypothese, dass die AT auch bei Mediasklerose anwendbar ist, wurde in dieser Arbeit verifiziert. Es wurde bestätigt, dass die syst. Akzelerationszeit die Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK erlaubt, auch wenn eine Mediasklerose vorliegt. Zur Prüfung der Hypothese wurden verschiedene Probanden und Patientengruppen untersucht. Eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit wurde durch Vergleich und Signifikanzanalyse der mittleren AT-Werte gefäßgesunder Probanden ausgeschlossen. Es konnte im vorliegenden Patientenkollektiv bestätigt werden, dass die syst. Akzelerationszeit mit dem ABI bei Patienten ohne MM korreliert und eine Aussage über den Schweregrad der PAVK erlaubt.

Die AT-Differenz als neuer Parameter wurde eingeführt, um unabhängig vom ABI die AT zu bewerten, mit dem Ergebnis, dass analog zur AT auch mit der AT-Differenz eine Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK möglich ist. Der Vorteil der AT-Differenz liegt darin begründet, dass diese im Gegensatz zur syst. Akzelerationszeit auch bei proximal stenosierenden Prozessen, zum Beispiel bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose, anwendbar ist.

Die beschriebenen Grenzwerte der AT-Differenz in den einzelnen Stadien können dabei lediglich eine Tendenz anzeigen. Für genauere Werte bedürfte es einer größer angelegten Studie mit einer höheren Fallzahl.

In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse sind mit der systolischen Akzelerationszeit und der AT-Differenz zwei sonographische Parameter beschrieben wurden, die bei fast allen PAVK-Patienten, insbesondere Patienten mit zusätzlich vorliegender Mediasklerose und in jedem PAVK-Stadium zur Anwendung kommen können.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aboyans, V.; Ho, E.; Denenberg, J. O.; Ho, L. A.; Natarajan, L.; Criqui, M. H. (2008): The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. In: *Journal of vascular surgery* 48 (5), S. 1197–1203. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.06.005.
- AbuRahma, A. F.; Adams, E.; AbuRahma, J.; Mata, L. A.; Dean, L. S.; Caron, C.; Sloan, J. (2020): Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease. In: *Journal of vascular surgery* 71 (3), S. 937–945. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.05.050.
- Aday, A. W.; Kinlay, S.; Gerhard-Herman, M. D. (2018): Comparison of different exercise ankle pressure indices in the diagnosis of peripheral artery disease. In: *Vascular medicine (London, England)* 23 (6), S. 541–548. DOI: 10.1177/1358863X18781723.
- Atkinson, J. (2008): Age-related medial elastocalcinosis in arteries. Mechanisms, animal models, and physiological consequences. In: *Journal of Applied Physiology* 105 (5), S. 1643–1651. DOI: 10.1152/jappphysiol.90476.2008.
- Bardelli, M.; Veglio F; Arosio, E.; Cataliotti, A.; Valvo, E.; Morganti, A. (2006): New intrarenal echo-Doppler velocimetric indices for the diagnosis of renal artery stenosis. In: *Kidney International* (69), S. 580–587. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407882>.
- Brooks, B.; Dean, R.; Patel, S.; Wu, B.; Molyneaux, L.; Yue, D. K. (2001): TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 18 (7), S. 528–532.
- Brouwers, J. J. W. M.; van Doorn, L. P.; van Wissen, R. C.; Putter, H.; Hamming, J. F. (2020): Using maximal systolic acceleration to diagnose and assess the severity of peripheral artery disease in a flow model study. In: *Journal of vascular surgery* 71 (1), S. 242–249. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.01.088.
- Brownrigg, J. R. W.; Hinchliffe, R. J.; Apelqvist, J.; Boyko, E. J.; Fitridge, R.; Mills, J. L. et al. (2016): Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. In: *Diabetes/metabolism research and reviews* 32 Suppl 1, S. 119–127. DOI: 10.1002/dmrr.2703.
- Buschmann, E. E.; Li, L.; Brix, M.; Zietzer, A.; Hillmeister, P.; Busjahn, A. et al. (2018): A novel computer-aided diagnostic approach for detecting peripheral arterial disease in patients with diabetes. In: *PloS one* 13 (6), e0199374. DOI: 10.1371/journal.pone.0199374.
- Conkbayir, I.; Yücesoy, C.; Edgüer, T.; Yanik, B.; Yaşar A. U.; Hekimoğlu, Baki (2003): Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters. In: *Clinical imaging* 27 (4), S. 256–260.
- Criqui, M. H.; Langer, R. D.; Fronek, A.; Feigelson, H. S.; Klauber, M. R.; McCann, T. J.; Browner, D. (1992): Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. In: *The New England journal of medicine* 326 (6), S. 381–386. DOI: 10.1056/NEJM199202063260605.
- Dachun, X.; Jue, L.; Liling, Z.; Yawei, X.; Dayi, H.; Pagoto, S. L.; Yunsheng, M. (2010): Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. In: *Vascular medicine (London, England)* 15 (5), S. 361–369. DOI: 10.1177/1358863X10378376.

Diehm, C.; Allenberg, J. R.; Pittrow, D.; Mahn, M.; Tepohl, G.; Haberl, R. L. et al. (2009): Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. In: *Circulation* 120 (21), S. 2053–2061. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865600.

Diehm, C.; Schuster, A.; Allenberg, J. R.; Darius, H.; Haberl, R.; Lange, S. et al. (2004): High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. In: *Atherosclerosis* 172 (1), S. 95–105. DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00204-1.

Diehm, C.; Weiss, T. (1997): PAVK-Fibel. Periphere arterielle Verschluss-Krankheit. 2., überarb. Aufl. Neu-Isenburg: LinguaMed-Verl.-GmbH.

Diehm, D.; Allenberg, J.R.; Haberl, R.; Darius, H.; Mahn, M.; Tepohl, G.; Holland-Letz, T.; Pittrow, D.; Trampisch, H.J. (2007): High all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease in primary care: five-year results of the getABI study. In: *Circulation* (116), II - 841. Online verfügbar unter [http://circ.ahajournals.org/content/116/Suppl\\_16/II\\_841.3](http://circ.ahajournals.org/content/116/Suppl_16/II_841.3).

Espinola-Klein, C.; Savvidis, S. (2009): Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Klinik und Diagnostik. In: *Der Internist* 50 (8), S. 919–926. DOI: 10.1007/s00108-009-2364-4.

Espinola-Klein, C.; Weißer, G. (2017): Gefäßdiagnostik an peripheren Arterien. In: *Der Internist* 58 (8), S. 787–795. DOI: 10.1007/s00108-017-0272-6.

Everhart, J. E.; Pettitt, D. J.; Knowler, W. C.; Rose, F. A.; Bennett, P. H. (1988): Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. In: *Diabetologia* 31 (1), S. 16–23.

Flanigan, D. P.; Ballard, J. L.; Robinson, D.; Galliano, M.; Blecker, G.; Harward, T. R. S. (2008): Duplex ultrasound of the superficial femoral artery is a better screening tool than ankle-brachial index to identify at risk patients with lower extremity atherosclerosis. In: *Journal of vascular surgery* 47 (4), 789-92; discussion 792-3. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.11.023.

Fowkes, F. G. R.; Rudan, D.; Rudan, I.; Aboyans, V.; Denenberg, J. O.; McDermott, M. M. et al. (2013): Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010. A systematic review and analysis. In: *The Lancet* 382 (9901), S. 1329–1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.

Fowkes, F. G. R.; Aboyans, V.; Fowkes, F. J. I.; McDermott, M. M.; Sampson, U. K. A.; Criqui, M. H. (2017): Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. In: *Nature reviews. Cardiology* 14 (3), S. 156–170. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.179.

Franz, R. W.; Jump, M. A.; Spalding, M. C.; Jenkins, J. J. (2013): Accuracy of duplex ultrasonography in estimation of severity of peripheral vascular disease. In: *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc* 22 (3), S. 155–158. DOI: 10.1055/s-0033-1336830.

Freisinger, E.; Malyar, N.; Reinecke, H. (2019): Versorgung von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. In: *Klinikerarzt* 48 (05), S. 177–180. DOI: 10.1055/a-0883-4168.

Gornik, H. L.; Garcia, B.; Wolski, K.; Jones, D. C.; Macdonald, K. A.; Fronck, A. (2008): Validation of a method for determination of the ankle-brachial index in the seated position. In: *Journal of vascular surgery* 48 (5), S. 1204–1210. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.06.052.

Gröchenig, E. (2002): Gefäßmedizin. Berlin, Leiben: ABW Wiss.-Verl.



- Guo, X.; Li, J.; Pang, W.; Zhao, M.; Luo, Y.; Sun, Y.; Hu, D. (2008): Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 72 (4), S. 605–610. DOI: 10.1253/circj.72.605.
- Hankey, G. J. (2006): Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease. In: *JAMA* 295 (5), S. 547. DOI: 10.1001/jama.295.5.547.
- Ho, C. Y.; Shanahan, C. M. (2016): Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 36 (8), S. 1475–1482. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.306717.
- Hodgkiss-Harlow, K. D.; Bandyk, D. F. (2013): Interpretation of arterial duplex testing of lower-extremity arteries and interventions. In: *Seminars in vascular surgery* 26 (2-3), S. 95–104. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2013.11.002.
- Hoyer, C.; Sandermann, J.; Petersen, L. J. (2013): The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. In: *Journal of vascular surgery* 58 (1), S. 231–238. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.03.044.
- Janssen, A. (2005): Pulsatility index is better than ankle-brachial doppler index for non-invasive detection of critical limb ischaemia in diabetes. In: *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten* 34 (4), S. 235–241. DOI: 10.1024/0301-1526.34.4.235.
- Kaschwich, M.; Peters, F.; Hischke, S.; Rieß, H. C.; Gansel, M.; Marschall, U. et al. (2020): Long-term incidence of cancer after index treatment for symptomatic peripheral arterial disease - a health insurance claims data analysis. In: *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten* 49 (6), S. 493–499. DOI: 10.1024/0301-1526/a000901.
- Kröger, K.; Stang, A.; Kondratieva, J.; Moebus, S.; Beck, E.; Schmermund, A. et al. (2006): Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. In: *European journal of epidemiology* 21 (4), S. 279–285. DOI: 10.1007/s10654-006-0015-9.
- Kröger, K.; Stewen, C.; Santosa, F.; Rudofsky, G. (2003): Toe pressure measurements compared to ankle artery pressure measurements. In: *Angiology* 54 (1), S. 39–44. DOI: 10.1177/000331970305400105.
- Lange, S. F.; Trampisch, H.-J.; Pittrow, D.; Darius, H.; Mahn, M.; Allenberg, J. R. et al. (2007): Profound influence of different methods for determination of the ankle brachial index on the prevalence estimate of peripheral arterial disease. In: *BMC public health* 7, S. 147.
- Lanzer, P.; Shanahan, C. (2000): Morbus Mönckeberg: Gefäße als zweites Skelett. In: *Deutsches Ärzteblatt* 97 (25), A1746 - 1751. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/23460>.
- Lawall, H.; Huppert, P.; Rümenapf, G. (2015): S3-Leitlinie zur PAVK. Unter Mitarbeit von H. Lawall und C. Zemmrich, 30.09.2015.
- Mönckeberg, J. G. (1903): Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. In: *Virchows Arch. path Anat.* 171 (1), S. 141–167. DOI: 10.1007/BF01926946.
- Moon, J.-S.; Clark, V. M.; Beabout, J. W.; Swee, R. G.; Dyck, P. J. (2011): A controlled study of medial arterial calcification of legs: implications for diabetic polyneuropathy. In: *Archives of neurology* 68 (10), S. 1290–1294. DOI: 10.1001/archneurol.2011.211.

Mostaza, J. M.; Suarez, C.; Manzano, L.; Cairols, M.; García-Iglesias, F.; Sanchez-Alvarez, J. et al. (2006): Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17 (12 Suppl 3), S201-5. DOI: 10.1681/ASN.2006080915.

Motew, S. J.; Cherr, G. S.; Craven, T. E.; Travis, J. A.; Wong, J. M.; Reavis, S. W.; Hansen, K. J. (2000): Renal duplex sonography: main renal artery versus hilar analysis. In: *Journal of vascular surgery* 32 (3), 462-9; 469-71. DOI: 10.1067/mva.2000.108643.

Niazi, K.; Khan, T. H.; Easley, K. A. (2006): Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 68 (5), S. 788–792. DOI: 10.1002/ccd.20906.

Norgren, L.; Hiatt, W. R.; Dormandy, J. A.; Nehler, M. R.; Harris, K. A.; Fowkes, F. G. R. (2007): Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). In: *Journal of vascular surgery* 45 Suppl S, S5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.

Palanca, A.; Castelblanco, E.; Perpiñán, H.; Betriu, À.; Soldevila, B.; Valdivielso, J. M. et al. (2018): Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and diabetes. In: *Atherosclerosis* 276, S. 50–57. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.018.

Parameswaran, G. I.; Brand, K.; Dolan, J. (2005): Pulse oximetry as a potential screening tool for lower extremity arterial disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. In: *Archives of internal medicine* 165 (4), S. 442–446. DOI: 10.1001/archinte.165.4.442.

Podhaisky, T. (2005): Hämodynamische Klassifizierung der PAVK durch duplexsonographische Messungen im poststenotischen Bereich. @Halle, Univ., Diss., 2005. Halle, Saale. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:3-000008537>.

Premalatha, G.; Ravikumar, R.; Sanjay, R.; Deepa, R.; Mohan, V. (2002): Comparison of colour duplex ultrasound and ankle-brachial pressure index measurements in peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients with foot infections. In: *The Journal of the Association of Physicians of India* 50, S. 1240–1244.

Radermacher, J.; Chavan, A.; Schäffer, J.; Stoess, B.; Vitzthum, A.; Kliem, V. et al. (2000): Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. In: *Clinical nephrology* 53 (5), S. 333–343.

Ranke, C.; Creutzig, A.; Alexander, K. (1992): Duplex scanning of the peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 18 (5), S. 433–440.

Ripollés, T.; Aliaga, R.; Morote, V.; Lonjedo, E.; Delgado, F.; Martínez, M. J.; Vilar, J. (2001): Utility of intrarenal Doppler ultrasound in the diagnosis of renal artery stenosis. In: *European journal of radiology* 40 (1), S. 54–63.

Romanos, M. T.; Raspovic, A.; Perrin, B. M. (2010): The reliability of toe systolic pressure and the toe brachial index in patients with diabetes. In: *Journal of foot and ankle research* 3, S. 31. DOI: 10.1186/1757-1146-3-31

Schäberle, W.; Leyerer, L.; Schierling, W.; Pfister, K. (2016): Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis: Stenosis criteria, CEUS and recurrent in-stent stenosis. In: *Gefasschirurgie : Zeitschrift für*

*vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie : Organ der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie unter Mitarbeit der Schweizerischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie* 21, S. 4–13. DOI: 10.1007/s00772-015-0060-3.

Schröder, F.; Diehm, N.; Kareem, S.; Ames, M.; Pira, A.; Zwettler, U. et al. (2006): A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. In: *Journal of vascular surgery* 44 (3), S. 531–536. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.05.016.

Sprengers, R. W.; Janssen, K. J. M.; Moll, F. L.; Verhaar, M. C.; van der Graaf, Y. (2009): Prediction rule for cardiovascular events and mortality in peripheral arterial disease patients: data from the prospective Second Manifestations of ARterial disease (SMART) cohort study. In: *Journal of vascular surgery* 50 (6), S. 1369–1376. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.07.095.

Stoekenbroek, R. M.; Ubbink, D. T.; Reekers, J. A.; Koelemay, M. J. W. (2015): Hide and seek: does the toe-brachial index allow for earlier recognition of peripheral arterial disease in diabetic patients? In: *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 49 (2), S. 192–198. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.10.020.

Stücker, M.; Memmel, U.; Altmeyer, P. (2000): Trankskutane Sauerstoffpartialdruck- und Kohlendioxidpartialdruckmessung - Verfahrenstechnik und Anwendungsgebiete. In: *Phlebologie* (4), S. 81–91. Online verfügbar unter <https://www.schattauer.de/index.php?id=5236&mid=1065&L=0>.

Suominen, V.; Rantanen, T.; Venermo, M.; Saarinen, J.; Salenius, J. (2008): Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. In: *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 35 (6), S. 709–714. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.01.013.

Taute B.-M.; Thommes, S.; Taute, R.; Rapmund, I.; Lindner, K.; Podhaisky, H. (2009): Long-term outcome of patients with mild intermittent claudication under secondary prevention. In: *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten* 38 (4), S. 346–355. DOI: 10.1024/0301-1526.38.4.346.

Taute, B.-M.; Thommes, S.; Taute, R.; Podhaisky, H. (2011): The possible risk of cancer in claudicants. In: *Angiology* 62 (7), S. 579–584. DOI: 10.1177/0003319711400308.

Taute B.-M., Taute R. (2015): Systolische Akzelerationszeit (AT) des Geschwindigkeits-Zeitspektrums der Knöchelarterien zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). In: *Vasa* 44 (Supplement 88), S. 10–90. DOI: 10.1024/0301-1526/a000476.

Tehan, P.; Bray, A.; Keech, R.; Rounsley, R.; Carruthers, A.; Chuter, V. H. (2015): Sensitivity and Specificity of the Toe-Brachial Index for Detecting Peripheral Arterial Disease: Initial Findings. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 34 (10), S. 1737–1743. DOI: 10.7863/ultra.15.14.09071.

Tönnies, T.; Röckl, S.; Hoyer, A.; Heidemann, C.; Baumert, J.; Du, Y. et al. (2019): Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 36 (10), S. 1217–1225. DOI: 10.1111/dme.13902.

van Tongeren, R. B.; Bastiaansen, A. J.; van Wissen, R. C.; Le Cessie, S.; Hamming, J. F.; van Bockel, J. H. (2010): A comparison of the Doppler-derived maximal systolic acceleration versus the ankle-brachial pressure index or detecting and quantifying peripheral arterial occlusive disease in diabetic patients. In: *J Cardiovasc Surg (Torino)* 51 (3), S. 121–131. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523290/>

Vinuesa, S. G.; Ortega, M.; Martinez, P.; Goicoechea, M.; Campdera, F. G.; Luño, J. (2005): Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. In: *Kidney international. Supplement* (93), S44-7. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09310.x.

Voll, B. (2019): Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Amputationsrate ist ein Desaster. In: *Deutsches Ärzteblatt* 116 (42), A1900-A1902. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/210376/Periphere-arterielle-Verschlusskrankheit-Amputationsrate-ist-ein-Desaster>.

Wattanakit, K.; Folsom, A. R.; Duprez, D. A.; Weatherley, B. D.; Hirsch, A. T. (2007): Clinical significance of a high ankle-brachial index: Insights from the Atherosclerosis Risk in Communities. In: *Atherosclerosis*, S. 459–464. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574125>.

Wikström, J.; Hansen, T.; Johansson, L.; Lind, L.; Ahlström, H. (2008): Ankle brachial index <0.9 underestimates the prevalence of peripheral artery occlusive disease assessed with whole-body magnetic resonance angiography in the elderly. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 49 (2), S. 143–149. DOI: 10.1080/02841850701732957.

Williams, D. T.; Harding, K. G.; Price, P. (2005): An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. In: *Diabetes care* 28 (9), S. 2206–2210. DOI: 10.2337/diacare.28.9.2206.

Youden, W. J. (1950): Index for rating diagnostic tests. In: *Cancer* 3 (1), S. 32–35. DOI: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3.

Young, M. J.; Adams, J. E.; Anderson, G. F.; Boulton, A. J.; Cavanagh, P. R. (1993): Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. In: *Diabetologia* 36 (7), S. 615–621.

Zeller, T. (2007): Arteriosklerotische Nierenarterienstenose: Klinik, Diagnostik und Effekt der endovaskulären Therapie. In: *Zeitschrift für Gefäßmedizin*, S. 5–9. Online verfügbar unter <http://www.kup.at/journals/summary/6844.html>.

Zwiebel W. J. (1983): Introduction to vascular ultrasonography. third edition. 3. Aufl. 1 Band. Philadelphia: W. B. Saunders Company.

## 8 Thesen

- 1) Die systolische Akzelerationszeit im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum der Knöchelarterien eignet sich zur Detektion und Verlaufsbeurteilung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.
- 2) Zwischen ABI und systolischer Akzelerationszeit besteht eine Korrelation, wodurch die systolische Akzelerationszeit ebenso wie der ABI als quantitatives Maß für den hämodynamischen Schweregrad einer PAVK angesehen werden können.
- 3) Die systolische Akzelerationszeit ist unbeeinflusst vom Vorliegen einer Mediasklerose und hat bei Patienten mit dieser Komorbidität eine gute Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik einer PAVK und der Beurteilung des hämodynamischen Schweregrades.
- 4) Die AT-Differenz ist alters- und geschlechtsunabhängig, vom Vorliegen einer Mediasklerose unbeeinflusst und ermöglicht die Diagnostik sowie Verlaufsbeurteilung einer PAVK bei guter Sensitivität und Spezifität.

## **Selbstständigkeitserklärung**

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle, den 27.06.2021

## Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Betreuerin Frau apl. Prof. Dr. med. habil. B.-M. Taute für die Überlassung dieses spannenden Themas, die langjährige und verständnisvolle Unterstützung, den regen wissenschaftlichen Austausch und die unermüdliche Bereitschaft Studierenden mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Weiterhin möchte ich dem gesamten Team des Arbeitsbereiches der Angiologie im Universitätsklinikum Halle (S.) und dem Julius-Bernstein-Institut für Physiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, hier insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Oliver Thews sowie Dr. rer. nat. Andreas Christ, für die Mitwirkung am experimentellen Teil der Studie und Zurverfügungstellung des Herz-Kreislauf-Modells danken.

Einen besonderen Dank möchte ich außerdem allen Studienteilnehmern aussprechen, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Ich danke meiner Familie Susanne, Detlef und Julia Tolke, die mich durch das gesamte Studium und darüber hinaus in allen Belangen unterstützt und ermutigt haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten. Weiterhin danke ich Christoph Piller für seine lebensbejahende, positive und liebevolle Art, die mich stets motivierte und durch welche auch herausfordernde Zeiten zu überwinden waren.

Zu guter Letzt möchte ich es nicht missen, der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und all Ihren Mitarbeitern dafür zu danken, dass Sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir halfen, den Weg einzuschlagen, den ich seither gegangen bin.