

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Tissue Optical Perfusion Pressure (TOPP) zur Bewertung der Mikrozirkulation bei
peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Laura Messner
aus Villingen-Schwenningen

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2 Diagnose.....	4
1.2 Knöchel-Arm-Index	5
1.2.1 Definition	5
1.2.2 Messung mit Oszillometrie.....	6
1.2.3 Messung mit Continuous-Wave-Doppler-Ultraschall	7
1.3 Zehendruckmessung.....	7
1.4 Optischer Gewebepерфуsionsdruck (TOPP).....	8
1.5 Ziel der Studie und Fragestellung	10
2 Methoden.....	12
2.1 Studiendesign und Patientenkohorte	12
2.2 Oszillometrie ABI und TOPP	16
2.3 Ethik	17
2.4 Statistik.....	18
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Ergebnisse: Gruppe 1	19
3.1.1 Korrelation des oszillometrischen ABI mit dem cw-Doppler-ABI	19
3.1.2 Korrelation von TOPP mit dem systolischen cw-Doppler-Druck.....	21
3.2 Ergebnisse: Gruppe 2	23
3.2.1 Korrelation von TOPP mit TP.....	23

3.2.2	Verhältnis zwischen Umfang und Druckmanschettenbreite des Knöchels und des ersten Zehs.....	25
3.3	Ergebnisse: Gruppe 3	25
3.3.1	Klinische Parameter und Komorbiditäten.....	25
3.3.2	Korrelation des ABI mit ICD und ACD	26
3.3.3	Korrelation von TOPP mit ICD und ACD	26
3.3.4	Korrelation von TOPP mit dem oszillometrischen ABI	27
3.3.5	Korrelation von APSV-ATA und APSV-ADP mit dem ABI	28
3.3.6	Korrelation von TOPP mit APSV-ATA und APSV-ADP	28
3.4	Ergebnisse: Gruppen 1, 2 und 3	29
4	Diskussion.....	34
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse und Einordnung in die Literatur	34
4.2	Limitationen der Studie	38
4.3	Schlussfolgerung.....	39
5	Zusammenfassung.....	40
	Literaturverzeichnis.....	42

Abkürzungsverzeichnis

ABI	ankle brachial index (Knöchel-Brachial-Index)
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACD	absolute claudication distance (maximale Gehstrecke)
ADP	Arteria dorsalis pedis
APSV	ankle peak systolic velocity (systolische Maximalgeschwindigkeit auf Höhe des Knöchels)
APSV-ADP	Mittelwert aus systolischer Maximalgeschwindigkeit der ATP auf Höhe des Knöchels und der ADP
APSV-ATA	Mittelwert aus systolischer Maximalgeschwindigkeit der ATP auf Höhe des Knöchels und der ATA
ASC	Arteria subclavia
ATA	Arteria tibialis anterior
ATP	Arteria tibialis posterior
AV	Arteria vertebralis
CI	confidence interval (Konfidenzintervall)
CTA	Computertomografie-Angiografie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
cw-Doppler	Continuous-Wave-Doppler-Ultraschall
ICD	initial claudication distance (schmerzfreie Gehstrecke)
MRA	Magnetresonanz-Angiografie
oABI	oszillometrischer Knöchel-Arm-Index
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPG	Photoplethysmografie
SPP	skin perfusion pressure
TB	Truncus brachiocephalicus

TBI	toe brachial index (Zehen-Arm-Index)
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOPP	tissue optical perfusion pressure (optischer Gewebepерфуsionsdruck)
TP	toe pressure (Zehendruck)
VSC	Vena subclavia

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Photoplethysmografische (PPG) Sensoren an der großen Zehe zur Bestimmung des optischen Gewebedrucks (TOPP) und Druckmanschetten am Knöchel an der rechten (rot) und linken (blau) unteren Extremität.....	14
Abbildung 2: Photoplethysmografische (PPG) Sensoren an der großen Zehe (rot) am rechten Fuß und an der <i>Arteria dorsalis pedis</i> (ADP) (blau) zur gleichzeitigen Bestimmung des optischen Gewebedrucks (TOPP) und des ADP-Signals während der Deflation der Druckmanschette. Die Untersuchungen an gesunden Probanden ergaben ein gleichzeitiges Auftreten des Signals bei Druckabnahme am Knöchel an beiden Sensoren, wie im vorliegenden Fall gezeigt (140 mmHg).	15
Abbildung 3: Regressionsanalyse des mit dem cw-Doppler ermittelten ABI gegenüber dem oszillometrischen ABI (oABI) und die entsprechende Bland-Altman-Darstellung. A und B: hoher cw-Doppler-ABI im Vergleich zum oABI (A) und Bland-Altman-Plot (B). C und D: mittlerer cw-Doppler ABI vs. oABI (C) und Bland-Altman-Plot (D). E und F: niedriger cw-Doppler ABI vs. oszillometrischer ABI (E) und Bland-Altman-Diagramm (F). Die durchgezogenen Linien in den Diagrammen B, D und F stellen Mittelwerte ± 2 Standardabweichungen dar. Die Daten zeigen eine Überschätzung des oABI im Vergleich zum mittleren und niedrigen cw-Doppler-ABI. Es gab nahezu keinen Unterschied zwischen oABI und hohem cw-Doppler ABI (Gruppe 1, n = 99, 39 Frauen, 60 Männer).	20
Abbildung 4: Regressionsanalyse des optischen Gewebedrucks (TOPP) im Vergleich zum hohen systolischen cw-Doppler-Druck und zum niedrigen systolischen cw-Doppler-Druck. A und B: hoher cw-Doppler-Druck vs. TOPP (A) und Bland-Altman-Diagramm (B). C und D: niedriger cw-Doppler-Druck vs. TOPP (C) und Bland-Altman-Diagramm (D). Die durchgezogenen Linien in den Diagrammen B und D stellen Mittelwerte $\pm 2SD$ dar. Die Daten zeigen eine Überschätzung des TOPP gegenüber dem niedrigen systolischen cw-Doppler-Druck, aber fast keine Überschätzung zwischen TOPP und hohem systolischen cw-Dopplerdruck (Gruppe 1, n = 99: 39 Frauen, 60 Männer).	22
Abbildung 5: Optischer Gewebedruck (TOPP) vs. hoch- und niedrigsystolischem cw-Doppler-Druck der <i>Arteria dorsalis pedis</i> (ADP) und <i>Arteria tibialis posterior</i> (ATP). Boxplots zeigen den Median, den Interquartilsbereich und das 5- bis 95-prozentige Konfidenzintervall (CI) sowie Ausreißer (95 % CI: TOPP 146, 158,6 mmHg vs. cw-	

Doppler hoch 145, 156 mmHg vs. cw-Doppler niedrig 120,5, 133,5 mmHg). Der niedrige systolische cw-Doppler-Druck ist signifikant niedriger als der TOPP und der hohe systolische cw-Doppler-Druck (Gruppe 1, n = 99, 39 Frauen, 60 Männer). 23

Abbildung 6: A: Regressionsanalyse des optischen Gewebedrucks (TOPP) gegenüber dem Zehendruck (TP). B: Bland-Altman-Diagramm von TOPP vs. TP. Die durchgezogenen Linien in Grafik B stellen Mittelwerte \pm 2 SD dar. Die Daten zeigen eine Überschätzung des TOPP im Vergleich zum TP. C: TOPP vs. TP. Boxplots zeigen Median, Interquartilsbereich und 5- bis 95-%-Konfidenzintervall (CI) sowie Ausreißer (95-%-CI: TOPP 116,2, 127,4 mmHg vs. TP 79,4, 90,2 mmHg). Der absolute Unterschied zwischen TOPP und TP betrug $37,0 \pm 1,88$ mmHg (Gruppe 2, n = 103, 40 Frauen, 63 Männer)..... 24

Abbildung 7: A und B: Regressionsanalyse des oszillometrischen Knöchel-Brachial-Index (ABI) vs. optischem Gewebedruck (TOPP) in Ruhe (A) und nach Belastung (B). Die Korrelation von ABI und TOPP ist nach Belastung besser als beim ABI in Ruhe (Gruppe 3, n = 121, 43 Frauen, 78 Männer)..... 27

Abbildung 8: A und B: Regressionsanalyse des Knöchel-Brachial-Index (ABI) gegenüber der systolischen Maximalgeschwindigkeit der *Arteria tibialis posterior* am Knöchel und der distalen *Arteria tibialis anterior* (APSV-ATA) in Ruhe (A) und nach Belastung (B). C und D: Regressionsanalyse des optischen Gewebedrucks (TOPP) gegenüber der APSV-ATA in Ruhe (C) und nach Belastung (D). Die Korrelation von TOPP zu APSV-ATA in Ruhe ist besser als die von ABI zu APSV-ATA. Die Korrelation verbessert sich nach Belastung (Gruppe 3, n = 121, 43 Frauen, 78 Männer). 29

Abbildung 9: Beispiel eines Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und stark eingeschränkter Fußdurchblutung auf der Höhe des rechten Knöchels vor und nach dem interventionellem Eingriff. A: MRT vor dem Eingriff (AIC, *Arteria iliaca communis*; AIE, *Arteria iliaca externa*; AFC, *Arteria femoralis communis*; TEA: Thrombendarteriektomie mit Patch; AFS, *Arteria femoralis superficialis*; AFP, *Arteria femoralis profunda*; APOP: *Arteria poplitea*). B: MRT der Unterschenkel vor dem Eingriff (ATA, *Arteria tibialis anterior*; AFIB, *Arteria fibularis*; ATP, *Arteria tibialis posterior*. 1: Chronischer Totalverschluss (CTO) der ATA mit kollateralen Arterien; 2: Stenose; 3:ATA-CTO; 4: ATP-CTO). C-E: Angiografie des distalen Unterschenkels und Knöchels vor (C, Kollateralarterie von AFIB zu ATP) und nach Rekanalisation (D, Knöchel; E, mittelbeinig)..... 30

Abbildung 10: F und G: Optischer Gewebedurchblutungsdruck (TOPP) ABI in Ruhe vor (F) und 1 Tag nach dem Eingriff (G, blau, TOPP linkes Handgelenk/Knöchel und rotes rechtes Handgelenk/Knöchel TOPP).....	31
Abbildung 11: Beispiel eines Patienten mit Verschluss der <i>Arteria subclavia</i> und Kollateralen vor und nach Intervention. A: MRT vor der Intervention (ACC, <i>Arteria carotis communis</i> mit Stent; ASC, <i>Arteria subclavia</i> ; VSC, <i>Vena subclavia</i> ; ACI, <i>Arteria carotis interna</i> ; AV, <i>Arteria vertebralis</i>). B: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) des linken Armes vor der Intervention. C und D: DSA nach der Intervention (TB, <i>Truncus brachiocephalicus</i>).....	32
Abbildung 12: E-H: Optischer Gewebedruck (TOPP) am Zeigefinger vor der Intervention in Ruhe (E) und nach Belastung (F) und 4 Wochen nach der Intervention in Ruhe (G) und nach Belastung (H).	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der pAVK	5
Tabelle 2: Diagnostische Methoden der pAVK.....	8
Tabelle 3: Klinische Merkmale, Komorbiditäten und Einstufung der pAVK anhand der Krankengeschichte	13

1 Einleitung

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist durch eine chronisch verminderte arterielle Perfusion charakterisiert, die in einer reduzierten Durchblutung der Extremitäten resultiert und hauptsächlich die Beine betrifft. Es handelt sich um eine progressive Manifestation der Atherosklerose, die unbehandelt zu Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Ischämie führt und im schlimmsten Fall in der Amputation von Gliedmaßen oder Tod resultiert (1). Das Risiko von Infektionen und Wundbrand ist bei pAVK-Patienten ebenfalls erhöht (2). Zudem weisen diese häufig kardiovaskuläre Komorbiditäten auf, die die Prognose verschlechtern (3). Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen der pAVK und der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Die pAVK gilt derzeit als nicht heilbar, jedoch kann die Progression der Erkrankung durch eine Änderung des Lebensstils verzögert oder auch verhindert werden, insbesondere dann, wenn die Krankheit früh erkannt wird (4). Daher ist die frühe Entdeckung einer peripheren Durchblutungsstörung für den Patienten wichtig und im Gegensatz dazu besteht ein geringer Bekanntheitsgrad der Datenlage und eine mangelnde Früherkennung dieser Erkrankung (5-7).

Im Folgenden werden die Epidemiologie, Ätiologie und Diagnostik der Erkrankung beschrieben und eine Methode der speziellen Diagnostik, der Knöchel-Arm-Index, wird vorgestellt.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit sind über 230 Millionen Menschen von einer pAVK der unteren Extremitäten betroffen – mit der höchsten Inzidenz beim älteren Menschen über 80 Lebensjahren (1, 6, 8). Sowohl in Industriestaaten als auch in Staaten mit niedrigerem Einkommen liegt die Prävalenz bei 10 bis 20%, jedoch nimmt sie in letzteren schneller zu (9, 10). Die Erkrankung tritt meist im fortgeschrittenen Alter – nach dem 50. Lebensjahr – auf. Im Alter von 80 Jahren hat jeder fünfte Mensch eine Form dieser Erkrankung. Sie kommt bei bestimmten ethnischen Gruppen häufiger vor. So zeigten Studien aus den USA, dass Afroamerikaner und Angehörige indigener Völker häufiger erkranken als

Personen kaukasischer oder asiatischer Herkunft (9, 11-13). Die pAVK wurde ursprünglich als eine Krankheit betrachtet, die hauptsächlich bei Männern auftritt. Als mögliche Begründung für ein potenziell selteneres Auftreten bei Frauen wurde ein protektiver Effekt des Östrogens angesehen (14). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass Frauen mindestens genauso häufig an einer pAVK erkranken wie Männer und dass eine Hormonersatztherapie keinen Beitrag zur Prävention der Erkrankung leistet (15-17). Manche Studien zeigten sogar eine höhere Prävalenz bei Frauen an (18, 19). Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich zwischen Industriestaaten und solchen Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, wobei in der letzt genannten Gruppe die Prävalenz bei Männern niedriger ist als bei Frauen (10). Grundsätzlich prädestinieren alle Risikofaktoren einer Atherosklerose auch für die Entwicklung einer pAVK. Als etablierte Risikofaktoren für die pAVK gelten das Lebensalter mit zunehmendem Risiko ab 50 Jahren, eine Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, eine Hypercholesterinämie, Rauchen und Adipositas, welche als ein Body-Mass-Index über 30 kg/m² definiert ist (20, 21). Auch ist an die genetische Disposition zu denken und es liegt ein erhöhtes Risiko vor, wenn ein Familienmitglied bereits an pAVK oder koronarer Herzkrankheit erkrankt ist oder war.

In den meisten Fällen (> 90 %) ist die untere Extremität von der pAVK betroffen (22). Entsprechend der genauen Lokalisation wird zwischen einer pAVK des Beckens, des Oberschenkels und des Unterschenkels sowie einem Mischtyp mit Stenosen in proximalen und distalen Arterien unterschieden.

Die pAVK der unteren Körperhälfte resultiert meistens aus einer Atherosklerose der Bauchaorta, der Oberschenkelarterien oder der Beinarterien (9). Der pAVK liegt pathophysiologisch meist eine Bildung/Ablagerung atherosklerotischer Plaques in den Arterien zugrunde. Zu Beginn einer pAVK sind die Arterien noch in der Lage, diese durch die Plaque entstandenen Stenosen zu kompensieren, indem sie sich erweitern und somit den Blutfluss aufrechterhalten (positives remodeling). Diese Kompensation ist jedoch nur begrenzt möglich und es kommt schließlich zu einer Verengung der Arterie, einem verminderten Blutfluss und letztendlich zu einem vollständigen Verschluss der Arterie (negatives remodeling). In diesem Stadium entstehen Ischämien und Embolien.

Die Hämodynamik innerhalb der Arterien hängt von dem Ausmaß der Plaque-Ablagerungen und der daraus resultierenden Gefäßverengung ab (23). Bei

vollständigem Verschluss kann der Blutfluss auf kleinere umliegende Arterien ausweichen (24). Ein solcher Kollateralfluss kann zwar den Blutfluss aufrechterhalten, jedoch führen die kleineren Arterien weniger Blut als die Hauptarterie und es kommt zu einer Einschränkung der Durchblutung. Dies ist für die pAVK charakteristisch und ruft entsprechende Symptome hervor. Insbesondere beim Gehen – wenn sich der Blutfluss in den Muskeln der unteren Extremitäten erhöht – kann der kollaterale Blutfluss die Versorgung dieser Muskeln nicht mehr aufrechterhalten. Es kommt zu einer vorübergehenden Ischämie in den Muskeln, welche sich in Ermüdung, Krämpfen und Schmerzen äußert. Dies führt zu einer Verlangsamung und einem Anhalten der Patienten beim Gehen, sodass sich die Blutversorgung wieder regenerieren und die Symptome verschwinden können (1). Aus diesem Grund gilt die Claudicatio als ein entscheidendes Symptom und die schmerzfreie Gehstrecke als ein wichtiger Parameter bei der Diagnose der pAVK und der Klassifikation des pAVK-Stadiums.

Die Grenzen des kollateralen Blutflusses werden von Patienten mit pAVK oft erst unter Belastung der unteren Extremitäten erreicht, sodass zumindest in den frühen Stadien der Erkrankung im Ruhezustand häufig keine Beeinträchtigungen oder Schmerzen auftreten und manchmal eine langsam zunehmende Stenose mit konsekutivem kollateralisiertem Verschluss einer zuführenden Arterie zunächst gar nicht auffällt (5). Erst wenn der Energiebedarf der Muskeln durch Bewegung erhöht ist und Nachfrage und Angebot differieren, treten dann Ischämie bedingte Symptome auf. Die anfänglich fehlenden Beschwerden führen dazu, dass die pAVK oft undiagnostiziert bleibt oder erst nach einer Progression und Verschlechterung der Durchblutung erkannt wird (1). In späteren Stadien kann der kollaterale Blutfluss auch im Ruhezustand nicht mehr aufrechterhalten werden, sodass es auch ohne Belastung zu Schmerzen in den Extremitäten kommt (Ruheischämie). Diese ischämischen Ruheschmerzen können sich auch als Brennen in den Füßen und Fußsohlen äußern und werden manchmal als Polyneuropathie fehlgedeutet (1).

Eine schwere Komplikation der pAVK ist die kritische Extremitätenischämie (*critical limb ischemia* [CLI]), bei der es zu einer beeinträchtigenden Wundheilung und zu Schmerzen im Ruhezustand kommt, welche das Risiko einer Amputation und die Mortalität erhöhen (25). Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, die zusätzlich zu der pAVK an Diabetes mellitus erkrankt sind (26). Die schlecht heilenden Wunden und ischämischen Gangränen resultieren aus einer stark beeinträchtigten Durchblutung der

Extremitäten, sodass es zu Infektionen und Gewebeuntergang kommt, die eine Amputation notwendig machen, um einer Ausbreitung der Ischämie und der Infektion entgegenzuwirken.

1.1.2 Diagnose

Nur ein Fünftel bis ein Drittel der Patienten mit pAVK ist symptomatisch. Dies bedeutet, dass die meisten Betroffenen entweder asymptomatisch sind oder nur unspezifische Symptome aufweisen (9). Somit kann die Erkrankung im Frühstadium übersehen werden, da die derzeit verfügbaren Messmethoden nicht genau genug sind, um leichte Veränderungen in der Flussrate zu erkennen. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit unterscheidet sich kaum zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten – daher ist eine frühzeitige Erkennung essenziell für die Minimierung der Risikofaktoren und das Überleben. Die Symptomatik umfasst eine Claudicatio, atypische Beinschmerzen und eine kritische Ischämie der Gliedmaßen (8, 27). Die Diagnosestellung erfolgt aus einer Kombination aus Anamnese, Inspektion, Palpation, Auskultation und Ermittlung des Knöchel-Arm-Indexes (*ankle brachial index* [ABI]). Bei unzureichenden Erkenntnissen aus der initialen Diagnostik kann diese durch die Ermittlung weiterer Indices (Zehen-Arm-Index bzw. *toe brachial index* [TBI]), eine Oszillografie, eine transkutane Sauerstoffdruckmessung und Belastungstests abgesichert werden.

Entsprechend der Schwere der Erkrankung erfolgt die Klassifizierung der Krankheitsgrade. Hier finden insbesondere zwei Klassifikationen Anwendung: die Stadieneinteilung nach Fontaine- und die Rutherford-Klassifikation (Tabelle 1) (28). Die Fontaine-Klassifikation unterscheidet fünf Krankheitsstadien, basierend auf dem symptomatisch-klinischen Krankheitsbild (29). Die Rutherford-Klassifikation umfasst vier Stadien und sieben Kategorien entsprechend dem Geh- und Ruheschmerz und insbesondere in Orientierung an dem systolischen Verschlussdruck auf Knöchelhöhe (30).

Tabelle 1: Klassifikation der pAVK

Stadium	Definition der Stadien	
Fontaine		
I	asymptomatisch, keine vollständige Okklusion des Gefäßes	
II	leichte Claudicatio in der Extremität	
IIa	Claudicatio bei einer Gehstrecke von über 200 Metern	
IIb	Claudicatio bei einer Gehstrecke von unter 200 Metern	
III	Schmerzen in den Füßen im Ruhezustand	
IV	Nekrose oder Gangrän der Extremität	
Rutherford		
Stadium	Kategorie	Definition
0	R0	asymptomatisch
	R1	leichte Claudicatio
I	R2	moderate Claudicatio
	R3	schwere Claudicatio, Knöcheldruck _{sys} < 50 mmHg nach Belastung
II	R4	Schmerzen im Ruhezustand, Knöcheldruck _{sys} in Ruhe < 40 mmHg, Zehendruck _{sys} < 30 mmHg
III	R5	ischämische Ulzeration in den Zehen, Knöcheldruck _{sys} in Ruhe < 60 mmHg, Zehendruck _{sys} < 40 mmHg
	R6	schwere ischämische Ulzeration oder Gangrän

In der vorliegenden Arbeit wird eine neue diagnostische Methode der pAVK mit Bestimmung des mikrozirkulatorischen systolischen Verschlussdrucks auf Knöchelhöhe im Vergleich zu den etablierten Diagnostikmethoden untersucht. In den folgenden Unterkapiteln werden deshalb zuerst der ABI, die Zehendruckmessung sowie die danach die neue Methode diskutiert.

1.2 Knöchel-Arm-Index

1.2.1 Definition

Der ABI ist der Quotient aus dem höchsten systolischen Blutdruck der Unterschenkelarterien auf Höhe des Knöchels und dem höchsten systolischen Blutdruck an beiden Oberarmarterien (31, 32). Die Messung erfolgt im Liegen nach einer Zeit des Equilibriums. Bei einem Quotient über 0,9 und kleiner 1,3 wird von keiner pathologischen Veränderung der Gefäße ausgegangen, ein Quotient von 0,9 oder niedriger deutet hingegen auf eine Verengung der Beinarterien Arterien hin. Werte

unter 0,5 deuten auf eine schwere pAVK und kritische Ischämie des Beines hin (33). Bei Vorliegen einer Mediasklerose sind die Gefäße am Unterschenkel nicht komplett komprimierbar und der periphere Blutdruck wird falsch zu hoch gemessen und deshalb kann der ABI dann größer als 1,3 sein. Das kann beispielsweise bei Diabetes mellitus oder einer chronischer Niereninsuffizienz der Fall sein (34-36).

Die Messung des ABI im Ruhezustand ist ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität sowohl bei symptomatischer als auch asymptomatischer pAVK (37, 38). Der ABI kann konventionell mittels Continuous-Wave(cw)-Doppler-Ultraschall oder alternativ mittels Oszillometrie bestimmt werden.

1.2.2 Messung mit Oszillometrie

Bei der oszillometrischen ABI-Messung wird in der Regel die Pulswellenanalyse verwendet. Hierbei wird eine oszillometrische Manschette oberhalb des Knöchels und am Oberarm oder oberhalb des Handgelenks am Unterarm angelegt und konsekutive oszillometrische Druckmessungen bei abfallendem Druck vorgenommen (39-41). Die so ermittelte maximale Blutdruckamplitude (oszillometrischer Index) wird als der Knöchelblutdruck oder Armbloodruck im ABI verwendet. Die oszillometrische Messung kann Unterschiede zwischen symptomatischen, asymptomatischen und gesunden Personen detektieren, erkennt jedoch einen ABI unter 0,9 nur mit einer moderaten Sensitivität (39). Die ABI-Bestimmung mittels Oszillometrie gilt jedoch als ein praktikabler und schneller Test, der nicht durch Beobachtungsfehler beeinträchtigt wird und keine besondere Ausbildung erfordert (37, 42, 43). Somit kann die oszillometrische ABI-Messung leicht erlernt und auch von einem unerfahrenen Untersucher durchgeführt werden (44, 45). Die automatische Oszillometrie erfasst das stärkste Pulswellensignal und reflektiert auf Höhe des oszillometrischen Indexes den mittleren arteriellen Druck. Die oszillometrische Blutdruckbestimmung und die automatisierte oszillometrische ABI-Bestimmung zeigen sich hinsichtlich der Sensitivität und der Spezifität vergleichbar (46).

1.2.3 Messung mit Continuous-Wave-Doppler-Ultraschall

Die ABI-Bestimmung mithilfe des cw-Doppler-Ultraschalls stellt den Referenzstandard für die Diagnostik der pAVK dar. Hierfür wird der systolische Knöcheldruck mit einem bidirektionalen cw-Doppler-Handmessgerät bestimmt und das erste Signal des Zielgefäßes während der Deflation der Druckmanschette erfasst. Im Vergleich zur Oszillometrie erfasst der cw-Doppler-Ultraschall zuverlässiger eine pAVK bei niedrigen ABI-Werten (47). Als nachteilig gelten bei dieser Methode der vergleichsweise hohe Zeitaufwand und die Möglichkeit von Beobachter-/Anwenderfehler.

In Tabelle 2 sind die bisher verfügbaren diagnostischen Methoden einschließlich ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile entsprechend der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Gesellschaft für Gefäßmedizin gegenübergestellt (48).

1.3 Zehendruckmessung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer Mediasklerose kommt es beim ABI zu unplausiblen Messergebnissen. Da die Mediasklerose die Unterschenkelarterien viel häufiger betrifft als die Zehenarterien, kann zusätzlich die Messung des Zehendrucks mit einer Manschette um den großen Zeh erfolgen. Die Erfassung des Großzehendrucks bei Werten weniger als 30 mmHg gibt einen zusätzlichen Hinweis auf das Vorliegen einer kritischen Ischämie. Der Zehendruck liegt etwa 30 mmHg unter dem systolischen Knöcheldruck und ein pathologische Zehen-Arm-Index (TBI) beträgt 0,7 und weniger.

Im Gegensatz zum ABI weist der TBI eine lineare Assoziation zu kardiovaskulären Ereignissen auf (49). Er kann daher als Ergänzung zum ABI bei nicht plausiblen Messwerten bestimmt werden. Bei Diabetikern mit einem ABI $> 1,3$ empfiehlt sich die zusätzliche Messung des TBI (48).

Tabelle 2: Diagnostische Methoden der pAVK

Methode	Messung	Vorteile	Nachteile
Knöchel-Arm-Index (ABI)	Bestimmung des höchsten systolischen Blutdrucks im Knöchel und der Arteria brachialis	einfache Messung, zuverlässiger Ausschluss einer pAVK	nicht für alle Entitäten sensitiv
Zehen-Arm-Index (TBI)	Messung des systolischen Blutdrucks am Zeh und der Arteria brachialis	einfache Messung	schwierig bei niedrigem TP, Korrelation mit Knöcheldruck nicht bekannt
Oszillografie	mechanische oder elektrische oszillografische Messung des Blutflusses	einfache Messung, ermöglicht Bestimmung der Lokalisation des Verschlusses, insbesondere bei akralen Durchblutungsstörungen und Mediasklerose	Oszillografie nicht immer indiziert oder möglich
transkutane Sauerstoff	Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks	geeignet bei CLI zur Bestimmung des Risikos von Amputationen und Wundheilungsstörungen	eingeschränkte Sensitivität, mehrere Messmethoden zur Abklärung empfohlen
Belastungstest	Zurücklegen einer Laufstrecke auf dem Laufband, Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke und der gesamten Gehstrecke	objektive Beurteilung der Claudicatio	Laufbandergometrie nicht immer verfügbar
Doppler-Ultraschall	sonografische Untersuchung der Blutgefäße	nicht invasiv, Goldstandard	Artefakte möglich, Dokumentation aufwändig, Abhängigkeit vom Untersuchenden hoch
Computertomografie-Angiografie (CTA)	CTA-Bildgebung der Gefäße	hohe Sensitivität und Spezifität, schnelle Messung, Erkennung von Komorbiditäten möglich	Strahlenexposition und Iod-haltige Kontrastmittel
Magnetresonanztomografie (MRA)	MRA-Bildgebung der Gefäße	nicht invasive, schnelle Bildgebung ohne die Nachteile der CTA	Abhängigkeit vom Untersuchenden, Kontraindikation, absolute Ruhe für hohe Bildqualität erforderlich

1.4 Optischer Gewebeperdusionsdruck (TOPP)

Tabelle 2 zeigt die Limitationen der bisher verfügbaren Messmethoden für die Diagnose einer pAVK auf. Obwohl der ABI mit moderater Sensitivität eine pAVK-

Diagnose ermöglichen kann und etabliert ist, ist er nicht sensitiv genug für die Detektion bestimmter Entitäten. Eine CLI mit konsekutiven Fußulcera und kleineren Amputationen liegt beispielsweise unterhalb der Messschwelle des ABI. Insbesondere für die Diagnose einer pAVK bei Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz ist der ABI nicht zuverlässig einsetzbar. Zusätzliche Kriterien zur Bestimmung der makro- und mikrozirkulatorischen Hämodynamik sind deshalb insbesondere für solche Patienten notwendig. Entsprechend dem *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus* (TASC) ist einer der Parameter für die Bewertung der CLI ein absoluter Zehendruck (*toe pressure* [TP]) von weniger als 30–50mmHg (50). Rutherford et al. definieren eine schwere Claudicatio bei kritischer CLI als einen Knöcheldruck von unter 50 mmHg nach einem Belastungstest (30). Obwohl der TP als ein Parameter der CLI bestimmt werden kann, ist die Messung insbesondere bei niedrigem Druck technisch nicht zuverlässig möglich und es ist noch unklar, inwiefern der TP mit dem Knöcheldruck tatsächlich korreliert (51).

Eine gute Korrelation wurde hingegen zwischen der Bestimmung des ABI und des systolischen Drucks an den Fingerspitzen und Zehenspitzen durch Infrarot-Photoplethysmografie (PPG) und den cw-Doppler-ABI festgestellt (52, 53). Eine bilaterale Messung des Infrarotsignals wurde berichtet (54). Die Messungen wurden jedoch nacheinander durchgeführt, was die Gefahr einer hyperämischen Stimulation durch wiederholte Okklusionsdruckmessungen birgt. Daher wäre eine All-in-one-Lösung mit simultanen Messungen sinnvoller. Die automatische oszillometrische Analyse der Pulswelle und die Messung des mikrozirkulatorischen Gewebepерфуusionsdrucks an den Akren der Finger und Zehen mittels optischer PPG können eine solche Untersuchung aus einer Hand ermöglichen (55, 56). Die Platzierung eines PPG-Sensors an der Zehenspitze zur Erhaltung des ersten pulsierenden optischen Signals der Gewebemikrozirkulation (*tissue optical perfusion pressure* [TOPP]) während der Deflation der Knöchelmanschette könnte weitere Informationen über die periphere Mikroperfusion in Ruhe und unmittelbar nach einer Belastung liefern. Gleiches ist natürlich mit den Fingern und einer Handgelenksmanschette an den Armen möglich. Die TOPP-Messung erfordert wenige Schritte und die Belastung für den Patienten ist gering. Die Manschetten werden hierfür an Handgelenken und Knöcheln angebracht, und die optische Sensoren an den Zehen oder Fingern. Der initial hohe Druck wird schrittweise reduziert und

aufgezeichnet. Somit kann erfasst werden, bei welcher Druckstufe die ersten optischen Pulsationen an den Zehen stattfinden.

1.5 Ziel der Studie und Fragestellung

Verschiedene diagnostische Methoden stehen für die Erkennung einer pAVK zur Verfügung, jedoch weist jedes Instrument bestimmte Limitationen auf und es zeigen sich Unterschiede in der Spezifität und Sensitivität, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten und CLI. Ziel dieser Arbeit ist vor diesem Hintergrund die Evaluation der TOPP-Messung als Methode zur Beurteilung der Gewebepfusion an den Extremitäten und des Grads der Kompensation nach Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit einer pAVK.

Der Entwicklung eines Diagnoseverfahrens, welches eine funktionsbezogene quantitative und damit objektivierbare Information über die Durchblutung bis in die Mikrozirkulation, sprich den Akren der Zehen und Kompensation nach Belastung ermöglicht, kommt aus Sicht der Prävention, Therapie und Rehabilitation eine besonders große Bedeutung zu. Die TOPP-Messung stellt diesbezüglich eine schnelle, einfache und kostengünstige Methode dar.

Die klinische Relevanz der vorliegenden Studie beruht auf der zunehmenden Prävalenz der pAVK und der Identifikation asymptomatischer Risikopatienten, um eine optimale Therapie einleiten und damit kardiovaskuläre Ereignisse sowie kritische Extremitätenischämien verhindern zu können. Es wäre somit auch möglich, die Perfusion in der Endstrecke bei schwerer CLI zu beurteilen, bei welcher der cw-Doppler an den Unterschenkelarterien anatomisch bedingt gar nicht mehr möglich ist.

Die TOPP-Messung soll als Methode zur Beurteilung der Durchblutung am Fuß im Vergleich zum ABI evaluiert werden. Außerdem soll sie im Hinblick auf die Mikroperfusion mit der Zehenarteriendruckmessung (TP) verglichen werden.

In diesem Zusammenhang soll untersucht werden, ob mit der TOPP-Messung Aussagen über das Stadium der PAVK getroffen werden können.

Dabei stellen sich folgende Forschungsfragen:

1. Korreliert die TOPP-Messung mit der ABI-Messung bei Patienten mit bekannter pAVK in Ruhe und nach Belastung?

2. Korreliert die TOPP-Messung mit dem systolischen cw-Doppler Wert, der zur Bestimmung des ABI herangezogen wird, bei Patienten mit Verdacht auf pAVK in Ruhe und nach Belastung?
3. Korreliert die TOPP-Messung mit der Zehenarteriendruckmessung (TP) zur Beurteilung der Mikroperfusion an den Extremitäten bei Patienten mit Verdacht auf pAVK?

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkohorte

Die Daten von 323 Patienten, die mit Verdacht auf pAVK in die Ambulanz des Herz-Kreislauf-Zentrums Neustadt Weinstraße eingewiesen wurden, wurden in drei unabhängigen Gruppen retrospektiv untersucht. Das zur Untersuchung verwendete oszillometrische System (Angio Experience Pro 8; Sonotechnik, Maria Rain, Österreich) war zuvor bis dato nicht validiert worden.

Die Patienten waren in 3 Gruppen unterteilt. Die drei Gruppen unterschieden sich voneinander hinsichtlich der jeweils untersuchten Parameter. In Gruppe 1 betraf das die Korrelation zwischen TOPP, Oszillometrie und cw-Doppler, in Gruppe 2 den Vergleich von TOPP und Zehendruck sowie in Gruppe 3 den Vergleich TOPP mit der oszillometrischen ABI-Messung.

In Gruppe 1 wurden 99 Patienten mit Verdacht auf pAVK analysiert, um die Korrelation der Oszillometrie mit der Referenzmethode cw-Doppler und der neuen Methode TOPP zu untersuchen. Da die Bestimmung des TP eine der bevorzugten Messmethoden für pAVK bei Diabetikern mit Mediensklerose der Unterschenkelarterien ist, wurde die Korrelation von TP und TOPP in Gruppe 2 an 103 Patienten mit Verdacht auf pAVK untersucht. Bei 83 dieser Personen wurde der Umfang des Knöchels und der ersten Zehe gemessen, um das Verhältnis von Knöchel- und Zehenumfang zur Manschettenbreite zu bestimmen.

In Gruppe 3 wurden 121 symptomatische Patienten mit dokumentierter pAVK durch Ultraschall und Magnetresonanz-Angiografie (MRA) oder Computertomografie-Angiografie (CTA) im Ruhezustand und nach Belastung durch gleichzeitige TOPP- und oszillometrische ABI-Messung untersucht.

Die Charakteristika der Patienten aller drei Gruppen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Nach den Klassifizierungen von Fontaine und Rutherford war der Grad der Erkrankung in Gruppe 3 mit symptomatischer und eindeutig nachgewiesener pAVK tendenziell höher als in den Gruppen 1 und 2 mit Verdacht auf pAVK. In den Gruppen 1 und 2 befand sich eine Reihe von Patienten mit Verdacht auf pAVK, die sich im Verlauf als gegeben herausstellte.

Tabelle 3: Klinische Merkmale, Komorbiditäten und Einstufung der pAVK anhand der Krankengeschichte

	Gruppe 1: cw-Doppler vs. Osci-ABI	Gruppe 2: TOPP vs. TP	Gruppe 3: sympt. pAVK
<i>n</i>	99	103	121
Alter in Jahren	73 ± 10,6	72,1 ± 10,1	70,6 ± 9,5
weibliches Geschlecht, <i>n</i> (%)	39 (39,4)	40 (38,8)	43 (35,5%)
durchschnittl. Größe, cm	169,6 ± 9	170,5 ± 8,5	170,3 ± 8,3
Gewicht, kg	78,5 ± 17,6	78,1 ± 16	78,1 ± 14,6
Body-Mass-Index, kg/m ²	27,1 ± 4,8	26,8 ± 4,5	26,9 ± 4,4
CVD, <i>n</i> (%)	32 (32,3)	27 (26,2)	77 (57,9)
CVD mit TIA oder Schlaganfall, <i>n</i> (%)	8 (8,1)	11 (10,7)	16 (12)
CAD, <i>n</i> (%)	24 (24,2)	22 (21,4)	32 (24)
arterieller Bluthochdruck, <i>n</i> (%)	84 (84,8)	82 (79,6)	108 (81,2)
Raucher, <i>n</i> (%)	30 (30,3)	43 (41,7)	64 (48,1)
Hypercholesterinämie, <i>n</i> (%)	45 (45,5)	47 (45,6)	64 (48,1)
Diabetes, <i>n</i> (%)	29 (29,3)	28 (27,2)	42 (31,6)
Niereninsuffizienz, <i>n</i> (%)	2 (2)	5 (4,9)	2 (1,5)
orthopädische Erkrankungen, <i>n</i> (%)	30 (30,3)	23 (22,3)	41 (30,8)
Fontaine-Klassifikation, <i>n</i> (%)			
F I	46 (46,5)	58 (56,3)	15 (12,4)
F IIa	36 (36,4)	26 (25,2)	65 (53,7)
F IIb	16 (16,2)	19 (18,4)	41 (33,9)
F III	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)
F IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rutherford-Klassifikation, <i>n</i> (%)			
R 0	44 (44,4)	58 (56,3)	6 (5)
R 1	42 (42,4)	27 (26,2)	7 (5,8)
R 2	7 (7,1)	15 (14,6)	45 (37,2)
R 3	5 (5,1)	3 (2,9)	63 (52,1)
R 4	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)
R 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
R 6	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Die Werte sind Mittelwerte + Standardabweichung und Prozentsätze; *n*, Anzahl der Patienten; (%), Prozentsatz aller Patienten; cw-Dopp., kontinuierlicher Wellen-Doppler; PAD, periphere Arterienerkrankung; Osci-ABI, oszillometrischer Knöchel-Arm-Index; TP, Zehendruck; TOPP, optischer Gewebedurchblutungsdruck; CVD, zerebrovaskuläre Erkrankung; CAD, koronare Arterienerkrankung; TIA, transitorische ischämische Attacke.

Für die Messung des oszillometrischen ABI und des TOPP wurde ein achtkanaliges Oszillometriegerät (Angio Experience Pro 8; Sonotechnik, Maria Rain, Österreich) mit gleichzeitiger Registrierung von zwei PPG-Kanälen (Angio Experience Phlebo; Sonotechnik, Maria Rain, Österreich) (Abbildung 1) verwendet.



Abbildung 1: Photoplethysmografische (PPG) Sensoren an der großen Zehe zur Bestimmung des optischen Gewebedrucks (TOPP) und Druckmanschetten am Knöchel an der rechten (rot) und linken (blau) unteren Extremität

Neben der Oszillometrie ermöglicht das System auch die konventionelle Messung des ABI mit dem Referenzstandard cw-Doppler (8 MHz, HiDopp 300; MTB Schweiz). Die TP-Bestimmung erfolgte separat mit Okklusion der Zehendruckmanschette und Registrierung des PPG-Signals (Angio Experience Phlebo) an der Spitze des ersten Zehs bei gleichzeitiger Deflation der Zehendruckmanschette. Der TOPP an der ersten Zehe wurde gleichzeitig in 10-mmHg-Schritten während der automatischen Deflation der Knöcheldruckmanschette dokumentiert. Alle Patienten der Gruppe 3 mit Ruhe- und Belastungsuntersuchungen hatten eine umfassende Ultraschalluntersuchung einschließlich der Bestimmung der systolischen Spitzengeschwindigkeit der Unterschenkelarterien (ATP, ADP, distale ATA) auf Höhe des Knöchels (APSV) und eine MRA oder eine CTA erhalten.

Bei 20 gesunden Probanden wurde das Auftreten des TOPP-Signals an der ersten Zehe und der *Arteria dorsalis pedis* (ADP) während der Deflation der Knöcheldruckmanschette dokumentiert. Die gleichzeitige PPG-Signalerfassung an der Zehe

und der ADP bei Gesunden zeigte immer pulsierende Signale auf gleichen Druckniveau (Abbildung 2).

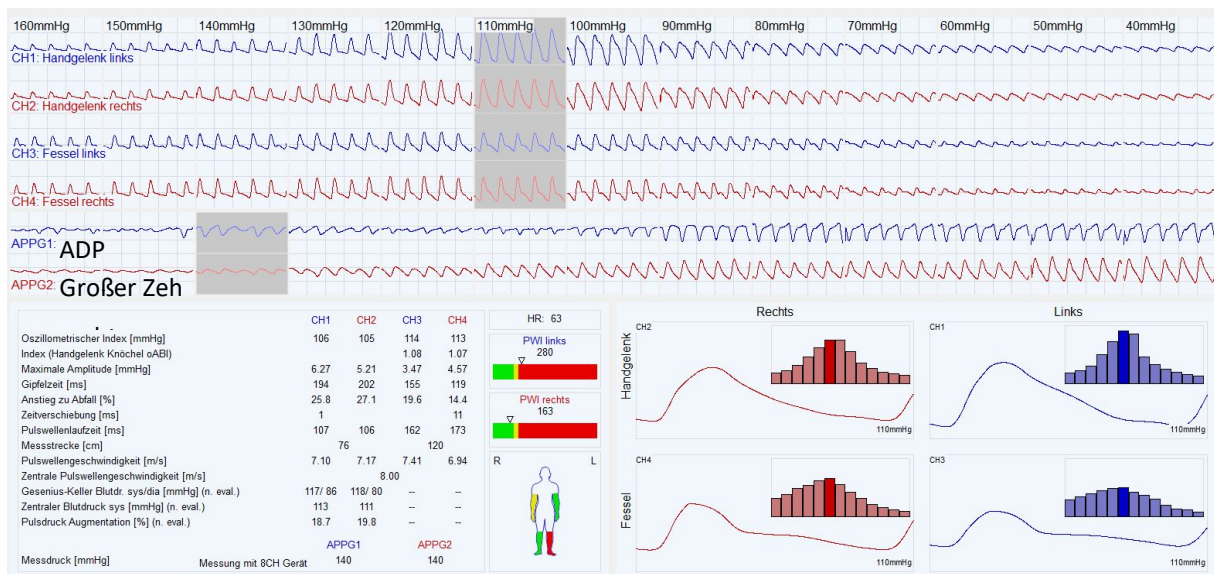


Abbildung 2: Photoplethysmografische (PPG) Sensoren an der großen Zehe (rot) am rechten Fuß und an der Arteria dorsalis pedis (ADP) (blau) zur gleichzeitigen Bestimmung des optischen Gewebedrucks (TOPP) und des ADP-Signals während der Deflation der Druckmanschette. Die Untersuchungen an gesunden Probanden ergaben ein gleichzeitiges Auftreten des Signals bei Druckabnahme am Knöchel an beiden Sensoren, wie im vorliegenden Fall gezeigt (140 mmHg).

Beginnend mit einer ersten Softwareversion zur Bestimmung des TOPP in der Gefäßambulanz der Praxis für Gefäß- und Herz-Medizin in Neustadt an der Weinstraße im Jahr 2015 wurden gleichzeitig die Oszillometrie und ein cw-Doppler in die Untersuchung der Patienten integriert. Die Reihenfolge der Messverfahren wurde systematisch geändert, um eine Verzerrung durch die Reihenfolge der Untersuchungsverfahren zu vermeiden.

2.2 Oszillometrie ABI und TOPP

Der systolische Druck wurde mit einer biphasischen cw-Dopplersonde an den Zielgefäßen (*Arteria dorsalis pedis* [ADP] und *Arteria tibialis posterior* [ATP]) am Knöchel durch Deflation der proximalen Knöchelmanschette gemessen. Der höhere Wert von ATP und ADP wurde als *hoch* und der andere als *niedrig* bezeichnet. An der *Arteria brachialis* wurde eine Standardmanschette für den Oberarm verwendet, am Handgelenk und am Knöchel eine Druckmanschette mit einer Breite von 10 cm. An jeder Zielarterie (ADP, ATP) wurde das cw-Doppler-Signal während der automatischen Manschettendehnung akustisch und visuell auf dem Bildschirm registriert. Zwei erfahrene Anwender mit mehr als 5000 bzw. 10 000 Untersuchungen führten die Messungen durch.

Die Manschettenbreite an der Zehe für die TP-Messung betrug 2 cm. Bei 83 Patienten der Gruppe 2 wurden die Umfänge des Knöchels und der ersten Zehe gemessen, um das Verhältnis von Umfang zu Manschettenbreite am Knöchel und an der ersten Zehe zu bestimmen. Die Deflation der beiden Zehenmanschetten wurde automatisch durchgeführt.

Die Bestimmung des oszillometrischen ABI in den Gruppen 1 und 2 erfolgte durch die automatische Druckdeflation aller vier Druckmanschetten (Handgelenk, Knöchel) von 200 bis 20 mmHg. Die Dokumentation der ursprünglichen pulsatilen Signale auf dem Bildschirm wurde in 10-mmHg-Schritten aufgezeichnet, während die Erhebung für den oszillometrischen ABI durch Softwareberechnung aus den ursprünglichen Signalen durchgeführt wurde. Die größte Amplitude (oszillometrischer Index), die den mittleren arteriellen Druck widerspiegelt, wurde zur Bestimmung des oszillometrischen ABI verwendet (57). Das gleichzeitig erfasste Infrarot-PPG-Signal repräsentiert die Gewebedurchblutung am äußersten Ende der Mikrozirkulation in den Akren des ersten

Zehs und wurde als TOPP des Zehs ermittelt (Abbildung 1). Neben dem PPG-Sensor ist in der Sonde ein Sensor zur Bestimmung der Temperatur auf der Hautoberfläche angebracht. Die Untersuchungen im Ruhezustand wurden nach einer Ruhezeit von 10 min in Rückenlage durchgeführt.

In Gruppe 3 wurde ein oszillometrisches Programm mit automatischer Druckdeflation von 160 auf 40 mmHg verwendet. Die Dokumentation des ursprünglichen pulsatilem Signals wurde mit demselben Verfahren wie zuvor beschrieben aufgezeichnet. Das Fehlen eines pulsierenden PPG-Signals unterhalb des Schwellenwerts von 40 mmHg wurde als 30 mmHg dokumentiert.

Die hämodynamischen Untersuchungen in Gruppe 3 wurden in Ruhe und direkt nach dem Gehen auf dem Laufband durchgeführt. Die Gehstrecken-Testung bestand aus einem standardisierten Protokoll mit konstanter Belastung (12 %, 3,2 km/h), bei dem die initiale Claudicatio-Distanz (ICD) (schmerzfreie Gehstrecke) und die absolute Claudicatio-Distanz (ACD) (absolute Gehstrecke, maximal 300 m) gemessen wurden (58).

Die Ultraschalluntersuchung umfasste die Bestimmung des Dopplerspektrums der abdominalen Aorta, der *Arteria iliaca communis* und der *Arteria iliaca externa*. Am Oberschenkel wurden die Geschwindigkeiten der *Arteria femoralis communis* und der *Arteria femoralis superficialis* sowie der *Arteria femoralis profunda* und der *Arteria poplitea* dokumentiert. Am Unterschenkel wurden die distale *Arteria tibialis anterior* (ATA), die distale *Arteria fibularis* sowie die *Arteria dorsalis pedis* (ADP) und die *Arteria tibialis posterior* (ATP) am Sprunggelenk analysiert. Im Vergleich zu früheren Veröffentlichungen zur systolischen Spitzengeschwindigkeit am Knöchel (APSV) berechneten wir zusätzlich die APSV aus dem Doppler der ATP und der ADP (APSV-ADP). Die Korrelation der APSV-ATA mit dem Schweregrad der pAVK und den Rutherford-Klassifizierungsgraden 0, 1 und 2 oder höher wurde bereits früher veröffentlicht (59, 60).

2.3 Ethik

Die rheinland-pfälzische Landesethikkommission genehmigte das Protokoll der retrospektiven Datenanalyse. Die Unterzeichnung eines Informed-Consent-Formulars war nicht erforderlich.

2.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit Sigma Stat 3.1. (Jandel Corp., San Jose, CA) durchgeführt. Die statistische Signifikanz von Unterschieden zwischen zwei Gruppen (TOPP vs. TP, Umfangsverhältnis Knöchel vs. Zeh) wurde durch einen ungepaarten zweiseitigen Student's t-Test bestimmt. In den Gruppenvergleichen wurden die Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Unterschiede zwischen drei und mehr Gruppen wurden mit einer einseitigen ANOVA statistisch ausgewertet. Wenn die Werte keine Normalverteilung aufwiesen, wurde eine ANOVA für nichtparametrische Werte (Kruskal-Wallis-Test) mit dem Instrument des Mehrfachvergleichs (Dunn's Methode) angewandt. Die statistische Signifikanz wurde bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $P < 0,05$ nach paarweiser Prüfung akzeptiert.

Zur Bestimmung der Korrelation zwischen zwei Gruppen wurde eine univariate lineare Regressionsmethode herangezogen. Ein P-Wert $< 0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant angesehen. Zum Vergleich der neuen Methode mit der Referenzmethode (z. B. Oszillometrie vs. cw-Doppler) wurden Bland-Altman-Diagramme verwendet. Die durchgezogenen Linien in den Diagrammen stellen Mittelwerte \pm Standardabweichung dar.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse: Gruppe 1

In Gruppe 1 wurden Patienten mit Verdacht auf pAVK mit dem TOPP, dem oszillometrischem ABI und dem cw-Doppler untersucht. Im Anschluss wurden die auf Basis der jeweiligen Methoden gemessenen Druckwerte hinsichtlich der Korrelation der Messwerte miteinander verglichen.

3.1.1 Korrelation des oszillometrischen ABI mit dem cw-Doppler-ABI

Die Ergebnisse des cw-Doppler-ABI in Gruppe 1 der ADP und ATP wurden in hohe und niedrige systolische Druckwerte unterteilt und mit dem oszillometrischen ABI für jede Extremität verglichen. Zusätzlich wurde der mittlere ABI von ADP und ATP berechnet. Dabei bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem oszillometrischen ABI und dem hohen cw-Doppler-ABI sowie dem mittleren und niedrigen cw-Doppler-ABI. Die höchste Korrelation wurde für den oszillometrischen ABI im Vergleich zum hohen cw-Doppler-ABI gefunden ($r = 0,65$; $P < 0,001$), was fast keinen Unterschied zwischen den Methoden im Bland-Altman-Diagramm anzeigt (ABI-Differenz $0,0038 \pm 0,0155$). Die Regressionsanalyse für den mittleren und niedrigen cw-Doppler-ABI war signifikant (Mittelwert: $r = 0,64$; $P < 0,001$; niedrig: $r = 0,59$; $P < 0,001$). Die Bland-Altman-Analyse ergab einen Unterschied zwischen dem oszillometrischen ABI und dem mittleren und niedrigen cw-Doppler-ABI (mittlerer cw-Doppler-ABI: $0,077 \pm 0,016$ und niedriger cw-Doppler-ABI: $0,15 \pm 0,018$) (Abbildung 3).

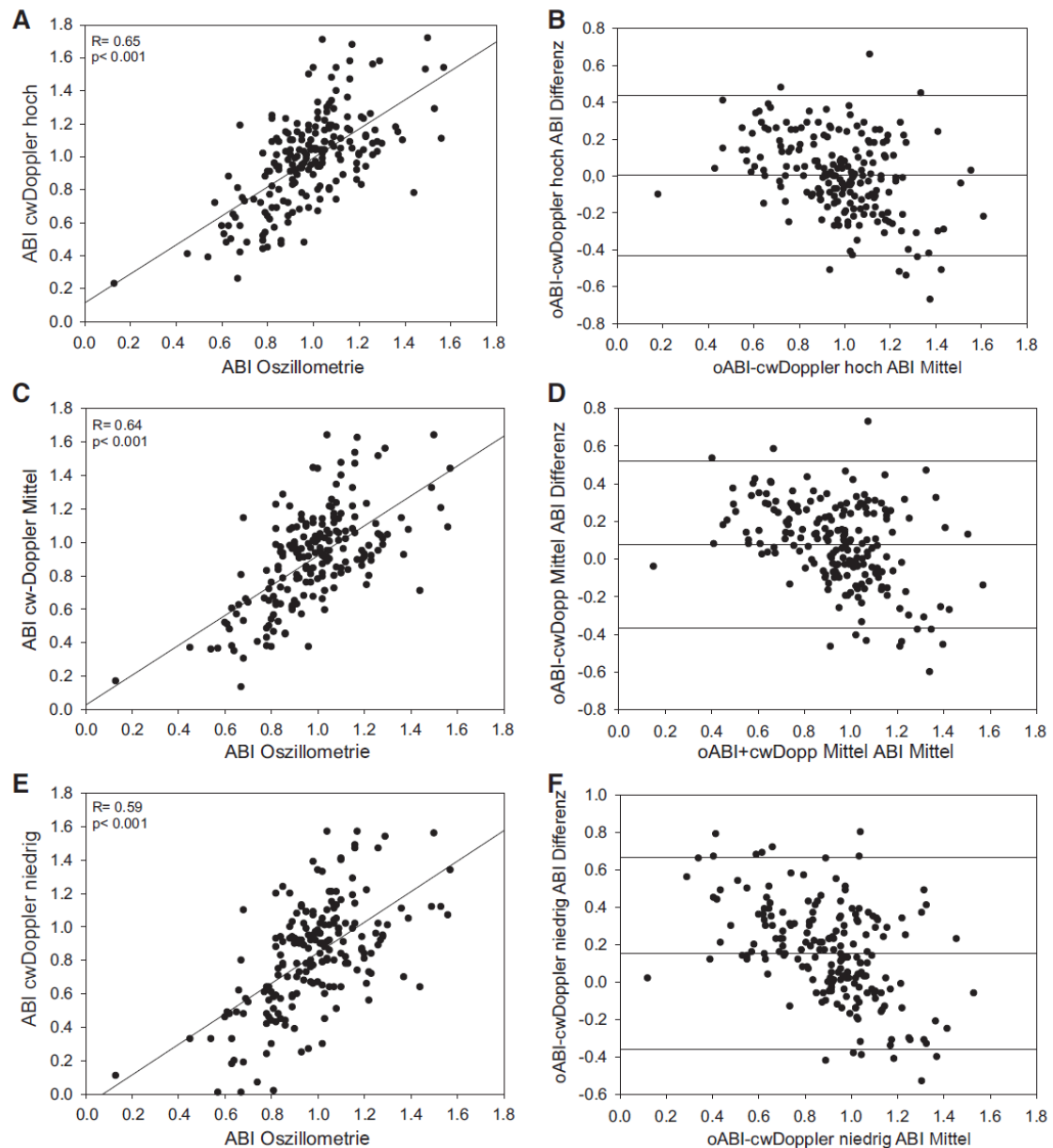


Abbildung 3: Regressionsanalyse des mit dem cw-Doppler ermittelten ABI gegenüber dem oszillometrischen ABI (oABI) und die entsprechende Bland-Altman-Darstellung. A und B: hoher cw-Doppler-ABI im Vergleich zum oABI (A) und Bland-Altman-Plot (B). C und D: mittlerer cw-Doppler ABI vs. oABI (C) und Bland-Altman-Plot (D). E und F: niedriger cw-Doppler ABI vs. oszillometrischer ABI (E) und Bland-Altman-Diagramm (F). Die durchgezogenen Linien in den Diagrammen B, D und F stellen Mittelwerte ± 2 Standardabweichungen dar. Die Daten zeigen eine Überschätzung des oABI im Vergleich zum mittleren und niedrigen cw-Doppler-ABI. Es gab nahezu keinen Unterschied zwischen oABI und hohem cw-Doppler ABI (Gruppe 1, $n = 99$, 39 Frauen, 60 Männer).

Paarweise Tests ergaben einen signifikanten Unterschied für den hohen cw-Doppler-ABI gegenüber dem niedrigen ($P < 0,001$) und dem mittleren ($P < 0,001$) cw-Doppler-ABI. Der oszillometrische ABI war signifikant höher als der niedrige ($P < 0,001$) und der mittlere cw-Doppler-ABI ($P < 0,001$). Zwischen dem hohen cw-Doppler-ABI und

dem oszillometrischen ABI ($P > 0,05$) sowie zwischen dem mittleren und dem niedrigen cw-Doppler-ABI ($P < 0,05$) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Das in dieser Anordnung verwendete oszillometrische System wies eine statistisch signifikante Korrelation mit der cw-Doppler-Referenzmethode auf.

3.1.2 Korrelation von TOPP mit dem systolischen cw-Doppler-Druck

Die Analyse von TOPP und systolischem cw-Doppler-Druck in Gruppe 1 ergab eine signifikante Korrelation zwischen TOPP und hohem systolischem cw-Dopplerdruck ($r = 0,899$; $P < 0,001$) mit fast keinem Unterschied zwischen den Methoden in der Bland-Altman-Analyse ($1,69 \pm 1,41$ mmHg). Die Korrelation zwischen TOPP und niedrigem cw-Doppler-Druck war signifikant ($r = 0,74$; $P < 0,001$), es gab jedoch einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Methoden in der Bland-Altman-Analyse ($25,3 \pm 2,34$ mmHg) (Abbildung 4, A–D).

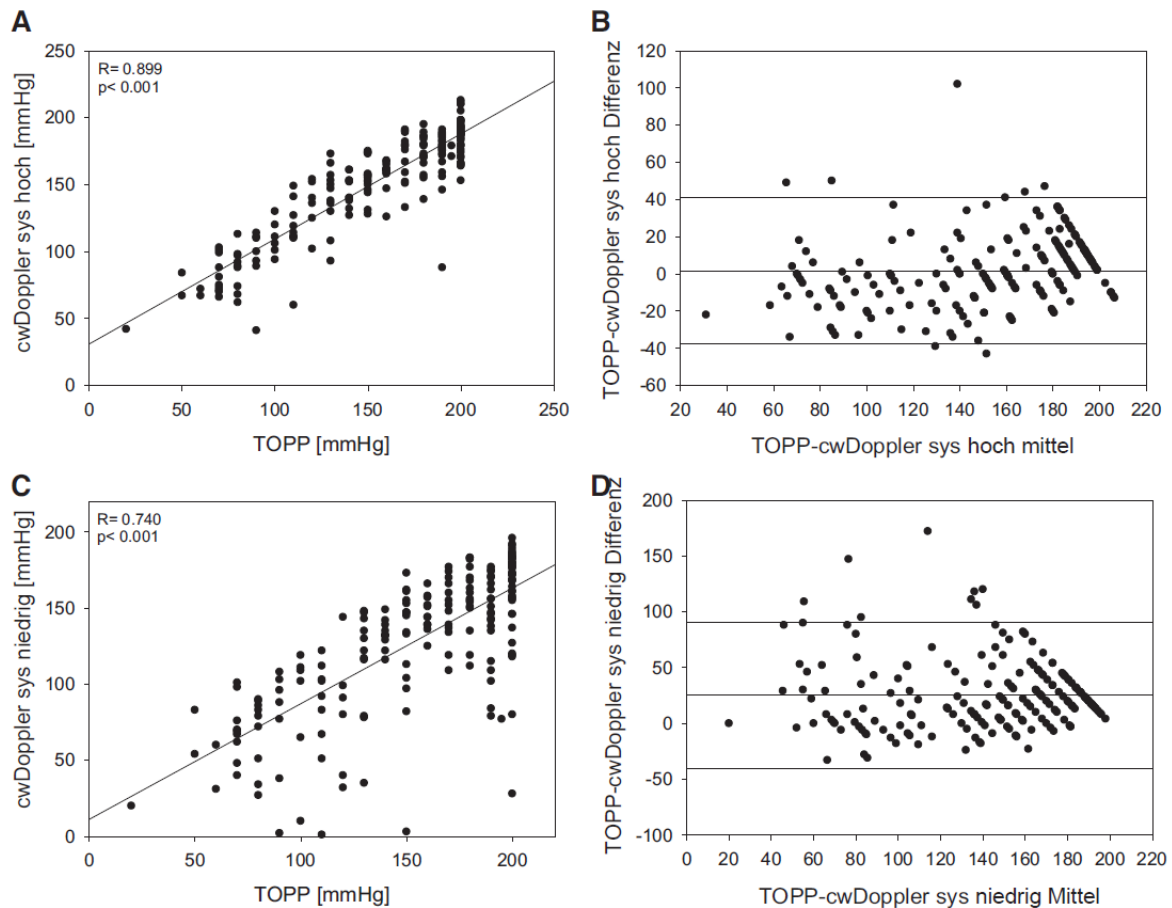


Abbildung 4: Regressionsanalyse des optischen Gewebedrucks (TOPP) im Vergleich zum hohen systolischen cw-Doppler-Druck und zum niedrigen systolischen cw-Doppler-Druck. A und B: hoher cw-Doppler-Druck vs. TOPP (A) und Bland-Altman-Diagramm (B). C und D: niedriger cw-Doppler-Druck vs. TOPP (C) und Bland-Altman-Diagramm (D). Die durchgezogenen Linien in den Diagrammen B und D stellen Mittelwerte $\pm 2SD$ dar. Die Daten zeigen eine Überschätzung des TOPP gegenüber dem niedrigen systolischen cw-Doppler-Druck, aber fast keine Überschätzung zwischen TOPP und hohem systolischen cw-Dopplerdruck (Gruppe 1, n = 99: 39 Frauen, 60 Männer).

Der paarweise Test zwischen TOPP sowie hohem und niedrigem cw-Doppler-Druck ergab einen signifikanten Unterschied zwischen niedrigem cw-Doppler-Druck zu TOPP und hohem cw-Doppler-Druck (TOPP $152,3 \pm 3,2$ mmHg; cw-Doppler hoch $150,5 \pm 2,8$ mmHg; cw-Doppler niedrig $127,0 \pm 3,3$ mmHg; 95-%-Konfidenzintervall: 146, 158,6 vs. 145, 156 vs. 120,5, 133,5) (Abbildung 5). Zwischen dem TOPP und dem hohen systolischen cw-Doppler-Druck gab es keinen signifikanten Unterschied und einen hervorragenden r-Wert in der Korrelation.

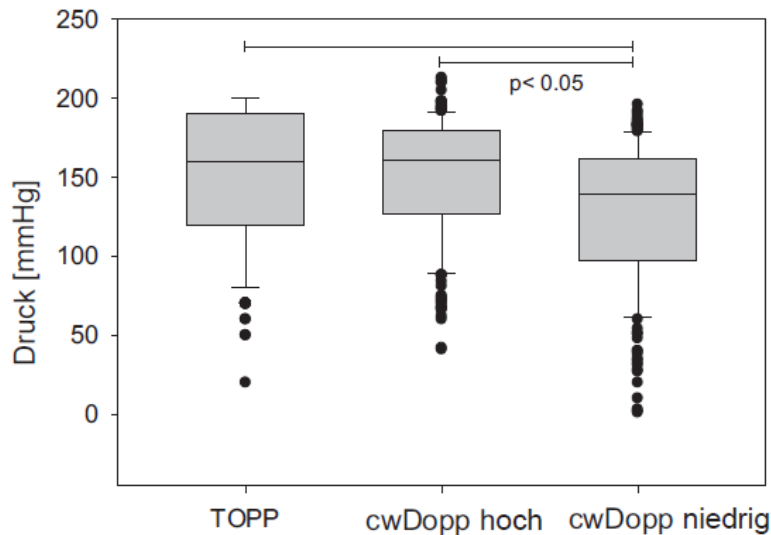


Abbildung 5: Optischer Gewebedruck (TOPP) vs. hoch- und niedrigsystolischem cw-Doppler-Druck der *Arteria dorsalis pedis* (ADP) und *Arteria tibialis posterior* (ATP). Boxplots zeigen den Median, den Interquartilsbereich und das 5- bis 95-prozentige Konfidenzintervall (CI) sowie Ausreißer (95 % CI: TOPP 146, 158,6 mmHg vs. cw-Doppler hoch 145, 156 mmHg vs. cw-Doppler niedrig 120,5, 133,5 mmHg). Der niedrige systolische cw-Doppler-Druck ist signifikant niedriger als der TOPP und der hohe systolische cw-Doppler-Druck (Gruppe 1, n = 99, 39 Frauen, 60 Männer).

3.2 Ergebnisse: Gruppe 2

In Gruppe 2 wurden Patienten mit Verdacht auf pAVK mit TOPP und Bestimmung des TP untersucht. Beide Verfahren wurden im Anschluss hinsichtlich der Korrelation der Messwerte miteinander verglichen.

3.2.1 Korrelation von TOPP mit TP

Die Regressionsanalyse von TOPP und TP in Gruppe 2 zeigte ein signifikantes Ergebnis ($r = 0,77$; $P < 0,001$) (Abbildung 6A). Im Gegensatz dazu gab es in der Bland-Altman-Analyse einen deutlichen Unterschied zwischen TOPP und TP ($37,0 \pm 1,88$ mmHg) (Abbildung 6B). Der TOPP war signifikant höher als TP (TOPP $121,8 \pm 2,8$ mmHg, TP $84,8 \pm 2,7$ mmHg, 95%-CI: 116,2, 127,4 vs. 79,4, 90,2, $P < 0,001$) (Abbildung 6C).

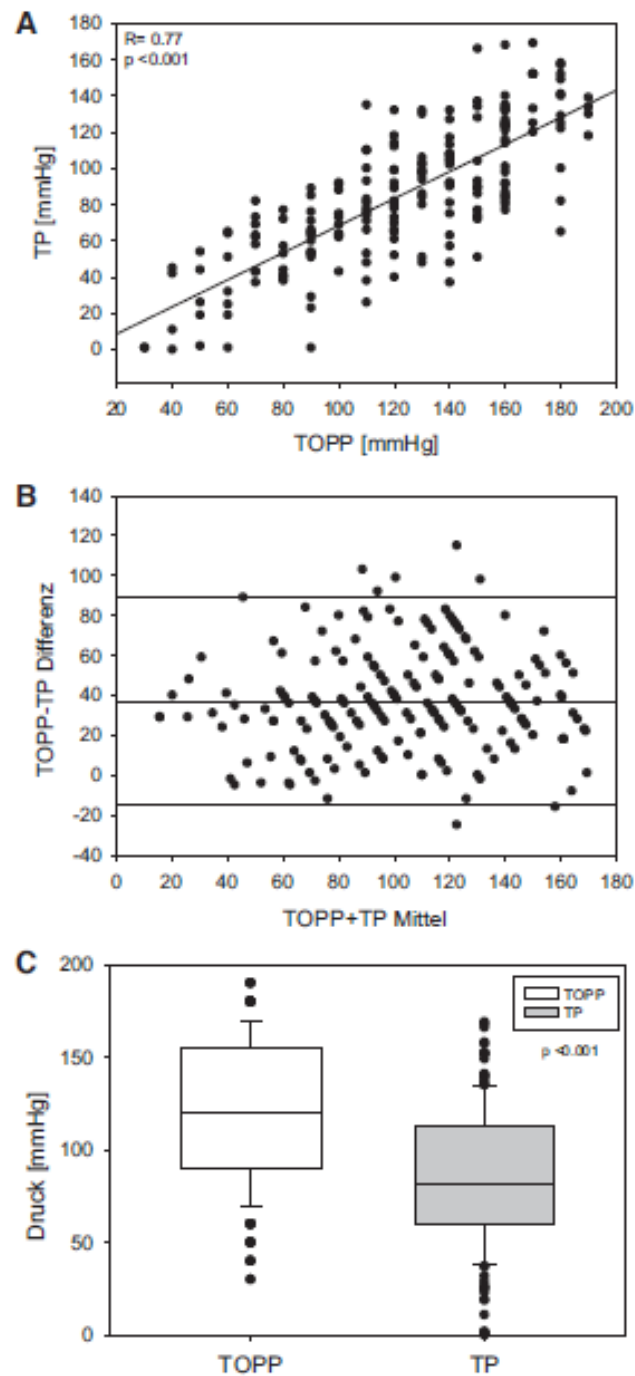


Abbildung 6: A: Regressionsanalyse des optischen Gewebedrucks (TOPP) gegenüber dem Zehendruck (TP). B: Bland-Altman-Diagramm von TOPP vs. TP. Die durchgezogenen Linien in Grafik B stellen Mittelwerte ± 2 SD dar. Die Daten zeigen eine Überschätzung des TOPP im Vergleich zum TP. C: TOPP vs. TP. Boxplots zeigen Median, Interquartilsbereich und 5- bis 95%-Konfidenzintervall (CI) sowie Ausreißer (95%-CI: TOPP 116,2, 127,4 mmHg vs. TP 79,4, 90,2 mmHg). Der absolute Unterschied zwischen TOPP und TP betrug $37,0 \pm 1,88$ mmHg (Gruppe 2, n = 103, 40 Frauen, 63 Männer).

3.2.2 Verhältnis zwischen Umfang und Druckmanschettenbreite des Knöchels und des ersten Zehs

In Gruppe 2 wurde bei 83 Patienten das Verhältnis von Umfang zu Druckmanschettenbreite am Knöchel und an der ersten Zehe berechnet. Das mittlere Verhältnis zwischen Umfang und Druckmanschette war am Knöchel signifikant niedriger als an der ersten Zehe ($2,1 \pm 0,02$ vs. $3,39 \pm 0,06$, $P < 0,001$, 95% CI: 2,06, 2,14 vs. 3,27, 3,51). Da sich die Anatomie des größeren Knöchels mit einer breiten Manschette von der des kleineren Zehs unterscheidet, besteht die Vermutung, dass die Manschette am Zeh eine stärkere Verengung der kleineren Arterien durch einschnürende Effekte und damit niedrigere TPs aufweisen könnte.

3.3 Ergebnisse: Gruppe 3

In Gruppe 3 befanden sich Patienten mit symptomatischer, bereits diagnostizierter pAVK. Der TOPP wurde hier mit der ICD, der ACD und mit dem oszillatorischen ABI korreliert. In dieser Patientengruppe wurde zudem die systolische Maximalgeschwindigkeit der distalen *Arteria tibialis anterior* zusammen entweder mit der *Arteria dorsalis pedis* (APSV-ADP) oder der *Arteria tibialis posterior* (APSV-ATA) als Mittelwert berechnet und mit den TOPP-Messungen und dem ABI korreliert.

3.3.1 Klinische Parameter und Komorbiditäten

In Gruppe 3 betrug das Durchschnittsalter $70,6 \pm 9,5$ Jahre; 78 Patienten (64,5 %) waren männlich und 43 Patienten (35,5 %) weiblich. Der Body-Mass-Index der gesamten Kohorte lag bei $26,9 \pm 4,4$ kg/m².

Darüber hinaus wurde bei 58 % der Patienten eine zerebrovaskuläre Erkrankung (CVD) festgestellt und 12 % hatten in der Vergangenheit eine transitorische ischämische Attacke oder einen Schlaganfall erlitten. Bei 24 % lag gleichzeitig eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor. Werden weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) betrachtet, so wiesen 81 % einen Bluthochdruck auf, 48 % rauchten, 48 % litten an Hypercholesterinämie und 32 % an Diabetes. Eine Nierenerkrankung wurde bei 1,5 % der Patienten festgestellt (Tabelle 1) und 31 % der Patienten litten an orthopädischen Erkrankungen der unteren Wirbelsäule, der Hüfte, des Knies oder der

Füße, was die Differenzierung der echten Claudicatio hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke (ICD) beeinträchtigte.

Die Untersuchung der Claudicatio-Distanz ergab, dass 34 Patienten (28 %) die komplette Strecke von 300 m (ACD) zurücklegten. Während des Tests klagten 18 Patienten nicht über Claudicatio – im Gegensatz zu deren Vorgeschichte mit Claudicatio unter Alltagsbedingungen. Die Mehrheit der Patienten klagte über Claudicatio nach weniger als der Hälfte der maximalen Distanz von 300 m (150 Meter, $n = 88$) und brach die Gehstrecken-Testung bald darauf ab (ICD vs. ACD, $r = 0,77$). Der Mittelwert der ICD betrug $126 \pm 8,1$ m und der Mittelwert der ACD $179 \pm 8,4$ m (95%-CI: 110, 142 vs. 162, 196).

3.3.2 Korrelation des ABI mit ICD und ACD

Die Differenz des ABI war in Ruhe statistisch signifikant höher als nach dem Stresstest ($0,84 \pm 0,01$ vs. $0,57 \pm 0,02$; 95%-CI: 0,82, 0,86 vs. 0,54, 0,60; $P < 0,001$). Bezüglich der Korrelation zwischen ABI und ICD bestand in Ruhe nur eine schwache Korrelation ($r = 0,27$; $P = 0,003$). Nach einem Belastungstest war die Korrelation fast gleich ($r = 0,25$; $P < 0,006$). Darüber hinaus war die Korrelation zwischen ACD und ABI in Ruhe gering ($r = 0,28$; $P = 0,002$) und nach dem Belastungstest wurde keine signifikante Korrelation beobachtet ($r = 0,01$; $P = 0,28$). Die Claudicatio-Distanz war bei einigen Probanden ein unzureichender Prädiktor für den gemessenen ABI in Ruhe und nach Belastung.

3.3.3 Korrelation von TOPP mit ICD und ACD

Der TOPP war in Ruhe statistisch signifikant höher als nach dem Stresstest ($107 \pm 2,5$ vs. $68 \pm 2,8$ mmHg, 95%-CI: 102, 112 vs. 62,5, 73,5; $P < 0,001$). Die Korrelation des TOPP mit dem ICD vor und nach dem Stresstest war nicht signifikant (TOPP in Ruhe vs. ICD: $r = 0,15$; $P = 0,098$; TOPP nach Stress vs. ICD: $r = 0,15$; $P = 0,094$). Es wurde keine Korrelation zwischen den Daten von ACD und TOPP vor und nach der Belastung festgestellt (TOPP in Ruhe vs. ACD: $r = 0,16$; $P = 0,086$; TOPP nach der Belastung vs. ACD: $r = 0,01$; $P = 0,91$). Ähnlich wie der ABI war auch die Claudicatio-Distanz für die Vorhersage der TOPP unzureichend.

3.3.4 Korrelation von TOPP mit dem oszillometrischen ABI

Die Regressionsanalyse mit den ABI-Messungen zeigten eine gute Korrelation mit dem TOPP in Ruhe ($r = 0,58$, $P < 0,001$) (Abbildung 7A) und eine deutlich höhere Korrelation nach Belastung ($r = 0,75$; $P < 0,001$) (Abbildung 7B). Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen TOPP und ABI bei Patienten der Gruppe 3 mit ausschließlich flusslimitierte pAVK. Im Gegensatz dazu war die Korrelation von TOPP mit cw-Doppler-Druck in Gruppe 1, in der das Ausmaß der Erkrankung bei geringer bis milder pAVK niedriger war, viel höher (Tabelle 1).

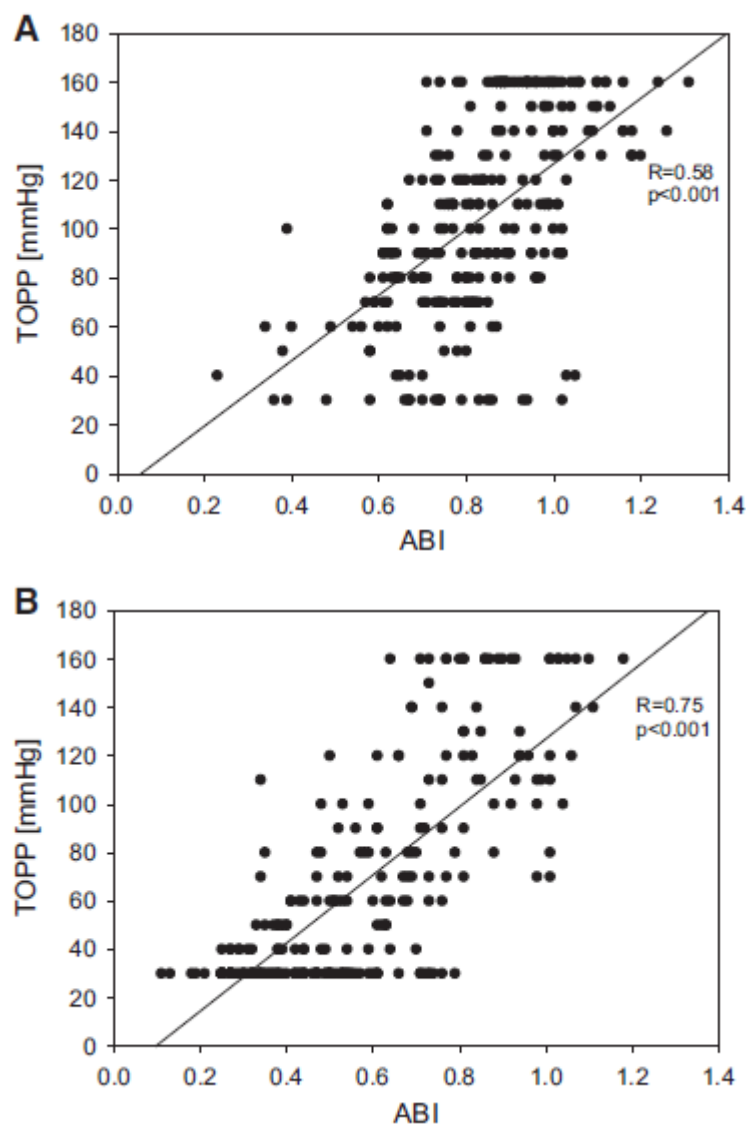


Abbildung 7: A und B: Regressionsanalyse des oszillometrischen Knöchel-Brachial-Index (ABI) vs. optischem Gewebedruck (TOPP) in Ruhe (A) und nach Belastung (B). Die Korrelation von ABI und TOPP ist nach Belastung besser als beim ABI in Ruhe (Gruppe 3, $n = 121$, 43 Frauen, 78 Männer).

3.3.5 Korrelation von APSV-ATA und APSV-ADP mit dem ABI

Die aus der Geschwindigkeit der distalen ATA (APSV-ATA) und der ATP berechnete mittlere APSV betrug $32,5 \pm 1,3$ cm/s. Bei Verwendung der ADP anstelle der distalen ATA zur Berechnung lag die APSV-ADP bei $30,0 \pm 1,3$ cm/s. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Berechnungen für APSV-ATA und APSV-ADP (95-%-CI: 30, 35 vs. 27,5, 32,5; $P = 0,15$). Der ABI in Ruhe wies eine geringe Korrelation zum APSV-ATA und zum APSV-ADP auf (in Ruhe: APSV-ATA $r = 0,31$; $P < 0,001$ [Abbildung 8A], APSV-ADP $r = 0,21$; $P < 0,001$). Nach der Belastung verbesserte sich der Korrelationskoeffizient sowohl für APSV-ATA als auch für APSV-ADP (nach Belastung: APSV-ATA $r = 0,45$; $P < 0,001$ [Abbildung 8B], APSV-ADP $r = 0,34$; $P < 0,001$). Der Korrelationskoeffizient von APSV-ATA war im Vergleich zu APSV-ADP höher.

3.3.6 Korrelation von TOPP mit APSV-ATA und APSV-ADP

Der TOPP in Ruhe wies eine signifikante Korrelation mit der APSV-ATA und in geringerem Maße mit der APSV-ADP auf (in Ruhe: APSV-ATA $r = 0,44$; $P < 0,001$ [Abbildung 8C], APSV-ADP $r = 0,34$, $P < 0,001$). Nach der Belastung änderte sich der Korrelationskoeffizient für TOPP vs. APSV-ATA und TOPP vs. APSV-ADP nicht substantziell (nach Belastung: APSV-ATA $r = 0,47$; $P < 0,001$ [Abbildung 8D]; APSV-ADP $r = 0,39$; $P < 0,001$). Der r-Wert von APSV-ATA vs. TOPP war besser als der von APSV-ATA vs. ABI in Ruhe. Nach Belastung zeigten APSV-ATA und TOPP als auch APSV-ATA und ABI eine verbesserte Korrelation im Vergleich zu den Werten in Ruhe. Die periphere Mikrozirkulation hingegen wird nur durch den TOPP und nicht durch den ABI abgebildet.

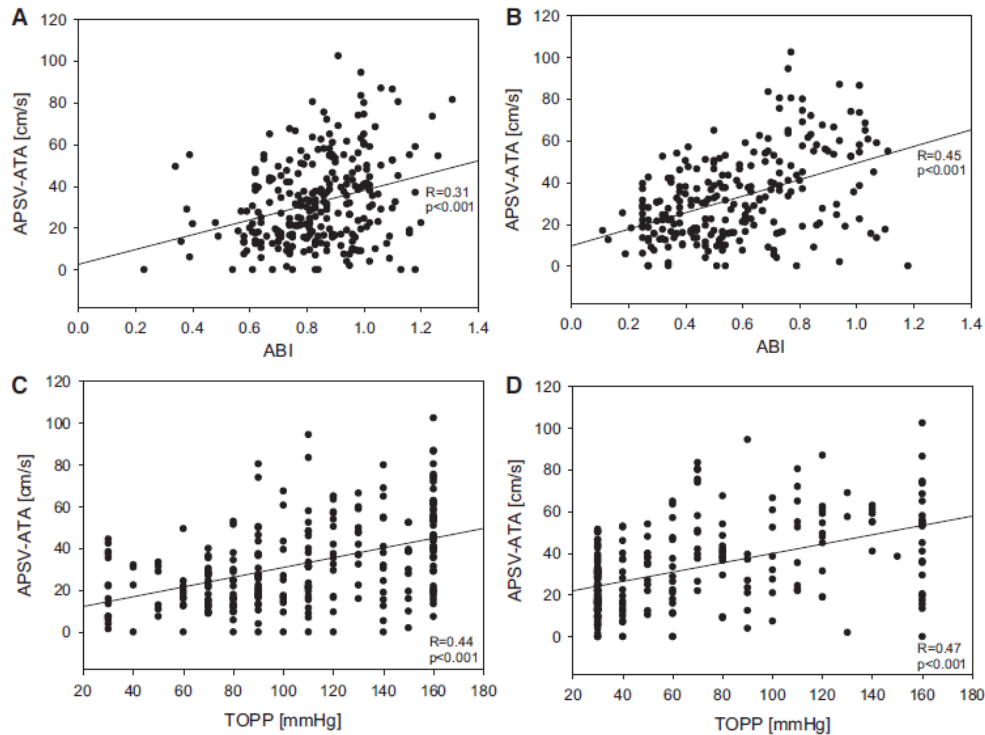


Abbildung 8: A und B: Regressionsanalyse des Knöchel-Brachial-Index (ABI) gegenüber der systolischen Maximalgeschwindigkeit der *Arteria tibialis posterior* am Knöchel und der distalen *Arteria tibialis anterior* (APSV-ATA) in Ruhe (A) und nach Belastung (B). C und D: Regressionsanalyse des optischen Gewebedrucks (TOPP) gegenüber der APSV-ATA in Ruhe (C) und nach Belastung (D). Die Korrelation von TOPP zu APSV-ATA in Ruhe ist besser als die von ABI zu APSV-ATA. Die Korrelation verbessert sich nach Belastung (Gruppe 3, n = 121, 43 Frauen, 78 Männer).

3.4 Gesamtergebnisse der Gruppen 1, 2 und 3

Es wurde eine Korrelation zwischen dem TOPP aller drei Gruppen und dem gesamten oszillometrischen ABI aller drei Gruppen festgestellt. Da alle Patienten der Gruppen 1, 2 und 3 eine vollständige oszillometrische Analyse in Ruhe erhalten hatten, konnte eine Regressionsanalyse aller Werte bezüglich der gleichzeitigen ABI-Messung zwischen oszillometrischem ABI und TOPP durchgeführt werden. Die Regressionsanalyse zwischen dem oszillometrischen ABI und dem TOPP ($r = 0,65$; $P < 0,001$) war signifikant.

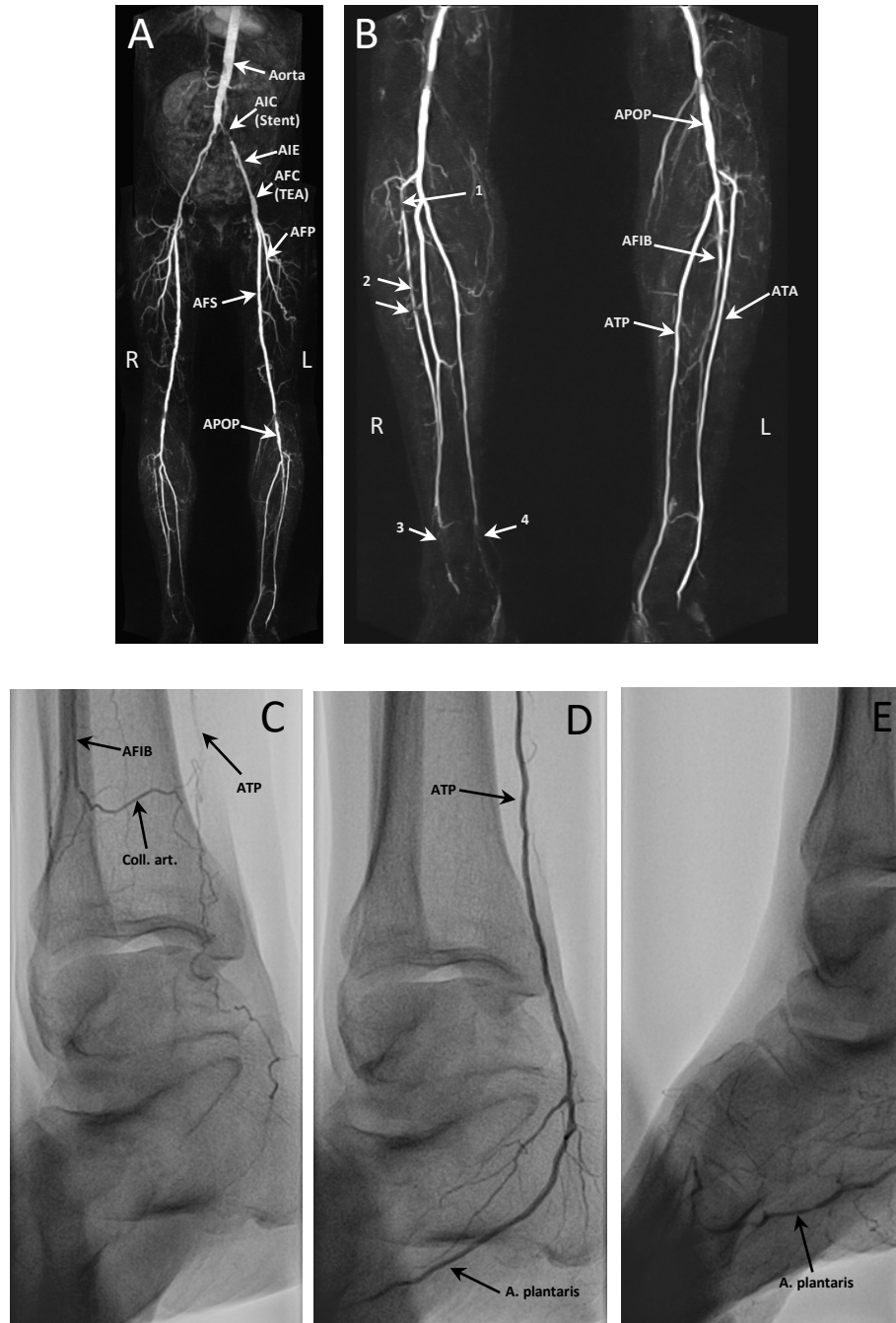


Abbildung 9: Beispiel eines Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und stark eingeschränkter Fußdurchblutung auf der Höhe des rechten Knöchels vor und nach dem interventionellem Eingriff. A: MRT vor dem Eingriff (AIC, *Arteria iliaca communis*; AIE, *Arteria iliaca externa*; AFC, *Arteria femoralis communis*; TEA: Thrombendarterektomie mit Patch; AFS, *Arteria femoralis superficialis*; AFP, *Arteria femoralis profunda*; APOP: *Arteria poplitea*). B: MRT der Unterschenkel vor dem Eingriff (ATA, *Arteria tibialis anterior*; AFIB, *Arteria fibularis*; ATP, *Arteria tibialis posterior*. 1: Chronischer Totalverschluss (CTO) der ATA mit kollateralen Arterien; 2: Stenose; 3: ATA-CTO; 4: ATP-CTO). C-E: Angiografie des distalen Unterschenkels und Knöchels vor (C, Kollateralarterie von AFIB zu ATP) und nach Rekanalisation (D, Knöchel; E, mittelbeinig).

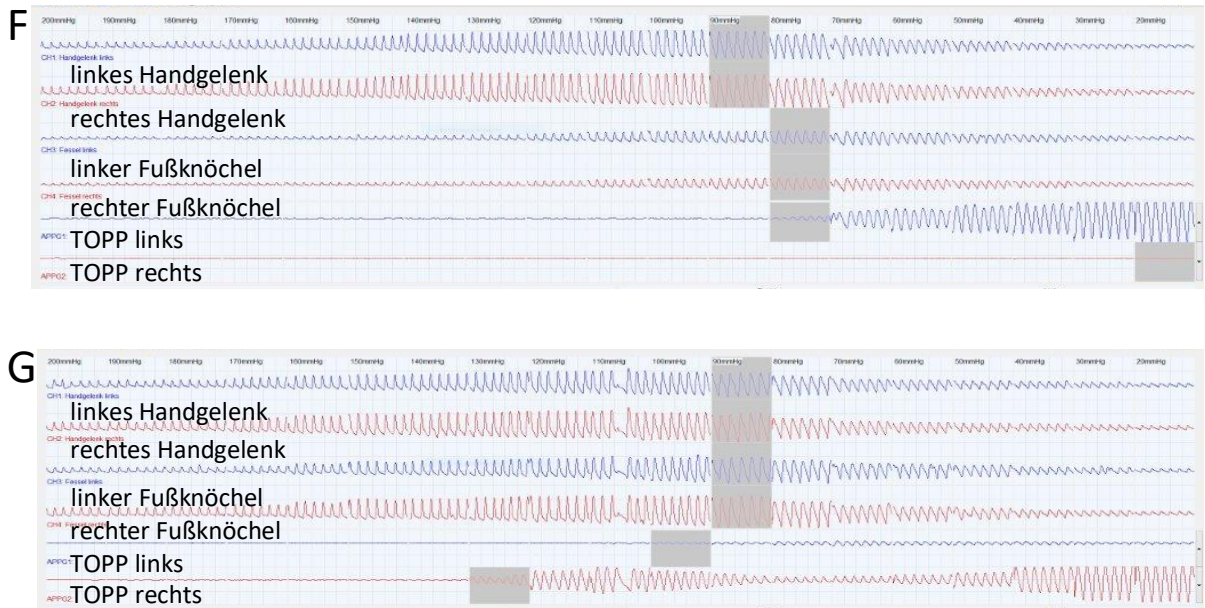


Abbildung 10: F und G: Optischer Gewebedurchblutungsdruck (TOPP) ABI in Ruhe vor (F) und 1 Tag nach dem Eingriff (G, blau, TOPP linkes Handgelenk/Knöchel und rotes rechtes Handgelenk/Knöchel TOPP).

Mit der TOPP-Messung ist es außerdem möglich, eine pAVK bei Stenosen der *Arteria subclavia* zu erkennen. Zudem lässt sich die Suffizienz des Kollateralverschlusses bei Verschluss der *Arteria subclavia* bei subclavian steal syndrom in der Endstrecke in der Mikrozirkulation an den Akren der Fingern ermitteln.

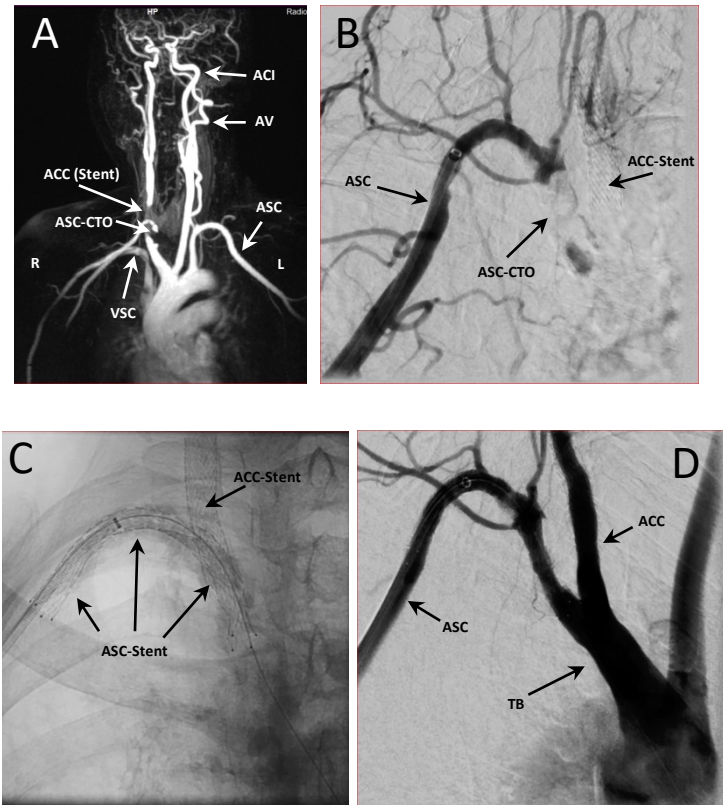


Abbildung 11: Beispiel eines Patienten mit Verschluss der *Arteria subclavia* und Kollateralen vor und nach Intervention. A: MRT vor der Intervention (ACC, *Arteria carotis communis* mit Stent; ASC, *Arteria subclavia*; VSC, *Vena subclavia*; ACI, *Arteria carotis interna*; AV, *Arteria vertebralis*). B: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) des linken Armes vor der Intervention. C und D: DSA nach der Intervention (TB, *Truncus brachiocephalicus*).

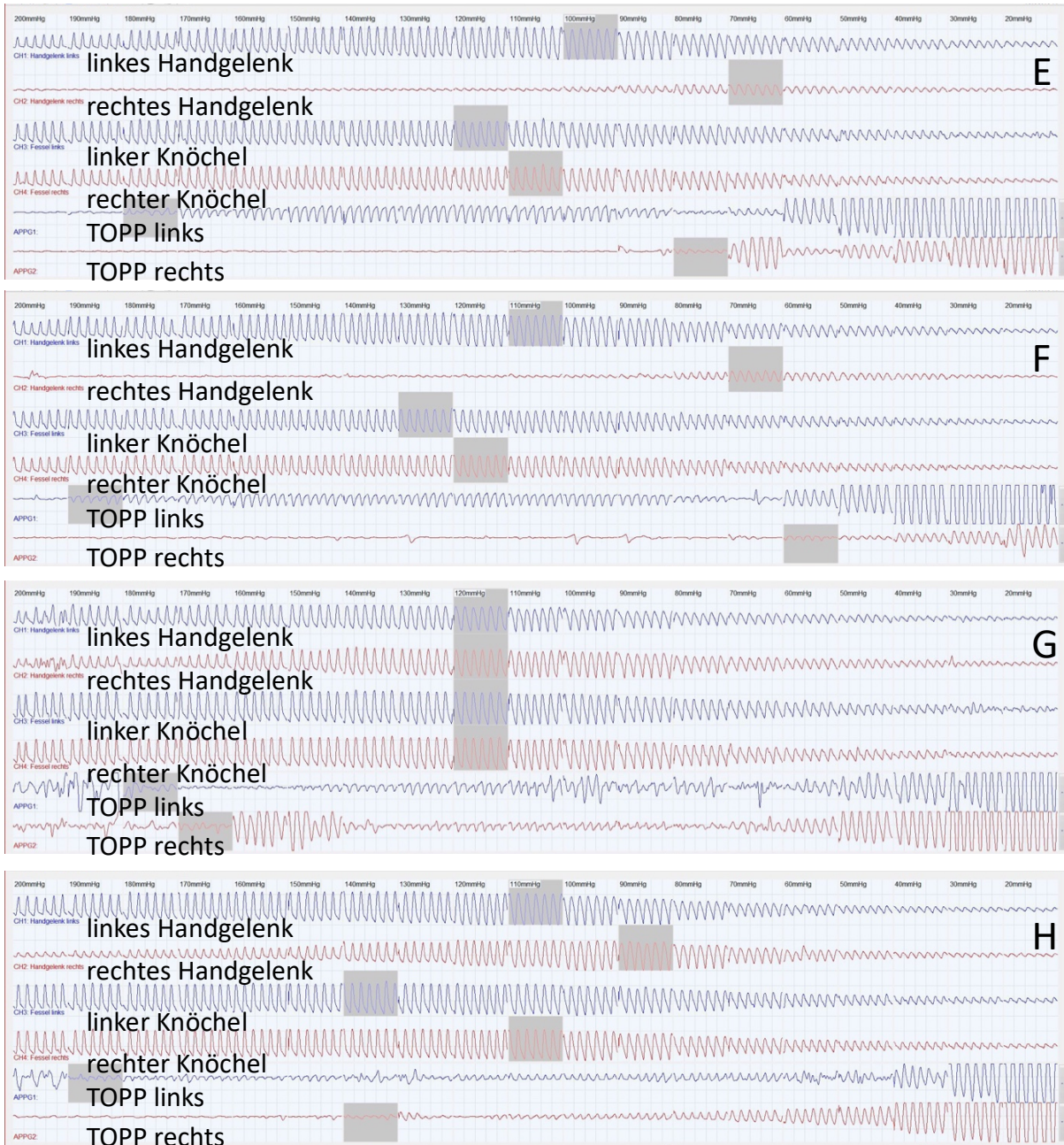


Abbildung 12: E-H: Optischer Gewebedruck (TOPP) am Zeigefinger vor der Intervention in Ruhe (E) und nach Belastung (F) und 4 Wochen nach der Intervention in Ruhe (G) und nach Belastung (H).

4 Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste, in der die Makrozirkulation und die Mikrozirkulation von Patienten mit einer vermuteten oder bereits diagnostizierten pAVK in ein und derselben Untersuchung innerhalb von 2 Minuten in Ruhe und unmittelbar nach einem Belastungstest erfasst wurden.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Einordnung in die Literatur

Zusammenfassend zeigte sich anhand der Bland-Altman-Analyse und der Regressionanalysen in der vorliegenden Studie eine ausgezeichnete Korrelation zwischen dem TOPP und dem systolischen cw-Doppler-Druck. Gleichzeitig besteht eine sehr gute Korrelation zwischen der TOPP-Messung und dem oszillometrisch gemessenen ABI.

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des TOPP als internen Kontrollmechanismus der automatischen oszillometrischen ABI-Messungen. Darüber hinaus ermöglicht der TOPP eine Analyse der Gewebedurchblutung an den Füßen bis in die Endstrecke der Akren der Zehen. Der TOPP zusammen mit dem ABI liefert Informationen über die Makro- und Mikrozirkulation des Fußes, die durch die ABI-Analyse allein nicht erhoben werden können. Somit korreliert die TOPP-Messung nicht nur mit den konventionellen Analysemethoden, sondern es können zusätzliche Informationen zu der Durchblutung in der von der pAVK betroffenen Endstrecke der Mikrozirkulation der Extremität erhoben werden.

Darüber hinaus sind durch die TOPP Unregelmäßigkeiten und Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation und der Makrozirkulation darstellbar, welche zu der Früherkennung einer pAVK und somit einer frühzeitigen Therapie beitragen können.

Die Bestimmung der Mikrozirkulation am Fuß zeigte eine Korrelation von TP mit TOPP, wobei sich die absoluten Werte jedoch signifikant voneinander unterschieden (Gruppe 2). Am ehesten ist der Unterschied in den Absolutwerten durch die unterschiedliche Konfiguration der Druckmanschetten bedingt. Die schmalere Manschetten bei der TP Analyse haben sehr wahrscheinlich einen stärkeren einschnürenden Effekt und

klemmen die Zehenarterien daher leichter ab. Der TP wird in der Literatur mehrfach kritisiert und mit dem TOPP lassen sich stabilere Daten erheben.

Das in der vorliegenden Analyse verwendete oszillometrische ABI-System korreliert unter anderem auch signifikant mit der Referenzmethode des cw-Doppler-ABI (Gruppe 1). Darüber hinaus wurde eine erhöhte Sensitivität für die Erkennung einer pAVK unter Verwendung des oszillometrischen ABI in Kombination mit dem Pulswellenindex (PWI) des verwendeten Testsets publiziert, allerdings nur im Ruhezustand (61).

Als erster Proof of Concept bei Patienten mit pAVK bot der TOPP in Kombination mit dem oszillometrischen ABI die Möglichkeit, die Makro- und Mikrozirkulation in Ruhe und unmittelbar nach dem Belastungstest (Gruppe 3) zu untersuchen, wie es die Rutherford-Kategorien der *Society of Vascular Surgery* und der *European Society of Cardiology* fordern (30, 62-64). Der TOPP ermöglicht quantitative Messungen des Durchblutungsdrucks des Herz-Kreislauf-Systems im Ruhezustand, nach Belastung sowie für die Nachuntersuchung nach interventionellen oder chirurgischen Revaskularisationsmaßnahmen.

Klinisch bekannt und mehrfach publiziert zur Beurteilung der peripheren Durchblutung ist die ankle peak systolic velocity (APSV). Hier ist es üblich, den Mittelwert aus der maximalen systolischen Geschwindigkeit der distalen ATA und der ADP zu bilden (APSV-ATA). Wir haben zudem noch den Mittelwert aus der ADP und der ATP (APSV-ADP) analysiert. Im Belastungstest korrelierte TOPP sowohl mit APSV-ATA und APSV-ADP und die Korrelation war stärker als die von APSV-ATA und APSV-ADP mit dem ABI. Hierbei ließ sich zeigen, dass der TOPP nach Belastungstest tendenziell besser korreliert im Vergleich zu den Ruhewerten. Dabei schneidet APSV-ATA besser ab als APSV-ADP. Somit besteht auch sonographisch eine zusätzliche Beurteilungsmöglichkeit.

Rückblickend in die Geschichte der Medizin wurde die Technik der PPG in den 1940er-Jahren erstmals veröffentlicht und die Oszillometrie erst in den späten 1950er-Jahren (65-67). In den 1960er-Jahren wurden beide Techniken zunächst getrennt voneinander ausgewertet und die Daten erst nach der Auswertung miteinander kombiniert. Als nächster Schritt in der Weiterentwicklung diagnostischer Methoden wurden in den 1970er-Jahren Cut-off-Werte für die nichtinvasive Diagnose von Patienten mit dem Risiko einer pAVK veröffentlicht (68-71). Zur Beurteilung der

Gewebe-Mikrozirkulation in den unteren Extremitäten wurden in den 1970er-Jahren Studien zum Hautperfusionsdruck (*skin perfusion pressure* [SPP]) unter Applikation radioaktiver Teilchen durchgeführt (72).

Der SPP eignet sich zur Beurteilung der Wundheilung und der Amputationsrate bei chirurgischen und endovaskulären Eingriffen sowie auch bei diabetischen und nichtdiabetischen Patienten (73-76). Er wurde in erster Linie durch Radionuklidwaschung und später durch Laser-Doppler und PPG bestimmt. Die Sensoren wurden dabei innerhalb der Druckmanschette positioniert (72, 77-79). Die Idee, den PPG-Sensor während der Druckentlastung nicht unter oder in der Druckmanschette, sondern auf den Zeh oder Finger distal der Druckmanschette zu platzieren, führte zum Zehen-Finger-Index (74, 80).

Der große Vorteil der in der vorliegenden Studie getesteten Methodik besteht in der simultanen oszillometrischen Analyse und PPG-Messung im Sinne eines *One-Stop-Shop*-Verfahrens zur gleichzeitigen Analyse der Makro- und Mikrozirkulation. Hierdurch wird ein wiederholtes Aufpumpen der Blutdruckmanschette, die eine hyperämische Gefäßreaktion hervorrufen könnte, vermieden. Diese Thematik der Reproduzierbarkeit automatischer Messsysteme im Gegensatz zu Handgeräten wird durch frühere Veröffentlichungen zu der Intra- und Inter-Observer-Variabilität zwischen Beobachtern kritisch hinterfragt (45, 81). Ein Single-Shot-Verfahren ist in diesem Zusammenhang im Vergleich zu einer inkrementellen Einzelzielgefäßmessung als vorteilhaft anzusehen (82).

Da in der vorliegenden Studie erstmalig der TOPP mit dem ABI und cw-Doppler verglichen wurde und seine Anwendbarkeit bei der Diagnose oder dem Fortschreiten einer pAVK evaluiert wurde, ist das Ausmaß der klinischen Anwendung des TOPP-Verfahrens in der pAVK-Diagnostik derzeit schwer abzuschätzen. Ein Vorteil der TOPP, der an dieser Stelle dennoch klar herauszustellen ist, ist die Identifizierung von Patienten mit ausschließlich Läsionen in den Fußarterien, die einen normalen ABI und einen verminderten TOPP an der Zehe aufweisen. Mittlerweile kann man jedoch, bedingt durch die Erfahrung an mehr als 2000 Patienten, aussagen, dass die Entwicklung einer pAVK insbesondere durch die zusätzliche Belastungsuntersuchung viel früher erkannt werden kann. Auch die Verbesserung der Mikroperfusion durch angiogenetische Therapie lässt sich sehr gut dokumentieren. Darüber hinaus kann das TOPP-Verfahren Patienten mit Raynaud-Syndrom erkennen und es kann ferner zur

Bestimmung der hämodynamischen Bedeutung von Stenosen der *Arteria subclavia* verwendet werden (siehe Beispiel Seite 31). Ein weiterer Vorteil dieser Methode, wie sie im vorliegenden technischen Aufbau beschrieben worden ist, ist die Tatsache, dass sie an jeder Stelle des Fußes gleichzeitig durchgeführt werden kann, um verschiedene Bereiche der Gewebemikroperfusion zu analysieren und zu vergleichen. Somit kann die Ergänzung konventioneller Messmethoden durch den TOPP wahrscheinlich dazu beitragen, dass eine vermutete pAVK frühzeitig erkannt wird, und zwar auch bei solchen Patienten, für die die herkömmlichen Verfahren bekannterweise nur eingeschränkt aussagefähig sind, wie beispielsweise Diabetiker oder auch Patienten mit schwerer Unterschenkel-pAVK bei denen keines der drei Unterschenkelarterien der Perfusion mehr dienlich ist.

Für eine standardisierte und reproduzierbare Untersuchung wurde in dieser ersten Analyse nur ein PPG-Kanal pro Fuß verwendet und der Sensor auf dem Zehballen des ersten Zehs platziert. In Anbetracht der unterschiedlichen Anatomien der Zehenperfusion wäre es in Zukunft jedoch von Interesse, eine Mehrkanal-PPG-Analyse jedes einzelnen Zehs durchzuführen, was beispielsweise für die Untersuchung des diabetischen Fußes nützlich sein könnte. Die lokale Perfusionsanalyse ist sogar noch bedeutender, da kürzlich veröffentlichte Daten belegen, dass die Funktionsstörung der Skelettmuskulatur bei pAVK im Frühstadium eher eine Folge der begrenzten Sauerstoffversorgung als von mitochondrialen Defekten ist (83).

Es ist ausreichend bekannt, dass mit der Oszillometrie nur das stärkste Signal der Unterschenkelarterien oberhalb des Knöchels erfasst werden kann. Der niedrigere cw-Doppler-Druck der beiden großen Fußarterien (ADP, ATP) wird nicht berücksichtigt; daher können Risikopatienten mit Verschluss einer der beiden großen Fußarterien von der automatischen Oszillometrie übersehen werden (84). Wird die Anatomie der Fußarterien genauer betrachtet, so wird bei der Oszillometrie am Knöchel der Teil der ADP und ATP unterhalb des Retinaculum übersehen. In ihm können jedoch Stenosen oder Totalverschlüsse gefunden werden, die für eine Verringerung der Perfusion der Füße verantwortlich sind. Die pedale Mikroperfusion kann auch mittels Laser-Doppler oder MRT bestimmt werden (85, 86). Diese Techniken sind jedoch zum einen zeitaufwendig und zum anderen schwer an Belastungstests für die Untersuchung der Füße und Zehen anzupassen. Sie werden daher in klinischen Studien nicht

berücksichtigt (74, 80, 84). Die TOPP-Messung in Kombination mit der gleichzeitigen ABI-Analyse löst dieses Problem und liefert mehr Erkenntnisse über die Mikrozirkulation in den Füßen von Patienten mit pAVK hinsichtlich der Gewebehämodynamik, insbesondere direkt nach der Belastung.

Die Verwendung des TP für die Fußperfusion wird in der einschlägigen Literatur aufgrund technischer Aspekte (d. h. separate Analyse, kleine Manschettengröße, zeitaufwändige Untersuchung) kontrovers diskutiert. Außerdem variiert der absolute Unterschied zwischen dem systolischen Knöcheldruck und der TP erheblich (51, 87). Frühere Studien zu diesem Thema berichteten über einen absoluten Unterschied zwischen TP und systolischem Knöcheldruck von 35–60 mmHg bei Patienten mit Ruheschmerzen bei Hautläsionen oder nicht abgeheilte Ulzera oder ohne pAVK. Darüber hinaus bestätigen die vorliegenden Daten bereits veröffentlichte Unstimmigkeiten mit dieser Messmethode (56, 75, 87).

Für eine Analyse der Fontaine-Klassifikation ist es zwingend erforderlich, einen klinischen Stresstest durchzuführen, um ICD und ACD zu bestimmen. Beide klinischen Parameter korrelierten nicht mit ABI und TOPP. Das unmittelbar nach einem Stresstest gemessene TOPP ermöglicht jedoch die Differenzierung der pAVK nach der Rutherford-Klassifikation, insbesondere zwischen den Klassen 2 und 3 (30). Auf der Grundlage der vorliegenden Daten sollte TOPP so bald wie möglich in die klinische Praxis eingeführt werden. Mit TOPP plus oszillometrischem ABI (TOPP-ABI) in Ruhe als auch nach Belastung als *One-Stop-Shop*-Screening-Methode können Patienten mit vermuteter pAVK früher diagnostiziert und behandelt werden, um das Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu verringern oder zu verhindern.

4.2 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die im Folgenden adressiert werden sollen. Eine Einschränkung der aktuellen Datenanalyse ist die Dokumentation des TOPP in 10-mmHg-Schritten. Dieses Problem sollte in zukünftigen Messungen behoben werden, um die Qualität der statistischen Analyse zu verbessern. Die vorgestellten Ergebnisse haben jedoch bereits das Potenzial für den klinischen Einsatz bei der Differenzierung von mikrozirkulatorischen Perfusionsanomalien aufgezeigt.

Diese Einschränkungen des TOPP könnten durch eine Verbesserung der für die Messung verwendeten Software behoben werden.

Eine weitere Einschränkung der Studie ist die fehlende Anatomie und Flussverteilung der gesamten erkrankten Fußarterien im Rahmen der Bildgebung und Sonographie, insbesondere der Blutversorgung des großen Zehs. Die Anatomie der pAVK in der vorliegenden Studie umfasst ein breites Spektrum arterieller Erkrankungen von kurzen, geringfügig begrenzten Stenosen bis hin zu großen Totalverschlüssen mit Kollateralisationen unterschiedlichen Ausmaßes. Daher könnte eine Korrelation von TOPP mit der Plaquelage aus der MRA oder CTA in Gruppe 3 aufgrund der fehlenden Fußarterienanatomie ungenau sein. Für eine detaillierte Analyse sollte deshalb eine Mehrkanal-TOPP aller Zehen mit einer kontrastmittelvermittelten digitalen Subtraktionsanalyse der Fußarterien verglichen werden, die vor und nach einem Eingriff ohnehin durchgeführt wird.

Im Rahmen dieser ersten vorliegenden Studie zur Mikroperfusion sind keine geschlechtsspezifischen Differenzen analysiert worden.

4.3 Schlussfolgerung

Das oszillometrische ABI-System ist für die Messung des Knöchel-Brachial-Index ebenso gut geeignet wie ein handgehaltenes Doppler-System. Darüber hinaus bietet der TOPP zusätzliche Einblicke in die Makro- und Mikrozirkulation der Füße. In einem ersten Konzeptnachweis bei einer Gruppe von pAVK-Patienten hat der TOPP eine Korrelation mit der Oszillometrie sowie dem cw-Doppler in Ruhe gezeigt und die Korrelation war nach Belastung noch besser. Es sollten prospektive Sensitivitäts- und Spezifitätsstudien sowie postinterventionelle Untersuchungen in Zukunft durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Die pAVK ist durch eine verminderte arterielle Perfusion mit reduzierter Durchblutung der Extremitäten charakterisiert. Komplikationen beinhalten Infektionen, verminderte Wundheilung und eine schwere Extremitätenischämie. Eine gute pAVK-Diagnostik vermindert das Risiko für Amputationen und die Gesamtmortalität. Die Frühdiagnostik ist daher von hoher Bedeutung für die Prognose, jedoch weisen derzeit verfügbare diagnostische Verfahren Limitationen auf. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein oszillometrisches Verfahren validiert und die Anwendbarkeit einer neuen Messmethode, des optischen Perfusions-Gewebedrucks (TOPP), an Patienten mit vermuteter oder diagnostizierter pAVK untersucht und mit konventionellen Messverfahren verglichen.

Der Knöchel-Arm-Index (ABI) als konventionelle Messmethode wurde mittels cw-Doppler und Oszillometrie bestimmt. Der optische Gewebedruck (TOPP) wurde an der ersten Zehe mittels Photoplethysmografie gemessen. 323 Patienten wurden retrospektiv in drei unabhängigen Vergleichsgruppen ausgewertet. Gruppe 1 (n = 99) verglich TOPP und oszillometrischen ABI mit systolischem cw-Doppler-Druck und cw-Doppler-ABI. In Gruppe 2 (n = 103) wurde TOPP mit dem Zehendruck (TP) verglichen. In Gruppe 3 (n = 121) wurden TOPP und oszillometrischer ABI in Ruhe und nach Belastung verglichen.

Die Bland-Altman-Plot-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem oszillometrischen ABI und dem cw-Doppler-ABI in Gruppe 1. In Gruppe 2 korrelierte TOPP mit dem Zehendruck. Gruppe 3 zeigte eine schwache oder keine Korrelation zwischen dem ABI und der Gehstrecke. Der oszillometrische ABI korrelierte signifikant mit dem TOPP. Die Ergebnisse demonstrierten somit eine signifikante Korrelation zwischen dem TOPP und dem systolischen cw-Doppler-Druck einerseits und der Oszillometrie andererseits.

Die vorliegende Studie war die erste, die bei Patienten mit einer vermuteten oder bereits diagnostizierten, symptomatischen pAVK durchgeführt wurde und dabei die Makro- und Mikrozirkulation in ein- und derselben Untersuchung innerhalb von knapp 2 Minuten in Ruhe und unmittelbar nach einem Belastungstest erfasste. Durch das TOPP-Verfahren kann die simultane Messung der Makro- und Mikrozirkulation an den

Unterschenkeln und in den Akren der Zehen erfolgen, was mit konventionellen Messmethoden wie dem cw-Doppler insbesondere bei schwerer pAVK nicht so einfach und reproduzierbar möglich ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Zemaitis MR, Boll, J.M., Dreyer, M.A. . Peripheral Arterial Disease Treasure Island: StatPearls; 2022 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/>].
2. Aysert Yıldız P, Özdil T, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Hızıl K. Peripheral arterial disease increases the risk of multidrug-resistant bacteria and amputation in diabetic foot infections. *Turk J Med Sci*. 2018;48(4):845-50.
3. Brevetti G, Giugliano G, Oliva G, Lanero S, De Maio JI, Chiariello M. The impact of comorbidity burden on the cardiovascular risk in the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2008;101(7):575-82.
4. Elfghi M, Jordan F, Dunne D, Gibson I, Jones J, Flaherty G, et al. The effect of lifestyle and risk factor modification on occlusive peripheral arterial disease outcomes: standard healthcare vs structured programme—for a randomised controlled trial protocol. *Trials*. 2021;22(1):138.
5. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286(11):1317-24.
6. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(9):e171-e91.
7. Bridgwood BM, Nickinson AT, Houghton JS, Pepper CJ, Sayers RD. Knowledge of peripheral artery disease: What do the public, healthcare practitioners, and trainees know? *Vasc Med*. 2020;25(3):263-73.
8. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(3):156-70.
9. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015;116(9):1509-26.
10. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
11. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The Effect of Novel Cardiovascular Risk Factors on the Ethnic-Specific Odds for Peripheral Arterial Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1190-7.
12. Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Cushman M, Criqui MH. Novel cardiovascular risk factors do not completely explain the higher prevalence of peripheral arterial disease among African Americans. The San Diego Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(24):2347-54.

13. Nelson KM, Reiber G, Kohler T, Boyko EJ. Peripheral arterial disease in a multiethnic national sample: the role of conventional risk factors and allostatic load. *Ethn Dis.* 2007;17(4):669-75.
14. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, Pols HA, Meijer WT, Hofman A, et al. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2000;160(16):2498-502.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama.* 2002;288(3):321-33.
16. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama.* 2002;288(1):49-57.
17. Hiramoto JS, Katz R, Ix JH, Wassel C, Rodondi N, Windham BG, et al. Sex differences in the prevalence and clinical outcomes of subclinical peripheral artery disease in the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Vascular.* 2014;22(2):142-8.
18. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender Specific Risk Factors for Peripheral Artery Disease in a Voluntary Screening Population. *Journal of the American Heart Association.* 2014;3(2):e000651.
19. Kapoor R, Ayers C, Visotcky A, Mason P, Kulinski J. Association of sex and height with a lower ankle brachial index in the general population. *Vasc Med.* 2018;23(6):534-40.
20. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health.* 2019;7(8):e1020-e30.
21. Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(8):40.
22. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. *Curr Probl Cardiol.* 2021:101082.
23. Marone A, Hoi JW, Khalil MA, Kim HK, Shrikhande G, Dayal R, et al. Modeling of the hemodynamics in the feet of patients with peripheral artery disease. *Biomed Opt Express.* 2019;10(2):657-69.
24. Conrad MC, Green, H.D. Hemodynamics of Large and Small Vessels in Peripheral Vascular Disease. *Circulation.* 1964;29(6):847-53.
25. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(11):e71-e126.

26. Geiss LS, Li Y, Hora I, Albright A, Rolka D, Gregg EW. Resurgence of Diabetes-Related Nontraumatic Lower-Extremity Amputation in the Young and Middle-Aged Adult U.S. Population. *Diabetes Care*. 2019;42(1):50-4.
27. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
28. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(4):378-88.
29. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. 1954;21(5-6):499-533.
30. Rutherford RB, Flanigan DP, Gupta SK, Johnston KW, Karmody A, Whittemore AD, et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 1986;4(1):80-94.
31. Diehm C, Darius H, Pittrow D, Allenberg JR. Knöchel-Arm-Index: Ein wegweisender Risikomarker für die hausärztliche Praxis. *Dtsch Arztebl International*. 2006;2(1):-28-.
32. McPhail IR, Spittell PC, Weston SA, Bailey KR. Intermittent claudication: an objective office-based assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1381-5.
33. Lawall H, Luedemann C, Fischbach R. Epidemiologie und Diagnostik Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). *CardioVasc*. 2014;6:34-7.
34. Lawall H, Huppert P, Rümenapf G. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin; 2015 [updated 30.11.2015. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2019-08.pdf.
35. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vascular Medicine*. 2017;22(3):NP1-NP43.
36. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 2):S1-s296.
37. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009;120(21):2053-61.
38. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
39. MacDougall AM, Tandon V, Wilson MP, Wilson TW. Oscillometric measurement of ankle-brachial index. *Can J Cardiol*. 2008;24(1):49-51.

40. Kawamura T. Assessing Ankle-Brachial Index (ABI) by using automated oscillometric devices. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(5):294-8.
41. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension.* 2006;47(1):35-8.
42. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res.* 2011;34(7):825-30.
43. Herráiz-Adillo Á, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M, Notario-Pacheco B. Diagnostic Accuracy Study of an Oscillometric Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Disease: The Influence of Oscillometric Errors and Calcified Legs. *PLOS ONE.* 2016;11(11):e0167408.
44. Cortez-Cooper MY, Supak JA, Tanaka H. A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index. *Am J Cardiol.* 2003;91(12):1519-22, a9.
45. Richart T, Kuznetsova T, Wizner B, Struijker-Boudier HA, Staessen JA. Validation of automated oscillometric versus manual measurement of the ankle-brachial index. *Hypertension Research.* 2009;32(10):884-8.
46. Chongthawonsatid S, Dutsadeevettakul S. Validity and reliability of the ankle-brachial index by oscillometric blood pressure and automated ankle-brachial index. *J Res Med Sci.* 2017;22:44-.
47. Takahashi I, Furukawa K, Ohishi W, Takahashi T, Matsumoto M, Fujiwara S. Comparison between oscillometric- and Doppler-ABI in elderly individuals. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:89-94.
48. AWMF. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit 2015 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html>].
49. Hyun S, Forbang NI, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH, Ix JH. Ankle-brachial index, toe-brachial index, and cardiovascular mortality in persons with and without diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):390-5.
50. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007;26(2):81-157.
51. Kröger K, Stewen C, Santosa F, Rudofsky G. Toe pressure measurements compared to ankle artery pressure measurements. *Angiology.* 2003;54(1):39-44.
52. Emler C, Jacomella V, Rufibach K, Thalhammer C, Amann-Vesti BR, Husmann M. Pressure indices in peripheral arterial disease assessed by infrared photosensors. *Angiology.* 2013;64(2):93-7.
53. Sadiq S, Chithriki M. Arterial pressure measurements using infrared photosensors: comparison with CW Doppler. *Clin Physiol.* 2001;21(1):129-32.
54. Allen J, Overbeck K, Nath AF, Murray A, Stansby G. A prospective comparison of bilateral photoplethysmography versus the ankle-brachial pressure index for

- detecting and quantifying lower limb peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):794-802.
55. Allen J, Murray A. Comparison of three arterial pulse waveform classification techniques. *J Med Eng Technol.* 1996;20(3):109-14.
56. Carter SA, Tate RB. Value of toe pulse waves in addition to systolic pressures in the assessment of the severity of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 1996;24(2):258-65.
57. Mauck GW, Smith CR, Geddes LA, Bourland JD. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure-part ii. *J Biomech Eng.* 1980;102(1):28-33.
58. Labs KH, Nehler MR, Roessner M, Jaeger KA, Hiatt WR. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a comparison of a constant load with a graded load treadmill protocol. *Vasc Med.* 1999;4(4):239-46.
59. Bishara RA, Taha W, Akladios I, Allam MA. Ankle peak systolic velocity: new parameter to predict nonhealing in diabetic foot lesions. *Vascular.* 2009;17(5):264-8.
60. Bishara RA, Taha W, Alfarouk MO, Abdel Aal K, Wasfy S. Duplex detected ankle peak systolic velocity: a new parameter for the assessment of degree of peripheral ischemia. *Int Angiol.* 2004;23(4):368-72.
61. Mayr V, Hirschl M, Klein-Weigel P, Girardi L, Kundi M. A randomized cross-over trial in patients suspected of PAD on diagnostic accuracy of ankle-brachial index by Doppler-based versus four-point oscillometry based measurements. *Vasa.* 2019;48(6):516-22.
62. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal.* 2017;39(9):763-816.
63. Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2016;64(1):e1-e21.
64. Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease: Executive summary. *J Vasc Surg.* 2016;64(1):227-8.
65. Delius L. Beiträge zur pathologischen Physiologie und zur Klinik beginnender Herz-und Kreislaufstörungen (Vergleichende hämodynamische und elektrokardiographische Untersuchungen). *Arch Kreislaufforsch.* 1942;11:1-106.
66. Gesenius H. Oszillographie und Arteriographie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1949;74:1-4.
67. Hertzmann AB, Spealman, C.R. Observations on the finger volume pulse recorded photo-electrically. *Am J Physiol.* 1937;119:334-5.

68. Ashton H. Critical closure in human limbs. *Br Med Bull.* 1963;19:149-54.
69. Burton AC. On the physical equilibrium of small blood vessels. *Am J Physiol.* 1951;164(2):319-29.
70. Carter SA. Indirect Systolic Pressures and Pulse Waves in Arterial Occlusive Disease of the Lower Extremities. *Circulation.* 1968;37(4):624-37.
71. Okino H. MEASUREMENT OF INTRALUMINAL PRESSURE FROM EXTERNAL PRESSURE WITH STRAIN TRANSDUCERS. *J Appl Physiol.* 1964;19:546-9.
72. Holstein P. Distal blood pressure as guidance in choice of amputation level. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1973;128:245-8.
73. Adera HM, James K, Castronuovo JJ, Jr., Byrne M, Deshmukh R, Lohr J. Prediction of amputation wound healing with skin perfusion pressure. *J Vasc Surg.* 1995;21(5):823-8; discussion 8-9.
74. Castronuovo JJ, Jr., Adera HM, Smiell JM, Price RM. Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 1997;26(4):629-37.
75. Faris I, Duncan H. Skin perfusion pressure in the prediction of healing in diabetic patients with ulcers or gangrene of the foot. *J Vasc Surg.* 1985;2(4):536-40.
76. Utsunomiya M, Nakamura M, Nagashima Y, Sugi K. Predictive Value of Skin Perfusion Pressure After Endovascular Therapy for Wound Healing in Critical Limb Ischemia. *Journal of Endovascular Therapy.* 2014;21(5):662-70.
77. Holstein P, Lund P, Larsen B, Schomacker T. Skin perfusion pressure measured as the external pressure required to stop isotope washout. Methodological considerations and normal values on the legs. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977;37(7):649-59.
78. Malvezzi L, Castronuovo JJ, Jr., Swayne LC, Cone D, Trivino JZ. The correlation between three methods of skin perfusion pressure measurement: radionuclide washout, laser Doppler flow, and photoplethysmography. *J Vasc Surg.* 1992;15(5):823-9; discussion 9-30.
79. Wahlberg E, Gush R. A new automated toe blood pressure monitor for assessment of limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(4):304-8.
80. Whiteley MS, Fox AD, Horrocks M. Photoplethysmography can replace hand-held Doppler in the measurement of ankle/brachial indices. *Ann R Coll Surg Engl.* 1998;80(2):96-8.
81. Monti M, Calanca L, Alatri A, Mazzolai L. Accuracy of in-patients ankle-brachial index measurement by medical students. *Vasa.* 2016;45(1):43-8.
82. Congnard F, Bruneau A, Abraham P, Colas-Ribas C, Picquet J, Noury-Desvaux B. Time and reliability issues associated with automatic vs. manual measurements of Ankle to Brachial pressure Index (ABI) following heavy load exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2015;18(6):737-41.
83. Hart CR, Layec G, Trinity JD, Le Fur Y, Gifford JR, Clifton HL, et al. Oxygen availability and skeletal muscle oxidative capacity in patients with peripheral artery disease: implications from in vivo and in vitro assessments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(4):H897-h909.

84. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different Calculations of Ankle-Brachial Index and Their Impact on Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008;118(9):961-7.
85. Bierbach B, Scheewe J, Derfuss T, Krug A, Schramm R, Dahm M, et al. Continuous regional myocardial blood flow measurement: validation of a near-infrared laser Doppler device in a porcine model. *Microcirculation*. 2012;19(6):485-93.
86. Schmitt M, Horstick G, Petersen SE, Karg A, Hoffmann N, Gumbrich T, et al. Quantification of resting myocardial blood flow in a pig model of acute ischemia based on first-pass MRI. *Magn Reson Med*. 2005;53(5):1223-7.
87. Broholm R, Wiinberg N, Simonsen L. Measuring systolic ankle and toe pressure using the strain gauge technique--a comparison study between mercury and indium-gallium strain gauges. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(6):555-9.

