

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Aus der Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie
der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-H. Eckstein)

**Die Indocyaningrün-Fluoreszenz-Angiographie –
Evaluation einer neuen nicht-invasiven Methode zur Bestimmung
der residualen Gewebeperfusion bei Patienten mit peripherer
arterieller Verschlusskrankheit**

Casper Jonathan Roenneberg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. H. H. Eckstein
2. Univ.-Prof. Dr. H. Berger

Die Dissertation wurde am 29.10.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 12.06.2013 angenommen.

Teile dieser Dissertation wurden in folgenden Publikationen verwendet:

The determination of tissue perfusion and collateralization in peripheral arterial disease with indocyanine green fluorescence angiography.

Zimmermann A, Roenneberg C, Reeps C, Wendorff H, Holzbach T, Eckstein HH. Clin Hemorheol Microcirc. 2012 Jan 3.

Early postoperative detection of tissue necrosis in amputation stumps with indocyanine green fluorescence angiography.

Zimmermann A, Roenneberg C, Wendorff H, Holzbach T, Giunta RE, Eckstein HH. Vasc Endovascular Surg. 2010 May;44(4):269-73. Epub 2010 Mar 30.

Von jeder Wahrheit ist das Gegenteil ebenso wahr!

aus Hermann Hesse, Siddharta, eine indischer Dichtung

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK).....	9
1.1.1	Definition der PAVK.....	9
1.1.2	Epidemiologie der PAVK.....	9
1.1.3	Pathophysiologie der PAVK.....	10
1.1.4	Klinische Symptomatik der PAVK.....	10
1.1.5	Klassifikation der PAVK.....	11
1.1.6	Diagnose der PAVK.....	13
1.1.6.1	Anamnese und allgemeine klinische Untersuchung.....	13
1.1.6.2	Knöchel-Arm-Index.....	14
1.1.6.3	Belastungsuntersuchungen.....	15
1.1.6.4	Bildgebende diagnostische Verfahren.....	16
1.1.6.5	Transkutane Sauerstoffpartialdruck-Messung (TcPO ₂ -Messung).....	18
1.1.7	Therapie der PAVK.....	19
1.2	Indocyaningrün (ICG) und die ICG-Video-Fluoreszenz-Angiographie (ICG-VFA). 21	
1.2.1	ICG.....	21
1.2.2	Anwendungsgebiete von ICG.....	24
1.2.2.1	ICG in der Intensivmedizin.....	24
1.2.2.2	ICG in der Augenheilkunde.....	24
1.2.2.3	ICG in der Plastischen Chirurgie.....	24
1.2.2.4	ICG in der Neurochirurgie.....	25
1.2.2.5	ICG in der Rheumatologie.....	25
1.2.2.6	ICG als Kontrastmittel in der Lymphographie.....	25
1.2.2.7	ICG in der Herzchirurgie.....	26
1.2.2.8	ICG in der Gefäßchirurgie.....	26
1.3	Problemstellung und Zielsetzung.....	27
2	Studiendesign, Patienten, Material und Methoden.....	28
2.1	Studiendesign.....	28
2.2	Patienten.....	28
2.2.1	Einschlusskriterien.....	28
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	29
2.3	Material.....	30
2.3.1	Aufnahmesystem mit IC-View®-System.....	30

2.4	Methoden	31
2.4.1	Messungen Studie A	31
2.4.1.1	Magnetresonanztomographie	31
2.4.1.2	Knöchel-Arm-Index	32
2.4.1.3	ICG-VFA	32
2.4.2	Messungen Studie B	34
2.4.2.1	ICG-VFA	34
2.5	Materialauswertung	36
2.5.1	Auswertung des Videomaterials (Studie A)	36
2.5.2	Auswertung des Videomaterials (Studie B).....	40
2.6	Items, Datenerfassung, Textverarbeitung und Literaturverwaltung	40
2.7	Methoden der Statistik	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Daten des Studienkollektivs (Studie A und B)	42
3.2	Ergebnisse Studie A	43
3.2.1	Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv (Studie A)	43
3.2.2	Einteilung der Patienten nach der klinischen Ischämieklasse und nach dem Ausmaß der Kollateralisierung.....	43
3.2.3	Zusammenhang zwischen dem PI und der MPI im Hinblick auf die Risikofaktoren einer PAVK	44
3.2.4	Zusammenhang zwischen dem PI und der MPI im Hinblick auf den Verschlussdruckindex	45
3.2.5	Zusammenhang zwischen der MPI sowie dem PI im Hinblick auf die verschiedenen Ischämieklassen der PAVK.....	45
3.2.6	Zusammenhang zwischen dem Grad der Kollateralisierung und der MPI, dem PI und dem Verschlussdruckindex	46
3.2.7	Zusammenhang zwischen Patienten mit einer kritischen Ischämie (Ischämieklasse 2 und 3) und der MPI, dem PI und dem Verschlussdruckindex	47
3.2.8	ROC-Analysen für den PI bei Patienten mit einer kritischen Ischämie	48
3.3	Ergebnisse Studie B	49
3.3.1	Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren bei dem untersuchten Patientenkollektiv (Studie B).....	49

3.3.2	Majoramputationen oberhalb des Knies	50
3.3.3	Majoramputationen unterhalb des Knies	50
4	Diskussion.....	52
5	Zusammenfassung	61
6	Danksagungen.....	64
7	Abbildungsverzeichnis.....	65
8	Tabellenverzeichnis	66
9	Curriculum vitae	67
10	Anhang.....	68
11	Literaturverzeichnis	79

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	Ankle-Brachial-Index (Verschlussdruckindex)
AG	Aktiengesellschaft
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
Art.	Arteria/arterielle
AUC	Area under the Curve
AVI	Audio-Video-Interleave
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
CEUS	Contrast-enhanced Ultrasound/Ultraschall
CI	Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DM	Diabetes mellitus
et al.	Et alii/aliae/alia
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
G	Gauche
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICG	Indocyaningrün
KG	Körpergewicht
km/h	Kilometer pro Stunde
LR	Likelihood-Ratio
m	Meter
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPI	Maximum Pixel Intensity (Maximale Fluoreszenzintensität; maximale Pixel Intensität)

MR	Magnetresonanz
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
nm	Nanometer
NY	New York
OP	Operationssaal
PA(O)D	peripheral artery (occlusive) disease
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PI	Perfusionsindex
P 2	Segment 2 der Arteria poplitea
PW	Pulse Wave
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region of Interest
s.	Siehe
T1	Spin-Gitter-Relaxation, Längsrelaxation T1
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
Tab.	Tabelle
TbQ	Tibiobrachialer Quotient
TcPO2	Transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TSH	Thyreotropin, thyretropes Hormon oder Thyreoidea-stimulierendes Hormon
USA	United States of America
VFA	Video-Fluoreszenz-Angiographie
W	Watt
WHO	World Health Organisation
z. B.	Zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
3D	3-dimensional

1 Einleitung

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

1.1.1 Definition der PAVK

Die PAVK ist eine klinische Manifestationsform der Atherosklerose. Gemäß der neuesten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie/Gesellschaft für Gefäßmedizin aus dem Jahre 2009 wird sie als graduelle (durch Stenose) oder komplette (durch Okklusion) bedingte Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien beziehungsweise seltener der Aorta definiert (H. Lawall 2009).

1.1.2 Epidemiologie der PAVK

Die häufigste Todesursache in Deutschland stellen die Herz-Kreislaufkrankungen dar. Laut Statistischem Bundesamt erliegt fast jeder zweite Deutsche (43,1%) einer Erkrankung aus diesem Bereich (Statistisches Bundesamt 2009). Hierzu gehören neben dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall auch die PAVK.

Die allgemeine Prävalenz der PAVK wird bedingt durch unterschiedliche Kohorten und Untersuchungsmethoden verschieden angegeben und schwankt altersabhängig zwischen 2% und 40% (Criqui et al. 1985a; Fowkes et al. 1991; Hirsch et al. 2001; Kroger et al. 2006). So liegt sie bei den 40-60-jährigen zwischen 2% und 10% und steigt bei den über 80-jährigen auf geschätzte 20% bis 40% an (Kroger et al. 2006).

Fast ein Fünftel aller Deutschen über 65 Jahren leiden an einer PAVK (Diehm et al. 2004).

In den letzten Jahren haben sich vor allem die Heinz Nixdorf Recall Studie (2006) und die Arteriomobil Studie (2008) mit der Epidemiologie der PAVK in Deutschland beschäftigt.

Die Heinz Nixdorf Recall Study, eine prospektive Kohortenstudie mit 4735 Teilnehmern (45-75 Jahre), ermittelte eine Prävalenz von 6,4% für Männer und 5,1% für Frauen (Ankle-Brachial-Index (ABI) < 0,9; siehe Kapitel 1.1.6.2). Wurde neben den ABI-Kriterien noch das anamnestiche Vorliegen einer PAVK (Symptome oder stattgehabte Intervention) in die Ergebnisse mit einbezogen, so stieg die Prävalenz bei Männern auf 8,2% und bei Frauen auf 5,5% an (Kroger et al. 2006).

Die Arteriomobil Studie ermittelt eine ähnliche Häufigkeit der Erkrankung. Bei dieser Studie wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren 14785 Teilnehmer (18-102 Jahre) in Deutschland untersucht. So stieg bei Männern die Prävalenz von 4% in der fünften

Lebensdekade auf 41% in der zehnten Lebensdekade und bei Frauen in den gleichen Altersgruppen von 2% auf 33% (ABI < 0,9) (Pfeiffer et al. 2008).

Die Prävalenz der Patienten im Stadium der Claudicatio intermittens beträgt insgesamt circa 25% bis 30%. 1% bis 3% der Patienten mit einer PAVK leiden an einer kritischen Extremitätenischämie (Norgren et al. 2007a). Bei 1% bis 3,3% der Patienten im Stadium der Claudicatio intermittens wird statistisch innerhalb von fünf Jahren eine Major-Amputation der unteren Extremität medizinisch indiziert sein. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit kritischer Ischämie im gleichen Zeitraum ein Amputationsrisiko von 25%. So sind ein Jahr nach Diagnosestellung statistisch 25% der Patienten mit kritischer Ischämie verstorben, bei 30% wurde eine Amputation durchgeführt, 20% waren nach diesem Zeitraum unverändert kritisch bezüglich ihrer Durchblutungssituation und 25% waren erfolgreich therapiert worden (Norgren et al. 2007a).

1.1.3 Pathophysiologie der PAVK

Pathophysiologisch ist die Atherosklerose die Hauptursache für eine PAVK. Aber auch traumatische, genetische, entzündliche oder okklusive Pathomechanismen können für eine Verschlusskrankheit ursächlich sein (H. Lawall 2009).

Zu den Hauptrisikofaktoren der PAVK zählen das Rauchen und der Diabetes mellitus (DM). Weiterhin gehen ein erhöhtes Lebensalter, Hypertonus, Dyslipidämie, chronische Niereninsuffizienz, erhöhtes C-reaktives Protein und Homocystein sowie Hyperkoagibilität und -viskosität mit einem hohen Risiko für eine PAVK einher (Norgren et al. 2007a).

1.1.4 Klinische Symptomatik der PAVK

Die Symptome einer PAVK reichen von subjektiver Beschwerdelosigkeit bis hin zu amputationspflichtigen kritischen Ischämien des betroffenen Beins.

Bei der asymptomatischen PAVK ist der Patient über lange Zeit beschwerdefrei. Diese Patienten werden nur durch Screeninguntersuchungen, z. B. anhand eines verminderten ABIs, identifiziert. Die Durchblutung reicht auch unter Belastungsbedingungen für eine adäquate Sauerstoffversorgung der unteren Extremität aus.

Kommt es zu einer PAVK-bedingten Einschränkung der Gehstrecke spricht man von einer Claudicatio intermittens (lateinisch: „zeitweiliges Hinken“). Diese Patienten bleiben, bedingt durch die bei Bewegung eintretende Ischämie, nach einer bestimmten Gehstrecke auf Grund der auftretenden Schmerzen stehen. Schnell kommt es zu einer Erholung der Durchblutungssituation, folglich zu einem Nachlassen der Schmerzen und der Patient kann

weiterlaufen. Aufgrund dieser Charakteristik spricht man auch von der so genannten „Schaufenster-Krankheit“. Je nach Ausmaß der Durchblutungsstörung wird die Gehstrecke, bei fehlender Therapie und weiter bestehenden Risikofaktoren, im Krankheitsverlauf immer kürzer werden.

Schreitet die PAVK weiter fort, so kommt es vor allem nachts im Liegen zu Ruheschmerzen der unteren Extremität. Diese bessern sich typischerweise wenn der Patient die Beine zu Boden hängen lässt.

Bei Auftreten von schlecht heilenden Wunden, Ulzera und ggf. Gangränen oder Nekrosen ist das Endstadium der Durchblutungsstörung erreicht. Ohne adäquate revaskularisierende Therapie ist hier nicht mehr mit einem Erhalt der betroffenen Extremität zu rechnen.

1.1.5 Klassifikation der PAVK

Die PAVK kann nach klinischen oder pathophysiologischen Kriterien eingeteilt werden.

So kann man ätiologisch zwischen akuten und chronischen peripheren Durchblutungsstörungen unterscheiden.

In über 90% der Fälle ist der Krankheitsverlauf ein chronischer Prozess, dem pathogenetisch eine Atherosklerose zugrunde liegt. Weitaus geringer fallen - mit etwa 5% - traumatische, genetische und entzündliche Ursachen für die Krankheitsentstehung ins Gewicht (H. Lawall 2009).

Klinisch hat sich international die Klassifikation nach Rutherford durchgesetzt. Im deutschsprachigen Raum ist die Einteilung nach Fontaine heute am weitesten verbreitet. Bei der Einteilung nach Fontaine werden vier Stadien der Erkrankung unterschieden (siehe Tab. 1). Im Stadium I sind die Patienten asymptomatisch. Die Stenose ist hämodynamisch noch nicht wirksam. Auch bei Belastung reicht das Blutangebot der gesteigerten Nachfrage. Das Stadium II wird durch eine schmerzbedingt eingeschränkte Gehstrecke definiert (= Claudicatio intermittens). So wird hier, je nach der schmerzfreien Gehdistanz, weiter in Stadium IIa (Gehstrecke > 200m) und Stadium IIb (Gehstrecke < 200m) unterteilt. Die Schmerzen sind als Ausdruck der Belastungsinsuffizienz zu sehen. Ist ein Ruheschmerz vorhanden, spricht man von Stadium III. Stadium IV wird durch das Vorhandensein von Nekrosen, Gangränen und/oder Ulzera definiert.

Die Einteilung nach Rutherford erfolgt in Stadium 0-6 (siehe Tab. 1). Beschwerdefreiheit wird als Stadium 0 definiert (entspricht Fontaine I). Stadium 1 entspricht einer milden Claudicatio (entsprechend Fontaine IIa), während moderate beziehungsweise schwerwiegende Schmerzen beim Gehen Stadium 2 und 3 nach Rutherford entsprechen

(vergleichbar Fontaine IIb). Kategorie 4 entspricht mit vorhandenen Ruheschmerzen Fontaine III und Kategorien 5 und 6 unterscheiden sich durch das Vorhandensein eines leichten (Rutherford 5) beziehungsweise schweren Gewebeschadens (Rutherford 6; entspricht Fontaine IV) (Norgren et al. 2007a).

Fontaine		Rutherford	
Stadium	Klinisches Bild	Stadium	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200 m	1	Leichte Claudicatio intermittens
IIb	Gehstrecke < 200 m	2	Mäßige Claudicatio intermittens
		3	Schwere Claudicatio intermittens
III	Ischämischer Ruheschmerzen	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	5	Kleinflächige Nekrose
		6	Großflächige Nekrose

Tab. 1: Klassifikation der PAVK nach Fontaine und Rutherford (orientiert nach den Leitlinien der PAVK 2009 (H. Lawall 2009))

1.1.6 Diagnose der PAVK

1.1.6.1 Anamnese und allgemeine klinische Untersuchung

Das Vorliegen einer PAVK lässt sich schon in der Anamnese durch gezielte Befragung des Patienten herausfinden. So kann durch eine strukturierte Gesprächsführung bereits die Weichenstellung für eine weiterführende Diagnostik und Therapie gestellt werden. Fragen nach der aktuellen Gehstrecke, nach der Schmerzqualität, der Dauer der Symptomatik, der Schmerzlokalisierung und nach Begleitsymptomen dürfen hierbei nicht fehlen. So kann etwa anhand der Lokalisation der Schmerzen auf die Etage der Durchblutungsstörung geschlossen werden oder durch eine Schmerzanamnese z. B. neurologische Krankheitsbilder, wie die Claudicatio spinalis, abgegrenzt werden. Das Vorliegen von (nächtlichen) Ruheschmerzen oder schlecht heilenden Wunden lässt eine kritische Ischämie vermuten.

Allgemeinanamnestisch sind die Risikofaktoren und die Vorerkrankungen des Patienten von besonderem Interesse. So sollte gezielt nach Krankheiten des metabolischen Syndroms wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und DM gefragt werden. Das Eruiieren weiterer Risikofaktoren wie Nikotinabusus oder die Abklärung von verwandten Erkrankungen wie beispielsweise der koronaren Herzkrankheit darf nicht ausbleiben.

Auch die Medikamentenanamnese gibt Auskunft über Begleiterkrankungen sowie prophylaktische Therapieansätze und Strategien.

Im Anschluss erfolgt die symptomorientierte Untersuchung. Schon das alleinige Beobachten des Patienten kann auf die verschiedenen Stadien der Erkrankung Hinweis geben und die Anamnese ergänzen. So sollte speziell auf den Gang und auf das Schuhwerk des Patienten geachtet werden. Bei der Inspektion sollte besonderes Augenmerk auf eventuell vorhandene Wunden an den Füßen gelegt werden.

Bei der Palpation interessiert die Temperatur der Füße und Zehen. So kann zum Teil schon „mit bloßer Hand“ der Verdacht auf eine Durchblutungsstörung gestellt werden.

Es folgt die symptomatische Untersuchung der Pulse. So werden die Pulse über der Arteria (Art.) femoralis communis, der Art. poplitea, der Art. tibialis posterior und der Art. dorsalis pedis beidseits bezüglich ihrer Qualität und einer eventuellen Seitendiskrepanz untersucht.

Als klinisch diagnostische Untersuchung kann die Lagerungsprobe nach Ratschow weiterhin erste Hinweise über das funktionelle Ausmaß einer Verschlusskrankung geben. Der Patient liegt hierfür auf einer Untersuchungsfläche und wird aufgefordert die Beine in die Vertikale zu heben und für circa zwei Minuten kreisende Bewegungen mit den Füßen durchzuführen. Im Anschluss setzt sich der Patient (eventuell mit Hilfe des Untersuchers) auf, so dass die Beine

frei von der Untersuchungsfläche herunter hängen. Angesichts der kapillären Wiederauffüllung kann so auf eine PAVK geschlossen werden. Ein Patient mit einer Durchblutungsstörung der unteren Extremität wird schon eventuell während der Bewegungsphase im Liegen Schmerzen angeben und man wird ein Ablassen des betroffenen Beins beobachten können. Nach dem Aufsitzen kommt es dann bei einer schlecht durchbluteten Extremität zu einer verzögerten „Rötung“ und einer entsprechend späten Venenfüllung. Bei einem gesunden Bein tritt eine „Rötung“ fünf Sekunden nach dem Aufsitzen ein und die Venenfüllung zeigt sich weitere fünf Sekunden später.

1.1.6.2 Knöchel-Arm-Index

Neben der Anamnese und der symptomatischen klinischen Untersuchung hilft der Knöchel-Arm-Index als nicht-invasive und kostengünstige Methode bei Diagnostik einer symptomatischen oder asymptomatischen PAVK weiter. Weitere Namen für diese Untersuchung sind Doppler-Index, Verschlussdruckmessung, Tibio-brachialer-Quotient (TBQ) oder - am meisten verwendet - ABI.

Bei dieser Untersuchung wird der systolische Blutdruck an beiden Armen und an dem zu untersuchenden Bein ermittelt. Eine Blutdruckmanschette wird am Oberarm platziert und suprasystolisch aufgepumpt. Der Schallkopf eines Ultraschall-Dopplers oder fakultativ ein Stethoskop wird distal der Manschette über der Art. brachialis ausgerichtet. Der systolische Wert ist der Druck auf dem Blutdruckmessgerät, der beim (Wieder-)Einsetzen des arteriellen Dopplersignals abzulesen ist. An den Beinen wird der systolische Wert über der Art. tibialis posterior und der Art. dorsalis pedis ermittelt. Die Blutdruckmanschette wird hierbei am distalen Unterschenkel über den Knöcheln angebracht. Der Quotient aus dem jeweils höheren systolischen Wert der entsprechenden Arterie der unteren Extremität zu dem Wert am Arm bildet den ABI-Wert.

$$ABI = \frac{RR_{\text{syst. Bein (A. tibialis posterior/A. dorsalis pedis)}}}{RR_{\text{syst. Arm (A. brachialis)}}$$

Abb. 1: Errechnung des ABI. Es wird der jeweils höher ermittelte systolische Blutdruckwert über den Beinarterien (Art. tibialis posterior und Art. dorsalis pedis) durch den systolischen Wert über der Art. brachialis geteilt und so der Index errechnet.

Die Diagnose einer PAVK kann bei ABI-Werten unter 0,9 gestellt werden (H. Lawall 2009).

Liegt der maximale Verschlussdruck an den Knöchel- und Fußarterien unter 50 mmHg, so liegt definitionsgemäß eine kritische Ischämie dieser Extremität vor (Norgren et al. 2007b). Bei 10% bis 30% der Diabetiker ist es aufgrund einer Mönckebergschen-Mediasklerose nicht möglich den Verschlussdruck zu bestimmen und die Werte erscheinen fälschlicherweise zu hoch (ABI > 1,5) (H. Lawall 2009).

ABI-Wert	Schweregrad der PAVK
< 0,5	schwere PAVK (kritische Ischämie)
0,5-0,75	mittelschwere PAVK
0,75-0,9	leichte PAVK
> 0,9	Normalbefund
> 1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)

Tab. 2: Zuordnung des ABI-Wertes zu dem jeweiligen Schweregrad einer PAVK (orientiert nach den Leitlinien PAVK 2009 (H. Lawall 2009)).

Die Sensitivität zur Diagnose einer PAVK liegt für diese Untersuchung bei 95%; die Spezifität bei 99% (Criqui et al. 1985b).

Zusätzlich zu den ABIs kann die Beurteilung des Dopplerfrequenzspektrums die Diagnoseerhebung komplementieren. So kann anhand eines monophasischen Profils der Dopplerfrequenzkurve, trotz eventuell vorhandener normaler Verschlussdrücke, auf eine relevante PAVK geschlossen werden (Hoogeveen et al. 2008). Diese erweiterte Diagnostik ist vor allem bei Patienten mit sehr proximal gelegenen Stenosen (Aorta, Iliacalarterien) sinnvoll, da es hier zu falsch-hohen, pseudonormalen ABI-Werten kommen kann (Schreinert and Schmidt 2007).

1.1.6.3 Belastungsuntersuchungen

Die Verschlussdrücke können – z. B. bei einer Diskrepanz zwischen Anamnese und Ruhe-ABIs - durch eine standardisierte Laufbanduntersuchung unter Belastung (12% Steigung; Geschwindigkeit 3 km/h) ergänzt werden (s. Abb. 2). So ist eine Reduktion der Verschlussdrücke um 15% bis 20% nach Belastung beweisend für eine manifeste PAVK.

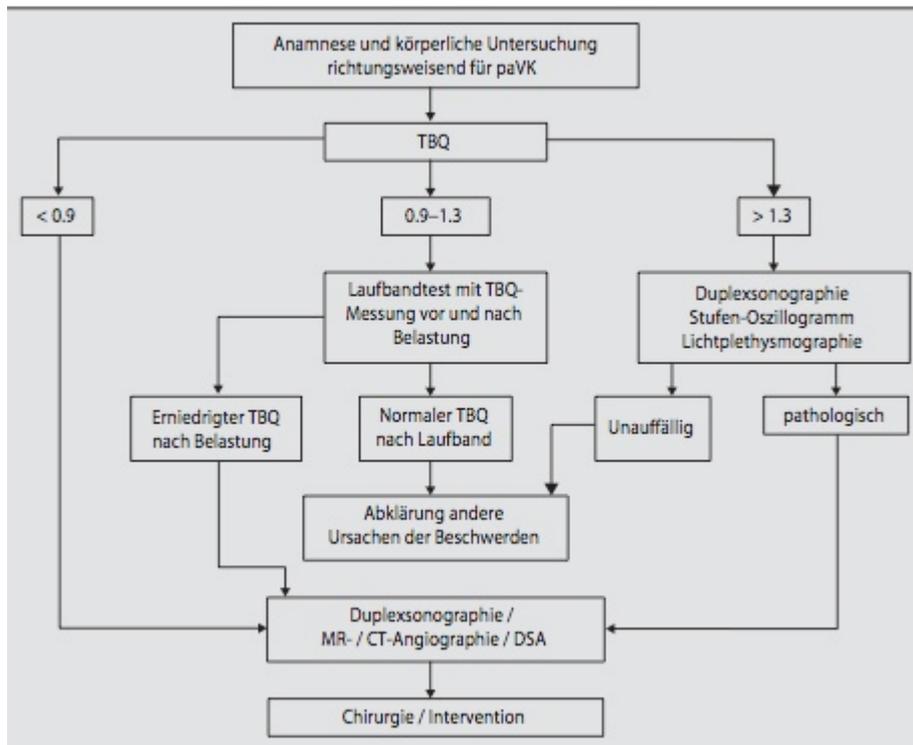


Abb. 2: Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf PAVK (Schreinert and Schmidt 2007)

1.1.6.4 Bildgebende diagnostische Verfahren

Zur Beurteilung der Arterien der unteren Extremität steht mit der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) eine nicht-invasive, breit verfügbare, strahlungsfreie und beliebig wiederholbare Methode zur Stenosequantifizierung arteriosklerotischer Gefäßprozesse zur Verfügung. Die Untersuchungsmethode nimmt einen stetig zunehmenden Stellenwert in der angiologischen Diagnostik ein. Neben der klinischen Untersuchung, der Gehstreckenermittlung und der Bestimmung der Verschlussdruckindices gehört sie zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine PAVK. In einer Vielzahl der Fälle kann durch die FKDS auf eine computertomographische (CT)- oder magnetresonanz (MR)-angiographische Diagnostik zur Stenosebestimmung verzichtet werden. Die Untersuchung liefert Aussagen über die Flussgeschwindigkeit des Blutes sowie über Ausmaß, Art und Lokalisation der arteriosklerotischen Läsion (Schreinert and Schmidt 2007). Unter Verwendung eines Linearschallkopfes (5-10 Megahertz (MHz)) wird ein Brightness modulation Bild (B-Bild) mit oder ohne Farbumwandlung erstellt. Die Ableitung der Dopplerflusskurven erfolgt unter Verwendung des Pulse-Wave-(PW)-Dopplers.

Die Aussagekraft der FKDS ist von der Erfahrung des Untersuchers, vom Gerät und von den Untersuchungsbedingungen des Patienten abhängig (H. Lawall 2009). Wird die

Untersuchung von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt so besitzt sie eine hohe Spezifität und Sensitivität (Collins et al. 2007).

Die intraarterielle Angiographie stellt weiterhin den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik einer PAVK dar. So ist anhand dieser Untersuchung eine detaillierte Darstellung des arteriellen Gefäßsystems der unteren Extremität möglich. Weiterhin lassen sich in der gleichen Sitzung gegebenenfalls therapeutische, interventionelle Schritte durchführen. Die intraarterielle Angiographie als rein diagnostische Methode wird im klinischen Alltag durch die hohe Spezifität und Sensitivität und die breitere Verfügbarkeit von weniger invasiven, diagnostischen Verfahren wie der MR- oder CT-Angiographie (MRA/CTA) oder/und der FKDS zunehmend ersetzt (H. Lawall 2009).

Mit der CTA steht heute ein untersucherunabhängiges, wenig invasives, schnelles und breit verfügbares System zur Quantifizierung einer peripheren Verschlusskrankheit zur Verfügung. Im Vergleich zur intraarteriellen Angiographie ist die CTA technisch einfacher und risikoärmer. Jedoch ist die Detailauflösung geringer und im Bereich dünnkalibriger Gefäße kann es zu einer Überschätzung des Stenosegrades kommen (H. Lawall 2009).

Allgemeine Nachteile der intraarteriellen Angiographie und der CTA sind die Notwendigkeit der Gabe iodhaltiger Kontrastmittel und deren Risiken (kontrastmittelinduzierte Nephropathie, iodinduzierte Hyperthyreose) sowie die Strahlenexposition des Patienten.

Als strahlenfreie, ebenfalls nicht-invasive Alternative zur CTA steht die MRA zur Verfügung.

Die Methode basiert auf dem Prinzip der Kernspinresonanz. Durch das Anlegen eines starken Magnetfeldes sowie von elektromagnetischen Wechselfeldern im Radiofrequenzbereich werden die Kerne der Protonen angeregt. Bei Rückkehr in den Grundzustand induzieren diese, je nach Relaxationszeit und Gehalt an Wasserstoffionen in dem jeweiligen Gewebe, ein elektrisches Signal, welches durch den Empfängerstromkreis registriert werden kann. Durch Berechnung der jeweiligen Signale können somit Schnittbilder erzeugt werden, die zu 3D-Rekonstruktionen weiter verrechnet werden können.

Als Kontrastmittel wird dem Patienten ein gadoliniumhaltiges Substrat intravenös injiziert, welches sich auf T1 gewichteten Aufnahmen signalreich darstellt.

Vorteil der MRA ist die aussagekräftige Darstellbarkeit der Gefäße, die fehlende Strahlenexposition und die fehlenden Nebenwirkungen potentiell nephrotoxischer Kontrastmittel. Nachteile stellen die hohen Kosten und der zeitliche Umfang der Untersuchung dar (circa 30 Minuten Untersuchungszeit). Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen der Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel und dem

Auftreten von einer nephrogenen systemischen Fibrose beschrieben. Zudem kann die Untersuchung nicht bei Patienten mit Herzschrittmachern oder magnetischen Metallimplantaten eingesetzt werden. Wie auch bei der CTA kann es zur Überschätzung von verkalkten Stenosen kommen (H. Lawall 2009).

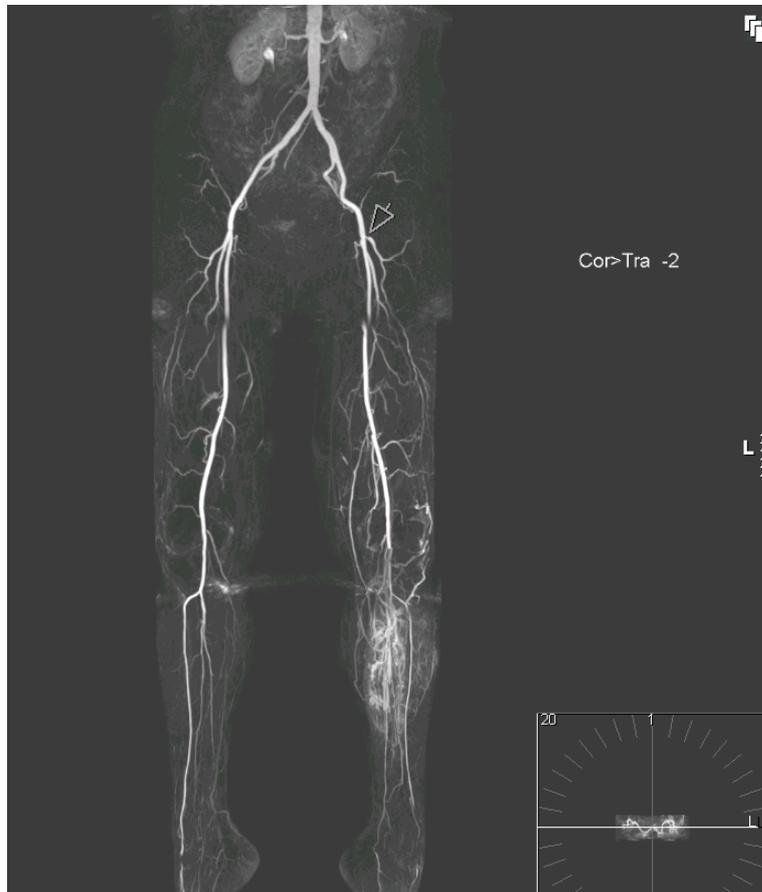


Abb. 3: MRA einer 62-jährigen Patientin mit kurzstreckigem Verschluss der Art. poplitea im P2-Segment links mit Wiederauffüllung der Art. poplitea über einen kleinen Kollateralast nach circa 1,5 cm. Weiterhin kurzstreckige Abgangsstenose der Art. profunda femoris links.

1.1.6.5 Transkutane Sauerstoffpartialdruck-Messung (TcPO₂-Messung)

Die TcPO₂-Messung ist eine einfache, nicht-invasive Methode zur Bestimmung der Sauerstoffversorgung der Haut und damit der Mikroperfusion.

Die Methode wird zudem zur Abschätzung des Amputationsrisikos eingesetzt (H. Lawall 2009).

In Studien konnte die TcPO₂-Messung zur Beurteilung der Perfusion und des Ausmaßes der Ischämie bei PAVK-Patienten sowie zur Validierung der Amputationshöhe einer kritisch ischämischen Extremität erfolgreich angewandt werden (Dowd et al. 1983).

In der Beurteilung von kritischen Wunden kann die TcPO₂-Messung Aussagen über den Heilungsverlauf geben.

Bei dieser Untersuchungsmethode wird der Überschuss an Sauerstoffmolekülen bestimmt, der während einer maximalen Hyperämie aus den Kapillaren an die Hautoberfläche diffundiert. Zur Beurteilung des Sauerstoffpartialdrucks werden die Sensoren am Fußrücken und an einer „gesund“ perfundierten Vergleichsregion, z. B. am Körperstamm, angebracht.

Die TcPO₂-Messung ist aufgrund von Störfaktoren wie z. B. verminderter Herz- oder Lungenfunktion, Körperwärme, Raumtemperatur und Raumfeuchtigkeit fehleranfällig.

1.1.7 Therapie der PAVK

Bei der Therapie der PAVK unterscheidet man grundsätzlich zwischen einer konservativen, einer interventionellen und einer operativen Therapie. Die Behandlung hat die Hemmung der Progression der PAVK, die Risikoreduktion und die allgemeine Reduktion vaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse sowie die Verbesserung der Belastbarkeit, der Gehleistung und der Lebensqualität der Patienten zum Ziel (H. Lawall 2009).

Im Vordergrund der konservativen Therapie steht die Senkung von kardiovaskulären Komplikationen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod und der Notwendigkeit einer revaskularisierenden Therapie durch Ausschaltung der Risikofaktoren der Atherosklerose. So kommt der Senkung des Cholesterins mit Cholesterinsyntheseenzymhemmer-Hemmern, dem striktem Nikotinverzicht, einer strengen Blutdruckeinstellung, der Gewichtsreduktion bei Adipositas und der Therapie eines eventuell vorhandenen DM eine besondere Bedeutung zu (H. Lawall 2009).

Patienten im Stadium IIa-b nach Fontaine können mit einem strukturiertem, konsequentem Gehtraining die Bildung von Kollateralkreisläufen anregen und damit zur Verbesserung und Steigerung der Durchblutungssituation und der individuellen, schmerzfreien Gehstrecke beitragen. In einer kontrollierten Studie von Katzel et alii (et al.) konnte gezeigt werden, dass die Gehstrecke der Patienten nach einem 12 Wochen langen Gehtraining um 200% zunahm (Katzel et al. 2001).

Weiterhin kommt der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel eine wichtige Bedeutung bei der Prophylaxe der Arteriosklerose und damit der PAVK zu. Diese Sekundärprävention sollte bei asymptomatischen und symptomatischen PAVK-Patienten durchgeführt werden (H. Lawall 2009).

Bei symptomatischen Patienten im Stadium II nach Fontaine kann bei eingeschränkter Lebensqualität und einem fehlendem Erfolg eines Gehtrainings der medikamentöse Therapieversuch mit Naftidrofuryl oder Cilostazol unternommen werden.

Bei Patienten im Stadium der kritischen Ischämie kann, falls eine revaskularisierende Therapie ausscheidet, als medikamentöse ultima Ratio vor einer Amputation der Einsatz von intravenös verabreichten Prostanoiden diskutiert werden (H. Lawall 2009).

Interventionelle und operative therapeutische Optionen sollen gemäß der Konsensusempfehlung der Leitlinie PAVK das Ergebnis einer vernünftigen interdisziplinären, stadiengerechten Abwägung zwischen Aufwand, Risiko und Ergebnis sein. Grundsätzlich sollte eine interventionelle Therapie einer operativen Versorgung vorgezogen werden. (H. Lawall 2009).

Die gängigste Empfehlung zu den unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren ist in der Konsensusempfehlung der Trans-Atlantic Inter-Society TASC II von 2007 aufgeführt. Die arteriosklerotischen Läsionen werden hier gemäß der TASC-Klassifikation in vier unterschiedliche Typen (TASC A-D) sowie nach dem jeweiligen Gefäßabschnitt eingeteilt (siehe Anhang Abb. VI). Für die TASC A und B Läsionen werden vorwiegend interventionelle Therapieformen, für die Läsionen der Gruppe C und D eher operativ-chirurgische Optionen empfohlen. Bei der Therapieplanung sind der Wunsch des Patienten, Begleiterkrankungen und die Qualität der interventionellen und gefäßchirurgischen Versorgung zu beachten (H. Lawall 2009; Norgren et al. 2007a; Schreinert and Schmidt 2007).

Maßnahme	Fontaine-Stadium			
	I	II	III	IV
Risikofaktorenmanagement: Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Statine, Blutdruckbehandlung	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer: ASS oder Clopidogrel	+	+	+	+
Physikalische Therapie: strukturiertes Gehtraining	+	+		
Medikamentöse Therapie: Cilostazol und Naftidrofuryl bei Claudicatio, Prostanoid bei CLI		+	+	+
Strukturierte Wundbehandlung				+
Interventionelle Therapie		***	+	+
Operative Therapie		***	+	+

+, Empfehlung;
ASS, Acetylsalicylsäure; CLI, kritische Extremitätenischämie.
* bei fehlender Möglichkeit zur Revaskularisation: Prostanoid;
** bei hohem individuellem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie

Abb. 4: Stadiengerechte Behandlung der PAVK in Abhängigkeit der Stadien nach Fontaine (H. Lawall 2009)

1.2 Indocyaningrün (ICG) und die ICG-Video-Fluoreszenz-Angiographie (ICG-VFA)

1.2.1 ICG

ICG ist ein seit über 50 Jahren bekannter Farbstoff, der in der medizinischen Diagnostik verwendet wird. Als Kontrastmittel bei der Video-Fluoreszenz-Angiographie (VFA) wird das wasserlösliche Tricarbocyanin als fluoreszierender Farbstoff in vielen unterschiedlichen medizinischen Disziplinen zur Darstellung von Gefäßen und Geweben und zur Beurteilung der Perfusion von Organen angewandt.

1956 wurde ICG erstmals durch die Firma Kodak (Kodak Research Laboratories, NY, USA) vorgestellt (Fox et al. 1957). Erste Versuche mit ICG als Diagnostikum wurden 1957 von Fox et al. unternommen, in dem er den Farbstoff in Verdünnungsreihen und zur Messung des Herzminutenvolumens einsetzte (Fox et al. 1957).

Chemisch wird das organische Kation als 1,7-Bis[1,1-dimethyl-3-(4-sulfoethyl)-1H-indol-2-yl]heptamethinium-betain Natriumsalz bezeichnet. Die Summenformel lautet $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ (AG 2008; Wikipedia.de 2011).

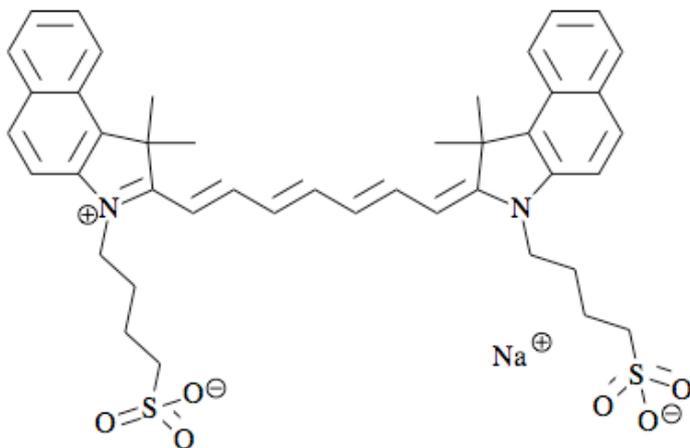


Abb. 5: Strukturformel von ICG

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/37/Indocyanine_Green.svg]

Das Molekulargewicht beträgt 774,96 Dalton (AG 2008).

ICG wird im Blut an Plasmaproteine wie Lipoproteine, Globuline und Albumin gebunden (Benson RC 1977; Cherrick GR 1960; Landsman et al. 1976; Mordon et al. 1998). Hauptträger sind mit 95% die Beta-Apolipoproteine B (AG 2008). Es findet eine Interaktion mit Surfactant-Mizellen oder der Phospholipid-Doppelmembran statt, welche wiederum Einfluss auf das Absorptionsmaximum von ICG hat (Mordon et al. 1998). Die effektive Halbwertszeit beträgt 2,4 Minuten (Ott 1998). Die hepatische Metabolisierung beginnt schon wenige Sekunden nach der Injektion des Bolus (Mordon et al. 1998). Die Elimination von ICG findet ausschließlich über die Leber statt und zeigt keinen signifikanten extrahepatischen oder enterohepatischen Kreislauf (AG 2008; Hollins et al. 1987). ICG wird in unkonjugierter Form über die Galle ausgeschieden (Cherrick GR 1960).

Eine renale Ausscheidung oder eine Aufnahme von ICG durch andere Gewebe findet nicht statt (Cherrick GR 1960). Bei Gesunden konnte der Farbstoff weder im Liquor noch im Urin nachgewiesen werden. Die Aufnahme in die Lunge oder andere periphere Gewebe ist vernachlässigbar. Eine Plazentagängigkeit ist ebenso nicht bekannt. Falls oral oder rektal appliziert zeigt ICG keine enterale Resorption. Bei intravenöser Injektion von ICG zeigt sich ein Verteilungsvolumen, welches dem Blutvolumen entspricht (AG 2008).

ICG zeigt ein Absorptionsspektrum im Nahinfrarotbereich (600 nm bis 900 nm). Das Spektrum ist abhängig vom Verdünnungsmedium, der Konzentration von ICG (Landsman et al. 1976) sowie, wie erwähnt, von der Interaktion von ICG mit den Blutbestandteilen und dem Endothel (Mordon et al. 1998). Die Angaben zum Absorptionsmaximum von ICG unterscheiden sich in der Literatur. So liegt in Studien das Absorptionsmaximum der Substanz in wässriger Lösung bei 780 nm und in albumin-haltiger Lösung, wie Plasma, bei 850 nm (Benson RC 1977; Hollins et al. 1987). Nach Herstellerangaben beträgt das Absorptionsmaximum von ICG 800 nm (AG 2008).

Die ICG-Konzentration kann mittels ihrer optischen Dichte unabhängig von der Sauerstoffsättigung des Blutes in Serum, Blut und Plasma gemessen werden, da das Absorptionsmaximum von ICG in dem identischen Wellenlängenbereich liegt, in dem oxygenisiertes Hämoglobin die gleiche optische Dichte aufweist wie desoxygeniertes Hämoglobin (AG 2008). Das Fluoreszenz-Spektrum hat bei Anregung mit einer Wellenlänge von 780 nm, unabhängig von der Anwesenheit von Albumin, sein Maximum bei 810 nm (Hollins et al. 1987). In einer Arbeit von Benson und Kues von 1987 zeigten die durchgeführten Experimente ein Fluoreszenz-Maximum in Blutlösung für ICG von 830 nm (Benson RC 1977).

Der Farbstoff liegt als Pulver vor und muss vor der Anwendung gelöst werden. Als Lösungsmittel empfiehlt der Hersteller Wasser für Injektionszwecke. ICG darf nicht mit salzhaltigen Lösungen vermischt werden (z. B. Natriumchlorid (NaCl)- oder Ringer Lösung), da es sonst zu Ausfällungen kommen kann (AG 2008).

ICG ist laut Herstellerangaben kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen ICG, Natriumiodid oder Iod, bei Patienten mit einer Hyperthyreose oder mit einem autonomen Schilddrüsen Adenom, bei Früh- und Neugeborenen, bei denen eine Austauschtransfusion aufgrund einer Hyperbilirubinämie indiziert ist (da bei in-vitro-Versuchen gezeigt wurde, dass ICG Bilirubin aus seiner Proteinbindung verdrängt) und bei Personen, die eine vorangegangene Injektion von ICG schlecht vertragen haben.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz traten gehäuft Nebenwirkungen auf die ICG-Injektion auf, weshalb bei diesen Patienten vor Anwendung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte.

Eine risikofreie Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit kann nicht sichergestellt werden (AG 2008).

Das Auftreten von Reaktionen auf die Gabe von ICG ist selten und wird in der Literatur mit einem Risiko von 1:42000 beschrieben (Benya et al. 1989).

Allergische Reaktionen wie Anaphylaxie und Urtikaria sind bei Patienten mit und ohne Iod-Überempfindlichkeit beschrieben. So kommt es sehr selten ($< 1/10000$) zu urtikariellen, anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen wie Übelkeit, Gesichtsröte und/oder – ödem, Unruhe, Wärmegefühl, Juckreiz, Schocksymptomen wie Herzfrequenzanstieg und Blutdruckabfall, Atemnot oder Laryngo- und/oder Bronchospasmus. Begleitend kann eine Hypereosinophilie auftreten. In sehr seltenen Fällen ist ein Koronarspasmus auf die Gabe von ICG beobachtet worden. Es wurden zwei anaphylaktische Todesfälle bei der ICG-Anwendung im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung beschrieben. Einer dieser Patienten hatte eine bekannte Allergie gegen Penicillin, der andere gegen Schwefel.

Einschließlich der gemeldeten Einzelfälle traten Anaphylaxie bedingte Todesfälle geschätzt bei weniger als 1/330 000 Untersuchungen auf (AG 2008).

Radioiodtests sollten nicht innerhalb von sieben Tagen nach Anwendung von ICG erfolgen (AG 2008).

1.2.2 Anwendungsgebiete von ICG

1.2.2.1 ICG in der Intensivmedizin

ICG wurde unter anderem in Studien in der Intensivmedizin zur Einschätzung der Prognose bei Patienten mit Sepsis und Zustand nach (Z. n.) Leberresektionen eingesetzt.

Okochi et al. wandten die ICG-VFA zur peri- und postoperativen Messung der Leberfunktion bei Patienten mit Hepatektomie erfolgreich an und konnten anhand der Messungen signifikante Vorhersagen über die postoperative Morbidität (in Form eines länger bestehenden Ikterus) treffen (Okochi et al. 2002).

Bei Patienten mit intensivmedizinisch behandelter Sepsis konnten mit Hilfe von videoangiographischen Versuchen mit ICG wichtige Aussagen über die Prognose der Patienten getroffen werden. Diese waren im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität mit herkömmlichen Score-Systemen wie dem APACHE II-Score vergleichbar (Inal et al. 2009).

1.2.2.2 ICG in der Augenheilkunde

In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde ICG als Diagnostikum für die Augenheilkunde etabliert. Die ersten Studien zum Einsatz der ICG-Angiographie wurden durch Kogure, David, Yamanouchi und Choromokos, sowie Flower und Hochheimer (1973) durchgeführt (Benson RC 1977). Seitdem ist die ICG-VFA in der modernen ophthalmologischen Diagnostik eine nicht mehr wegzudenkende Methode zur Darstellung der Gefäße und der Durchblutung am Augenhintergrund.

1.2.2.3 ICG in der Plastischen Chirurgie

In der plastischen Chirurgie ist die ICG-VFA eine etablierte Methode zur Beurteilung der Gewebepfusion. So wird diese Methode bei mikrochirurgischen Eingriffen wie freien Lappenplastiken oder Gefäßanastomosen zur Beurteilung der Lappenperfusion eingesetzt (Giunta et al. 2005; Holzbach et al. 2005; Lamby et al. 2008; Mothes et al. 2004; Prantl et al. 2008; Rubben et al. 1994).

Still et al. verwendeten ICG-Fluoreszenz-Angiographien zur Evaluation der Tiefe von Verbrennungen. So stimmte in der Studie bei allen neun untersuchten Patienten die histologische und die intraoperative Beurteilung der Verbrennungstiefe mit der Evaluation mittels ICG überein (Still et al. 2001).

1.2.2.4 ICG in der Neurochirurgie

Seit einigen Jahren wird die ICG-VFA auch in der Neurochirurgie eingesetzt. So ist es z. B. möglich, intraoperativ die Durchblutung in tumorversorgenden Gefäßen und dem umliegenden Gewebe zu beurteilen. Somit stellt die ICG-VFA hier eine einfache, nicht-invasive, kostengünstige und gut reproduzierbare Alternative zur konventionellen intraoperativen Angiographie dar (Kim et al.).

1.2.2.5 ICG in der Rheumatologie

Wissenschaftler der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) machten im Jahre 2009 in der Tagespresse Schlagzeilen mit der Entwicklung einer Methode zur Rheuma Früherkennung mittels ICG-VFA (Rheumascan®). In den ersten Versuchen konnten bei 12 Rheuma-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe bis zu 72% der untersuchten Fingergelenke korrekt als „krank“ erkannt werden ((PTB) 2009; Dziekan 2011). Die Methode bietet einen hohen Patientenkomfort, kann ohne besondere Patientenvorbereitung erfolgen und liefert in kurzer Zeit (Untersuchungszeit circa zehn Minuten) messbare Informationen über die Entzündungsaktivität in mehr als 30 Gelenken an beiden Händen (Zykla-Menhorn 2009).

Durch seine fast vollständige Bindung an Plasmaproteine kann ICG auch zur Beurteilung von kapillären Aneurysmen eingesetzt werden. Die Gruppe um Bollinger fand schon Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts heraus, dass bei Patienten mit systemischer Sklerodermie oder verwandten Erkrankungen mit der ICG-VFA etwa doppelt so viele kapilläre Mikroaneurysmen in der Nagelfalz detektiert werden konnten, wie mit der konventionellen Kapillaroskopie (Bollinger A 1991).

1.2.2.6 ICG als Kontrastmittel in der Lymphographie

Als minimalinvasive, einfache und sichere Alternative zur konventionellen Lymphszintigraphie und der Lymphographie mit Kontrastmittel konnte in Studien ICG erfolgreich als Testsubstanz zur Darstellung der Lymphbahnen in der Diagnostik und bei der Evaluation von Lymphödemen verwendet werden (Unno et al. 2007; Yamamoto et al.).

Auch bei dem Auffinden von Sentinel-Lymphknoten in der Mamma-Chirurgie konnte neben der herkömmlichen Detektion mittels Farbstoff die ICG-VFA mit einer Detektionsrate von 94% vielversprechend eingesetzt werden (Kitai et al. 2005).

1.2.2.7 ICG in der Herzchirurgie

In der Herzchirurgie wurde ICG unter anderem zur Beurteilung der Offenheit von koronaren Bypässen eingesetzt (Desai et al. 2005; Desai et al. 2006). In einer Studie der Arbeitsgruppe von Desai war die ICG-VFA bei der intraoperativen Detektion von mehr als 50%-igen Bypassverschlüssen der duplexsonographischen Durchfluss-Messung signifikant überlegen. So lag die Sensitivität der VFA mit ICG bei 83% und die Spezifität der Untersuchung bei 100% (im Vergleich die Duplexsonographie: Sensitivität 25%; Spezifität 98,4%) (Desai et al. 2005).

1.2.2.8 ICG in der Gefäßchirurgie

Mithilfe der ICG-VFA wurde der Erfolg von Carotis Endarteriektomien überprüft. So wurde bei 20 Patienten mit behandlungsbedürftiger Carotisstenose vor der Arteriektomie und nach Gefäßverschluss die ICG-VFA durchgeführt, um den Erfolg der Operation anhand der Durchgängigkeit des Gefäßes zu überprüfen (Okawa et al.).

Zur Beurteilung der Offenheit von autologen, distalen Venenbypässen wurden in einer Studie von Unno et al. neun Patienten mit kritischer Extremitätenischämie intraoperativ mit der ICG-Fluoreszenz-Angiographie erfolgreich untersucht (Unno et al. 2008).

Im Jahre 2010 wurde durch die Arbeitsgruppe um Chulhee Choi in Korea eine Studie zur Diagnose der PAVK mittels der ICG-VFA durchgeführt. Für die Arbeit wurden 19 PAVK-Patienten und zehn gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die Perfusionsraten (%/Minute) bei den Patienten mit mittlerer (n = 11) und schwerer Verschlusskrankheit (n = 25) waren signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (n = 10) ($p < 0,001$). Interessanterweise war der ABI in der Gruppe mit milder PAVK im Vergleich zu der Kontrollgruppe nicht signifikant erniedrigt ($p = 0,14$), so dass die Autoren die ICG-VFA als zusätzliches diagnostisches Verfahren zur Erkennung von frühen arteriosklerotischen Durchblutungseinschränkungen einer PAVK empfehlen können (Kang et al.).

Selbstherr et al. wendeten die VFA mit ICG ebenfalls bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen an. So wandten sie die VFA bei 23 PAVK-Patienten mit einer kritischen Ischämie und distalen Nekrosen zur Quantifizierung der Gewebepfusion an. Bei manchen Patienten zeigte sich im Bereich der nekrotischen Areale, im Vergleich zum normal perfundierten Gewebe, eine verminderte maximale Fluoreszenzintensität (MPI). Dieses Maximum wurde bei verschiedenen Patienten auch nach unterschiedlicher Zeit erreicht.

Von allen Patienten lag eine konventionelle Angiographie der unteren Extremität vor. Die Daten der VFA und die der Angiographie wurden miteinander verglichen. Hierbei kam es bei

einigen Patienten zu widersprüchlichen Befunden. So zeigte sich bei einem Teil der Patienten mit in der Angiographie fehlender Kollateralisierung eine gute Mikrozirkulation in der VFA-Messung. In einigen Fällen wurde nach der Diskrepanz dieser Untersuchungsbefunde auf eine Amputation verzichtet (Selbstherr A. 2008).

Die ICG-VFA wurde auch im Tierexperiment als Methode zur Darstellung der Kollateralisierung bei kritischer Ischämie der unteren Extremität untersucht. So stellt sie bei Mäusen eine valide Methode zur Darstellung der Arteriogenese und Quantifizierung der Kollateralisierung nach experimentell induzierter Ischämie der unteren Extremität dar (Wuestenfeld et al. 2008).

1.3 Problemstellung und Zielsetzung

Die objektive Bestimmung der Gewebepfusion als die Summe von Mikro- und Makropfusion ist sowohl klinisch als auch diagnostisch zum Teil äußerst schwierig, da einfache und sichere Methoden zur Bestimmung der peripheren Gewebepfusion für die klinische Routine fehlen. Insbesondere bei Patienten mit einer PAVK ist die Beurteilung der Gewebepfusion für die diagnostische Einordnung der Erkrankung und die Planung des weiteren therapeutischen Procedere von großer Bedeutung. Methoden wie die Bestimmung des Verschlussdruckindex, die Doppler- und Duplexsonographie sowie der MRA oder CTA liefern valide Aussagen über den Status der Makropfusion der unteren Extremität, erfassen jedoch mikrozirkulatorische und kompensatorische Aspekte der Durchblutungssituation (wie z. B. die Kollateralisierung) nicht hinreichend. Bisher konnten sich, trotz vielversprechender Ergebnisse durch Untersuchungen mit kontrastmittelgestützten Ultraschall (CEUS) oder mit TcPO₂-Messungen, keine Methoden zur Messung der Gewebepfusion einer durchblutungseingeschränkten Extremität im klinischen Alltag etablieren.

Ziel dieser Arbeit war es, mit der ICG-VFA bei Patienten mit einer PAVK Aussagen über die Gewebepfusion der unteren Extremität treffen zu können und mit Aspekten der Makro- und Mikrozirkulation zu korrelieren.

Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilstudien mit unterschiedlicher Fragestellung.

In einem ersten Schritt wurde die ICG-VFA auf ihre Anwendbarkeit und Reliabilität zur Beurteilung der Gewebepfusion und Kollateralisierungsgrad bei Patienten mit PAVK untersucht (Studie A).

In einem zweiten Schritt wurde diese Methode auf die Möglichkeit hin untersucht, nach Majoramputationen frühe postoperative Wundheilungsstörungen zu detektieren (Studie B).

2 Studiendesign, Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der durchgeführten Studie um eine prospektive, nicht randomisierte, monozentrische, klinische Studie.

2.2 Patienten

Vor Beginn der Patientenrekrutierung wurde die Studie durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar München genehmigt. Ab 01. Februar 2009 wurden in unserer Klinik alle Patienten mit einer PAVK der unteren Extremität im Stadium IIa-IV nach Fontaine, welche die Einschlusskriterien erfüllen und nach erfolgter Aufklärung die schriftliche Einwilligung erteilt hatten, in die Studie eingeschlossen (Studie A). Zudem wurden im selben Zeitraum alle stationären Patienten, bei denen nach Ausschöpfung aller revascularisierenden Therapieoptionen, wegen einer kritischen Ischämie eine Major-Amputation der unteren Extremität durchgeführt werden musste, postoperativ mit der ICG-VFA untersucht (Studie B). Auch diese Patientengruppe musste alle Einschlusskriterien erfüllen und nach entsprechender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme geben.

In der Zeit zwischen 1. Februar 2009 bis 31. Juli 2009 wurden in unserer Klinik insgesamt 51 Personen mit der ICG-Fluoreszenz-Angiographie untersucht.

Zur Etablierung der Methodik und Bildung einer Kontroll-Referenz wurden vor Rekrutierung der Patienten drei gesunde Probanden mit fehlendem Hinweis auf eine PAVK mit der ICG-VFA untersucht. Auch hier lag ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme vor.

Nach Etablierung der Methodik wurden im Verlauf 48 Patienten mit einer PAVK der unteren Extremität im Stadium IIa-IV nach Fontaine, die die Einschlusskriterien erfüllen und nach erfolgter Aufklärung die schriftliche Einwilligung erteilt hatten, zur Studie zugelassen und mit der ICG-Fluoreszenz-Angiographie untersucht.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit einer PAVK der unteren Extremität im klinischen Stadium IIa-IV nach Fontaine (Studie A).

- Patienten, bei denen wegen einer kritischen Ischämie der unteren Extremität, ohne Möglichkeiten der Revaskularisierung, aktuell eine Major-Amputation der jeweiligen unteren Extremität durchgeführt worden war (Studie B).
- Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten.
- Volljährigkeit und uneingeschränkte Geschäftsfähigkeit des Patienten.

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen ICG oder einen der Hilfsstoffe.
- Bekannte Schilddrüsenüberfunktion oder Iodallergie.
- Patienten mit schwerer Erkrankung der Leber- und/oder Nierenfunktion.
- Fehlendes schriftliches Einverständnis des Patienten oder Ablehnung der Studienteilnahme.
- Jeder Umstand, der nach Ansicht der untersuchenden und behandelnden Ärzte/Ärztinnen eine Kontraindikation für eine Behandlung und/oder Studienteilnahme darstellt.

Vor Aufnahme in die Studie wurde jeder Patient/Proband von dem Studienarzt über Wesen und Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Untersuchung sowie über den Ablauf der Studie informiert und eingehend aufgeklärt.

Jeder Patient/Proband musste seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erklären. Dem Patienten/Probanden wurde ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, um vor der Einleitung der Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und um offene Fragen zu klären. So fand die Aufklärung mindestens 24 Stunden vor der geplanten Untersuchung statt.

Die Einwilligungserklärung wurde von dem Patienten/Probanden und von dem behandelnden Studien-Arzt unterzeichnet. War der Patient nicht in der Lage eigenhändig zu unterschreiben, musste ein Zeuge die erfolgte mündliche Aufklärung des Patienten durch Unterschrift bestätigen.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung lagen in zweifacher Ausführung vor. Ein Exemplar verblieb beim Studien-Arzt, das Andere wurde dem Patienten/Probanden ausgehändigt.

Ein Muster der Patienteninformation sowie der Einwilligungserklärung sind als Anhang beigelegt (siehe Anhang Abb. III und IV).

2.3 Material

2.3.1 Aufnahmesystem mit IC-View®-System

Die Aufnahmen wurden mit Hilfe des IC-View®-Systems der Firma Pulsion erstellt (IC-View®-System, Pulsion Medical Systems AG, München). Das zusammengesetzte Aufnahmesystem besteht aus einer Sony Digitalkamera und dem damit kompatiblen IC-View®-System, welches wiederum aus einem vor dem Kamera-Objektiv liegendem Filter und einem der Kamera aufgesetzten Laser-emittierendem Aufsatz besteht (Nahinfrarot (0,16 W); Wellenlänge (λ): 780 nm).

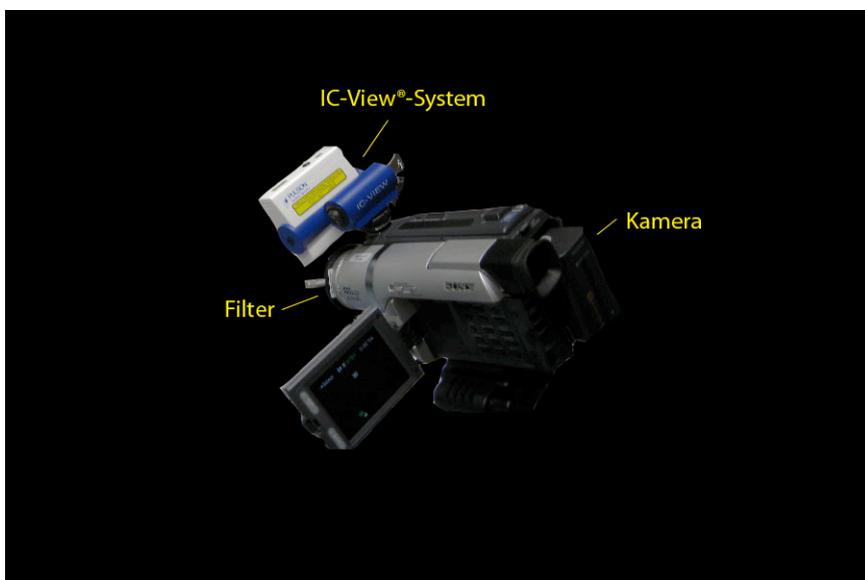


Abb. 6: Aufnahmesystem, bestehend aus dem Laser-emittierendem IC-View®-System (Nahinfrarotlaser (0,16 W); Wellenlänge (λ): 780 nm - Pulsion Medical Systems AG, München), einer Sony Digitalkamera und einem vor dem Kamera-Objektiv liegendem entsprechendem Filter.

Als Fluoreszenz-Standard wurde ein mit ICG getränkter „Schwamm“ verwendet (Pulsion Medical Systems AG, München). Das hier emittierte Licht dient für die Auswertung als 100%-Referenz und macht eine Standardisierung möglich. Der „Schwamm“ ist 1,5 x 1,5 cm groß und mit einem scheckkartengroßen Untergrund eingeschweißt.

2.4 Methoden

2.4.1 Messungen Studie A

2.4.1.1 Magnetresonanztomographie

Von allen Patienten der Studie A wurde im Vorfeld eine MRA der Arterien der unteren Extremität durchgeführt. Als Magnetresonanztomograph diente das im Klinikum rechts der Isar befindliche 1,5 Tesla Gerät (Siemens, Erlangen, Germany). Als Kontrastmittel wurde ein gadoliniumhaltiges Substrat verwendet.

Zur Bestimmung der Kollateralisierung wurde die Methode von Sørlie verwendet, die am distalen Ende des arteriellen Verschlusses des jeweiligen Beins die Anzahl der den Verschluss überschreitenden Kollateralen zählt (s. Abb. 7) (Sorlie et al. 1978).

Alle Aufnahmen und „Zählungen“ wurden durch zwei unterschiedliche Untersucher durchgeführt. Die Auswertung erfolgte blind, so dass die klinischen Daten des Patienten dem Untersucher bei Sichtung der radiologischen Bilder nicht bekannt waren. Bei unterschiedlichen Ergebnissen wurden die MRAs durch die beiden Untersucher erneut gesichtet und ein Konsensus getroffen.

Waren zwei oder mehr Kollateralen zu zählen, so wurde dies als „gute“ Kollateralisierung definiert. Bei keiner oder einer sichtbaren Kollaterale wurde von einer „schlechten“ Kollateralisierung ausgegangen.

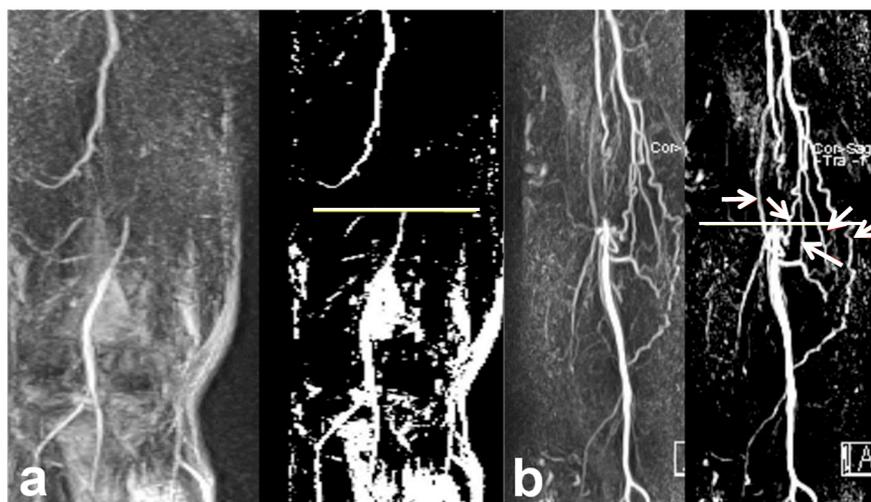


Abb. 7: Bestimmung der Kollateralisierung anhand der MR-angiographischen Aufnahmen der Patienten nach Methode von Sørlie: In Abb. a) zeigt sich am distalen Ende des arteriellen Verschlusses keine sichtbare Kollaterale. In Abb. b) lassen sich vier sichtbare Kollateralen am distalen Ende des Verschlusses „zählen“ (schlechte Kollateralisierung = 0; gute Kollateralisierung = 1).

2.4.1.2 Knöchel-Arm-Index

Bei allen Studienteilnehmern der Studie A wurde vor der jeweiligen ICG-Fluoreszenz-Angiographie der Köchel-Arm-Index bestimmt. Als Ultraschall-Doppler-Gerät diente ein 8-MHz Continuous-Wave Taschen-Doppler der Firma Elcat (handydop®, Elcat, Wolfratshausen, Germany).

Bei dieser Untersuchung wurde der systolische Blutdruck an beiden Armen und an dem zu untersuchenden Bein ermittelt. Der Patient lag vor der Durchführung der Untersuchung auf einer flachen Untersuchungsliege circa zehn Minuten in Ruhe. Dann wurde eine Blutdruckmanschette am Oberarm platziert und auf suprasystolische Werte aufgepumpt. Der Schallkopf wurde distal der Manschette über der Art. brachialis ausgerichtet. Als systolischer Wert wurde der Druck auf dem Blutdruckmessgerät bestimmt, der beim (Wieder-)einsetzen des arteriellen Dopplersignals abzulesen war. An den Beinen wurde der systolische Wert über der Art. tibialis posterior und der Art. dorsalis pedis ermittelt. Die Blutdruckmanschette wurde hierbei am Unterschenkel über den Knöcheln angebracht. Der Quotient aus dem systolischen Wert der jeweiligen Arterie der unteren Extremität zu dem am Arm gemessenen Wert bildete den ABI (s. auch Abb. 1). Der jeweils höhere ABI wurde in eine Excel-Tabelle für die Auswertung übernommen.

2.4.1.3 ICG-VFA

Nach Messung der Verschlussdrücke wurde der Patient/Proband vor der angiographischen Untersuchung ausführlich klinisch untersucht und es wurden die aktuellen Nierenfunktions- (Kreatinin, Harnstoff), Leber- (Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)) und Schilddrüsenwerte (Thyreotropin (TSH), Triiodthyronin (T3), Tetraiodthyronin (T4)) überprüft, um erneut über die medizinische Eignungsfähigkeit des Patienten/Probanden entscheiden zu können.

Anschließend wurde der Patient/Proband in einem ruhigen, abdunkelbaren Untersuchungszimmer gebeten, mit entblößten Unterschenkeln und Knien, auf einer Untersuchungsliege in Rückenlage fünf bis zehn Minuten zu ruhen.

Das zu untersuchende Bein wurde markiert. Eine 20 Gauche (G) Venenverweilkanüle (Vasofix® Safety Braunüle® 20 G rosa - Größe \varnothing mm: 1,10 - Stichtlänge mm: 33) wurde in die Cubitalvene der zum zu untersuchendem Bein kontralateralen Ellenbeuge gelegt. Der Patient/Proband wurde gebeten, die für die Untersuchung etablierte Lage einzunehmen. Diese Lage stellt sich wie folgt dar:

Der Oberkörper wurde in 45°-Lage gebracht, das zu untersuchende Bein wurde angewinkelt. Die zu dem Index-Bein ipsilaterale Hand wurde unterhalb des Kniegelenkspaltes auf dem Unterschenkel des zu untersuchenden Beines platziert. Der Patient/Proband wurde darauf hingewiesen, während der Untersuchung diese Position beizubehalten.

Der Referenz-„Schwamm“ (100%-Standard) wurde auf der Untersuchungsfläche neben dem Index-Bein platziert.



Abb. 8: Untersuchungsaufbau Studie A: Der Oberkörper wurde in 45°-Lage gebracht, das zu untersuchende Bein wurde angewinkelt. Die zu dem Index-Bein ipsilaterale Hand wurde unterhalb des Kniegelenkspaltes auf dem Unterschenkel des zu untersuchenden Beines platziert. Ein Referenz-„Schwamm“ wurde neben dem Index-Bein platziert. Der Abstand zwischen Kameraobjektiv und Indexbein betrug zwischen 40 und 60 cm.

Anschließend wurde die Kamera auf den zu untersuchenden Ausschnitt eingestellt. Der Abstand von Objektiv zum untersuchten Bein betrug zwischen 40 und 60 cm.

Der Kameraausschnitt beinhaltete:

- den gesamten Unterschenkel des Index-Beins (Knie bis Sprunggelenk)
- den auf dem Unterschenkel ruhenden ipsilateralen Handrücken
- den Referenz-„Schwamm“

Die Kamera wurde in den „Night Shot“-Modus gestellt und es wurde die Schärfe adjustiert.

Der Referenz-„Schwamm“ wurde im Kamerafeld so platziert, dass er möglichst zentral im Ausschnitt neben dem Index-Bein zu sehen war.

Eine 10 ml-Spritze wurde gewichtsadaptiert mit ICG aufgezogen (0,5 mg ICG/kg Körpergewicht (KG)). Als Flüssigkeitsträger für das ICG wurde Aqua ad iniectabilia verwendet. Nach Rekonstitution wurde die Lösung einer visuellen Kontrolle unterzogen um sicher zu gehen, dass die Lösung klar und frei von sichtbaren Partikeln war. Eine weitere 10 ml-Spritze wurde mit 10 ml NaCl 0,9% aufgezogen. Beide Spritzen wurden an der Venenverweilkanüle des kontralateralen Arms befestigt.

Der Referenz-„Schwamm“ wurde mit einer lichtundurchlässigen Folie abgedeckt. Anschließend wurden nochmals alle Kameraeinstellungen überprüft.

Patient/Proband und Untersucher erhielten eine Schutzbrille, die vor inzidenteller Laserstrahlung schützen soll (Pulsion Medical Systems AG, München).

Nach Abdunkelung des Untersuchungsraumes wurde die Kamera in Betrieb genommen und die Kamera-Einstellungen nochmals bei Dunkelheit überprüft.

Anschließend wurde das ICG zügig intravenös appliziert. Die Injektionszeit betrug im Durchschnitt fünf Sekunden. Zeitgleich wurde der Referenz-„Schwamm“ vom Untersucher aufgedeckt, um bei der Bearbeitung des Videomaterials später eine Markierung den für den Zeitpunkt der ICG-Injektion setzen zu können. Nach Injektion der ICG-Lösung, wurden 10 ml NaCl 0,9% zügig hinterher injiziert.

Der Patient/Proband wurde aufgefordert nach Injektion für weitere fünf Minuten seine Position, möglichst ohne sich zu bewegen, beizubehalten.

Nach besagtem Zeitraum wurde die Aufzeichnung beendet und die Abdunkelung des Raumes aufgehoben.

Die Venenverweilkanüle wurde entfernt und der Patient/Proband anschließend noch einmal ärztlich untersucht. Eventuelle aufgetretene Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

Nach unauffälliger Untersuchung wurde der Patient/Proband, unter regelmäßiger Kontrolle der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), auf der Normalstation weiter überwacht.

2.4.2 Messungen Studie B

2.4.2.1 ICG-VFA

Wie auch vor den Messungen in Studie A wurde der Patient ausführlich klinisch untersucht und es wurden die aktuellen Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff, GPT, GOT, TSH, T3, T4) überprüft, um unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien und der vorliegenden Einwilligungserklärung des Patienten erneut über die medizinische Eignungsfähigkeit des Patienten entscheiden zu können.

Anschließend wurde der Patient in ein ruhiges, abdunkelbares Untersuchungszimmer gebeten. Die Verbände am Amputationsstumpf wurden entfernt und die amputierte untere Extremität wurde auf einem sterilen Tuch gelagert. Eine 20 G Venenverweilkanüle (Vasofix® Safety Braunüle® 20 G rosa - Größe \varnothing mm: 1,10 - Stichlänge mm: 33) wurde in eine Cubitalvene gelegt. Der Patient wurde gebeten, wenn nicht anders aufgefordert, während der Untersuchung seine Position beizubehalten.

Ein Referenz-„Schwamm“ (100%-Standard) wurde neben der Operationswunde platziert (s. Abb. 9).



Abb. 9: Untersuchungsaufbau Studie B: Der Patient lag auf einer Untersuchungs- liege in Rückenlage. Der frisch operierte Amputationsstumpf wurde auf einem sterilen Tuch gelagert und die Verbände wurden entfernt. Ein Referenz-„Schwamm“ wurde neben dem Index- Bein platziert. Der Abstand zwischen Kameraobjektiv und Indexbein betrug zwischen 40 und 60 cm.

Die Kamera wurde auf den zu untersuchenden Ausschnitt eingestellt. Der Abstand von Objektiv zum untersuchten Bein betrug zu Beginn der Untersuchung zwischen 40 und 60 cm. Der Kameraausschnitt beinhaltete den Amputationsstumpf mit dem Nahtbereich und circa 10-20 cm des proximalen Gewebes sowie den Referenz-„Schwamm“.

Die Kamera wurde in den „Night Shot“-Modus gestellt und die es wurde die Schärfe adjustiert.

Der weitere Ablauf erfolgte wie in Studie A:

Eine 10 ml-Spritze wurde gewichtsadaptiert mit ICG aufgezogen (0,5 mg ICG/kg KG). Als Flüssigkeitsträger für das ICG wurde Aqua ad iniectabilia verwendet. Eine weitere 10 ml-Spritze wurde mit 10 ml NaCl 0,9% aufgezogen. Nach Rekonstitution wurde auch hier die Lösung einer visuellen Kontrolle unterzogen um sicher zu gehen, dass die Lösung klar und frei von sichtbaren Partikeln war. Beide Spritzen wurden an der Venenverweilkanüle des Arms befestigt.

Anschließend wurden nochmals die Kameraeinstellungen überprüft.

Nach Abdunkelung des Untersuchungsziimmers wurde die Kamera in Betrieb genommen und die Kamera-Einstellungen bei Dunkelheit überprüft.

Anschließend wurde das ICG zügig intravenös appliziert. Die Injektionszeit betrug im Durchschnitt ebenfalls fünf Sekunden. Nach Injektion der ICG-Lösung, wurden 10 ml NaCl 0,9% zügig hinterher injiziert.

Es folgte eine, circa 60 Sekunden andauernde, statische Aufnahme des Amputationsstumpfs, bis sich ICG im gesamten Untersuchungsgebiet angereichert hatte. In einem zweiten Schritt wurde das Wundgebiet unter wandelnder Kamera und mit zum Teil Unterstützung des Patienten gefilmt, um verdeckte Perfusionsdefizite detektieren zu können. Nach dem die gesamte Zirkumferenz des Amputationsstumpfs aufgezeichnet war, wurde die Aufzeichnung beendet und die Abdunkelung des Raumes aufgehoben.

Die Venenverweilkanüle wurde entfernt und der Patient anschließend noch einmal ärztlich untersucht. Eventuelle aufgetretene Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

Nach unauffälliger Untersuchung wurde der Patient, unter regelmäßiger Kontrolle der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), auf der Normalstation weiter überwacht.

2.5 Materialauswertung

2.5.1 Auswertung des Videomaterials (Studie A)

Das aufgezeichnete Video-Material wurde im Anschluss mit einem mit Grabby TerraTec S-Video Kabel (TerraTec Elektronik GmbH) von der Kamera auf einen Computer überspielt. Mit dem Programm Windows Movie Maker (Microsoft; Version 2,6) wurde das aufgezeichnete Material gesichtet und ggf. am Anfang und am Ende geschnitten, so dass nur das auswertungsrelevante Material vorlag. Nach der Bearbeitung wurde das Material mit dem Magix Videobearbeitungsprogramm (Magix AG, USA) in ein Audio-Video-Interleave (AVI)-Format umgewandelt und im Programm IC-Calc® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) geöffnet.

Nach erneuter Sichtung wurde an der Stelle an dem der „Schwamm“ vom Untersucher aufgedeckt wird und folglich die Injektion von ICG beginnt, eine „Start“-Markierung für den Beginn der Bild-Analyse gesetzt. Es folgte das Definieren der jeweiligen Regions of Interest (ROI). So wurde der „Schwamm“ als 100% Standard definiert (gelb; s. Abb. 10). Als „gesund“ oder „normal“ perfundierte Referenz wurde ein homogen „leuchtendes“ Areal an der auf dem proximalen Unterschenkel liegenden Hand definiert (grün; s. Abb. 10). Es folgte die Festlegung der zu untersuchenden „pathologischen“ ROIs am lateralen Unterschenkel. So wurde ROI I (rot) circa 1 cm unterhalb der ulnaren Handkante und ROI II (blau) im Anschluss darunter festgelegt (s. Abb. 10). Es wurde darauf geachtet, dass die ROIs auf allen Aufnahmen etwa gleich groß waren.

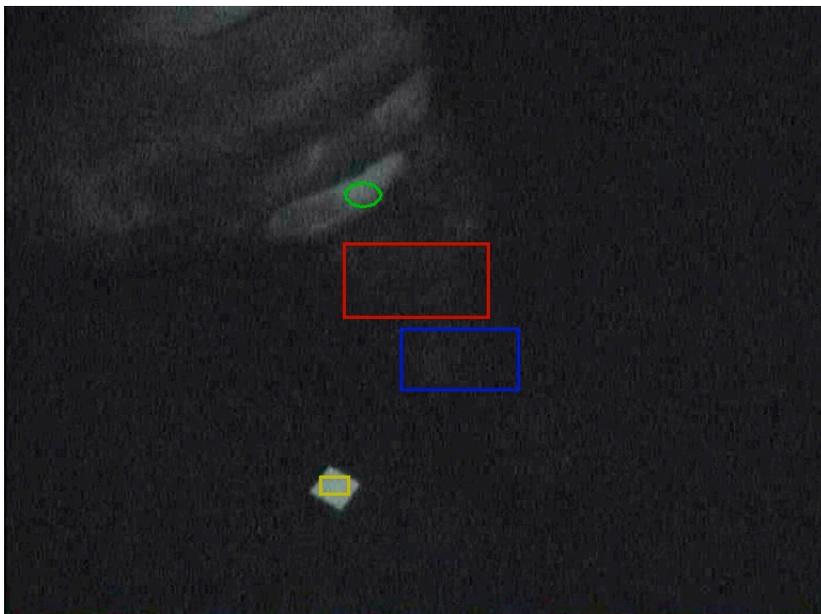


Abb. 10: Festlegung der ROI im Programm IC-Calc® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Gelb: 100%-Standard = „Schwamm“; Grün: „Gesund“-Referenz = Hand; Rot: ROI I = Unterschenkelbereich circa 1 cm distal der ulnaren Handkante; Blau: ROI II = Bereich am Unterschenkel unter ROI I.

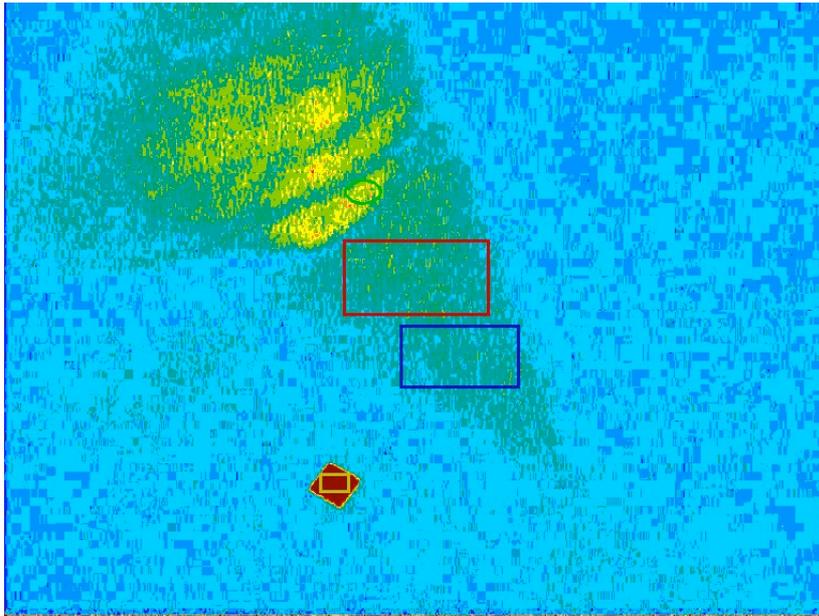
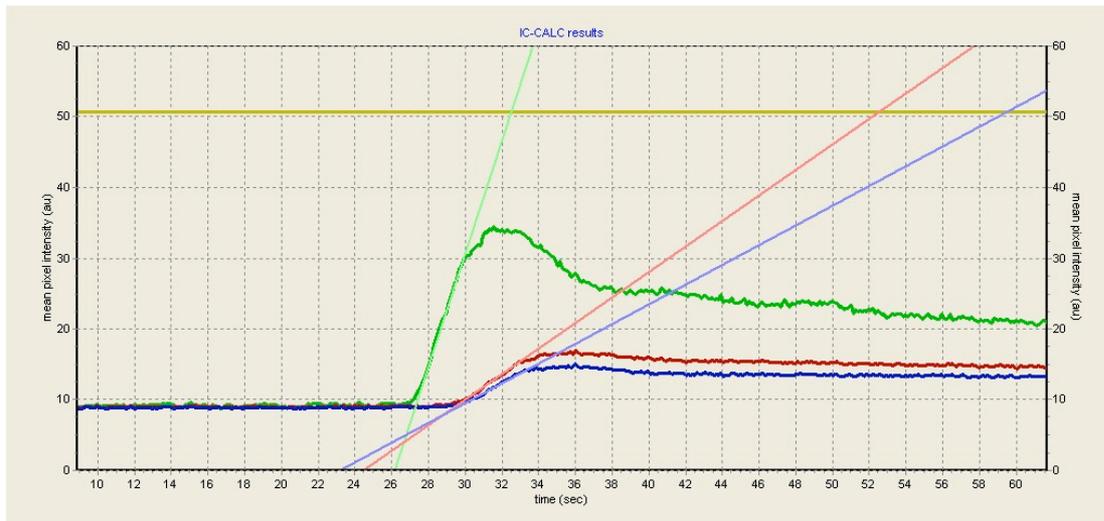


Abb. 11: ROIs in der Fehlfarbenumwandlung im Programm IC-Calc® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Gelb: 100%-Standard = "Schwamm"; Grün: "Gesund"-Referenz = Hand; Rot: ROI I = Unterschenkelbereich circa 1 cm distal der ulnaren Handkante; Blau: ROI II = Bereich am Unterschenkel unter ROI I

Nach dem Festlegen der ROIs wurde die Aufnahme erneut gesichtet um sicherzugehen, dass die definierten ROIs auch im Verlauf der Aufnahme mit dem relevanten Untersuchungsbezirk deckungsgleich geblieben waren. So konnten einige Aufnahmen z. B. nicht verwendet werden, da, durch Bewegungen des Patienten, eine über die Zeit hinweg konstante ROI nicht zu definieren war. Es wurde nach circa 60-240 Sekunden eine Markierung im Programm gesetzt, um das Ende der Analyse zu definieren.

Nach Bestimmung der ROIs und Definition der zeitlichen Analysesequenz wurde die Analyse durchgeführt.



Slope of Reference (100%)	Slope 0.32 (Reference)
Slope of Region I	Slope 0.07 - 22.60% of Reference
Slope of Region II	Slope 0.06 - 17.49% of Reference
Please note	All values adjusted to Standard Region

Abb. 12: Analyse der definierten ROIs in der ausgewählten zeitlichen Sequenz (Gelb: 100%-Standard = „Schwamm“; Grün: „Gesund“-Referenz = Hand; Rot: ROI I = Unterschenkelbereich circa 1 cm distal der ulnaren Handkante; Blau: ROI II = Bereich am Unterschenkel unter ROI I). Für die jeweils untersuchten Regionen ergab sich eine Steigung (Tangente). Durch Division der durchschnittlichen Steigung von ROI I und ROI II durch die Steigung der Kontrollreferenz (Hand), kann der PI errechnet werden. Die Abszisse zeigt die Zeit ab der Injektion von ICG an. Die Ordinate zeigt die MPI an.

Im IC-Calc®-Programm (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) wurde im Anschluss die MPI der jeweiligen ROIs dem Standard angepasst (automatisch durch Auswahl „Adjust values to standard Region“).

Das Programm berechnete für jede Kurve die passende Steigung in Form einer Tangente. Diese wurde jeweils dem Standard angepasst.

Durch Division der durchschnittlichen ROI des Unterschenkels durch die Steigung der „gesunden“ ROI der Hand kann der sogenannte Perfusionsindex (PI) für die zu untersuchende untere Extremität berechnet werden (s. Abb. 13).

$$\text{Perfusionsindex} = ((\text{Steigung ROI I} + \text{Steigung ROI II}) / 2) / \text{Steigung ROI Hand}$$

Abb. 13: Errechnung des PI

Von der Ordinate kann für die jeweilige ROI die MPI abgelesen werden.

2.5.2 Auswertung des Videomaterials (Studie B)

Wie auch in Studie A wurde das aufgezeichnete Video-Material im Anschluss mit einem mit Grabby TerraTec S-Video Kabel (TerraTec Elektronik GmbH) von der Kamera auf einen Computer überspielt und mit dem Programm Windows Movie Maker (Microsoft; Version 2,6) gesichtet. Das Material wurde anschließend mit dem Magix Videobearbeitungsprogramm (Magix AG, USA) in ein AVI-Format umgewandelt und im Programm IC-Calc® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) geöffnet.

Im Programm IC-Calc® konnten anhand der Homogenität des vom ICG emittierten Lichts im Bereich des Stumpfes Areale mit "guter" und "schlechter" Perfusion differenziert werden. So imponierten Perfusionsdefizite im Vergleich zum umliegenden „gesunden“ Gewebe als dunkle Areale, die sich eindeutig demarkierten. Das Material wurde durch zwei unterschiedliche Untersucher gesichtet und der jeweilige Stumpf als "gut" durchblutet und ohne Perfusionsdefizite oder "schlecht" durchblutet und mit Perfusionsdefiziten deklariert.

2.6 Items, Datenerfassung, Textverarbeitung und Literaturverwaltung

Zum Zwecke einer statistischen Auswertung wurden alle gewonnenen Daten in das Programm Microsoft Excel (Microsoft® Excel® for Mac 2008; Version 12.12.9) tabellarisch übertragen.

Patientendaten bezüglich Geschlecht, Alter, Gewicht, Stadium der PAVK der jeweiligen unteren Extremität nach Rutherford, Indexbein, Risikofaktoren, Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, DM et cetera) und Nikotinabusus wurden zusammengetragen.

Weiterhin wurden alle Ergebnisse der Untersuchungen, entsprechend der jeweiligen Kategorien, in die Tabelle übernommen (ABI, PI, MPI, Kollateralisierungsgrad).

Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word (Microsoft® Word for Mac 2008; Version 12.12.9).

Die Literatur in dieser Arbeit wurde mit dem Programm Endnote X5 (Thomas Reuters® for Mac 1988-2011) verwaltet.

2.7 Methoden der Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm Med-Calc® (Version 9.6.4.0 - Medcalc Software, Mariakerke, Belgium). Folgende Items der Patienten wurden als Berechnungsgrundlage in das Programm eingegeben:

Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Komorbiditäten (Nikotinabusus, DM, Hyperlipidämie), ABI, MPI, PI und Kollateralisierungsgrad.

Für die quantitativen Ergebnisse wurden die Patientenmerkmale mit ihrem jeweiligen Spektrum und als Durchschnittswert angegeben; für die qualitativen Ergebnisse jeweils in Prozent oder als absolute Häufigkeit.

Bei der jeweiligen Gegenüberstellung der MPI beziehungsweise des PI zum Verschlussdruckindex wurde für die statistische Analyse der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (ρ) verwendet.

Bei zwei Stichproben wurde bei der Gegenüberstellung der Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die übrigen Varianzanalysen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test ausgewertet.

Zur Bewertung der statistischen Qualität des PI als Maß für die Diskriminierung zwischen Patienten mit kritischer Ischämie im Vergleich zu Patienten ohne kritische Ischämie wurden Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Kurven erstellt. Die Spezifität und Sensibilität der ROC-Kurve wurde verwendet um für den PI den optimalen Cut-Off-Wert für die Unterteilung der Patientengruppen zu ermitteln. Hierfür wurde der Youden-Index berechnet (Sensitivität + Spezifität -1).

Für den besten Cut-off-Wert wurden zudem Likelihood (LR)-Quotienten-Tests durchgeführt um die Wahrscheinlichkeitsverhältnisse zu bestimmen (Negative LR = Spezifität/1-Sensitivität; Positive LR = Sensitivität/1-Spezifität) (s. Anhang Abb. I).

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Daten des Studienkollektivs (Studie A und B)

In der Zeit von Februar 2009 bis Juli 2009 wurden in unserer Klinik insgesamt 60 Fluoreszenz-Angiographien mit ICG an 51 Personen durchgeführt. Zur Etablierung der Methodik stellten sich drei Mitarbeiter der Klinik für Gefäßchirurgie als gesunde Probanden zur Verfügung. Bei acht Patienten wurde die Messung zwar erfolgreich und komplikationslos durchgeführt, allerdings konnte aufgrund von technischen oder methodischen Fehlern das Videomaterial nicht für die Auswertung verwendet werden. Bei neun Patienten wurden jeweils zwei Messungen durchgeführt. So wurde bei diesen Patienten vor und nach der jeweiligen interventionellen oder operativen Therapie die Perfusion der jeweiligen unteren Extremität mit Hilfe der ICG-Fluoreszenz-Angiographie bestimmt. Insgesamt konnten die Messdaten von 40 Patienten mit einer PAVK verwendet werden.

In Studie A konnten die Daten von 30 PAVK Patienten verwertet werden.

In Studie B wurden zehn Patienten untersucht, bei denen bei PAVK Stadium IV nach Fontaine eine Major-Amputation der jeweils kritischen Extremität durchgeführt wurde. Drei der zehn Amputationen wurden oberhalb der Knieebene und sieben unterhalb der Knieebene durchgeführt.

Bei keinem der Studienteilnehmer traten bei den Untersuchungen Nebenwirkungen auf.

Untersuchte Patienten insgesamt	51
Kontrollen/Probanden	3
Daten nicht verwertbar	8
Daten verwertbar	40
Studie A (PAVK)	30
Studie B (Amputation)	10

Tab. 3: Anzahl und Aufteilung der Personen, die mittels ICG-VFA untersucht wurden (n = 51). Von den 51 untersuchten Personen waren drei gesunde Probanden. Von acht Patienten konnte das aufgezeichnete Material nicht verwendet werden. Die übrigen 40 Patienten gingen in die Datenerhebung ein. Davon waren 30 Personen PAVK-Patienten für die Studie A und zehn Patienten mit einer Major-Amputation der unteren Extremität für die Studie B.

3.2 Ergebnisse Studie A

3.2.1 Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv (Studie A)

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation ($n = 30$) lag bei 69,7 Jahren (Standardabweichung: 9,5; Range: 47-91 Jahre). 22 Patienten waren Männer (73,0%) und acht Patienten Frauen (27,0%).

Die Verteilung der Patienten bezüglich der Risikofaktoren stellte sich wie folgt dar:

12 der Patienten waren aktive Raucher (40,0%), sieben Patienten waren Nicht-Raucher (23,2%) und bei elf ließ sich ein Z. n. Nikotinabusus anamnestizieren (36,7%).

25 Patienten litten unter arterieller Hypertonie (83,3%). Bei 20 bestand eine Hyperlipidämie (66,7%) und bei neun Patienten war ein DM Typ II bekannt (30,0%).

Merkmal	n (%)
Männlich/Weiblich	22/8 (73,0%/27,0%)
Raucher	12 (40,0%)
DM Typ II	9 (30,0%)
Arterielle Hypertonie	25 (83,3%)
Hyperlipidämie	20 (66,7%)

Tab. 4: Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren bei der untersuchten Studienpopulation in Studie A ($n = 30$).

3.2.2 Einteilung der Patienten nach der klinischen Ischämieklasse und nach dem Ausmaß der Kollateralisierung

Klinisch wurden die Patienten in drei Ischämieklassen unterteilt:

- Ischämieklasse 1: Rutherford 2 und 3 (Pat. mit mäßiger bzw. schwerer Claudicatio)**
- Ischämieklasse 2: Rutherford 4 (Pat. mit ischämischen Ruheschmerzen)**
- Ischämieklasse 3: Rutherford 5 und 6 (Pat. mit peripheren trophischen Läsionen (Ulkus, Gangrän))**

Von den 30 Patienten gehörten 18 der Ischämieklasse 1 (60,0%), fünf der Ischämieklasse 2 (16,7%) und sieben Patienten der Ischämieklasse 3 an (23,3%).

Unterteilung in Ischämieklassen	n (%)
Ischämieklasse 1	18 (60,0%)
Ischämieklasse 2	5 (16,7%)
Ischämieklasse 3	7 (23,3%)

Tab. 5: Verteilung der Patienten der Studie A (n=30) auf die unterschiedlichen Ischämieklassen (Ischämieklasse 1: Rutherford 2 und 3; Ischämieklasse 2: Rutherford 4; Ischämieklasse 3: Rutherford 5 und 6)

Zusammengenommen hatten folglich 40,0%, also 12 der 30 Patienten, aufgrund ihrer Ischämieklasse (2 und 3) eine kritischen Ischämie der jeweiligen unteren Extremität.

Wie im Methodenteil bereits beschrieben, wurden die MRAs der 30 Patienten im Hinblick auf die Kollateralisierung untersucht. Wenn zwei oder mehr Kollateralen gezählt werden konnten, so wurde dies als „gute Kollateralisierung“ definiert. Zeigten sich keine oder nur eine Kollateralarterie, so wurde dies als „schlechte Kollateralisierung“ befundet. Nach Auswertung zeigte sich bei 13 der Patienten eine gute (56,7%) und bei 17 eine schlechte Kollateralisierung (43,3%).

3.2.3 Zusammenhang zwischen dem PI und der MPI im Hinblick auf die Risikofaktoren einer PAVK

Bei keinem der untersuchten Risikofaktoren einer PAVK (Nikotinabusus, DM Typ II, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie) zeigte sich zwischen den Patienten eine signifikante Veränderung des PI oder der MPI.

Risikofaktor	p-Wert PI	p-Wert MPI
DM Typ II	0,182	0,572
Nikotinabusus	0,699	0,235
Arterielle Hypertonie	0,846	0,697
Hyperlipidämie	0,598	0,235

Tab. 6: Statistischer Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren einer PAVK, der MPI und dem PI; p-Werte. Es wurde statistisch untersucht, ob sich der PI oder die MPI im Hinblick auf das Vorhandensein der jeweiligen unterschiedlichen Risikofaktoren einer PAVK verändert. Bei keinem der untersuchten Parameter zeigte sich eine Signifikanz.

3.2.4 Zusammenhang zwischen dem PI und der MPI im Hinblick auf den Verschlussdruckindex

Bei den untersuchten 30 Patienten konnte keine signifikante Korrelation zwischen der MPI und dem ABI gezeigt werden ($\rho = 0,075$; $p = 0,688$).

Wurde der PI und der ABI miteinander verglichen, so zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($\rho = 0,368$; $p = 0,047$).

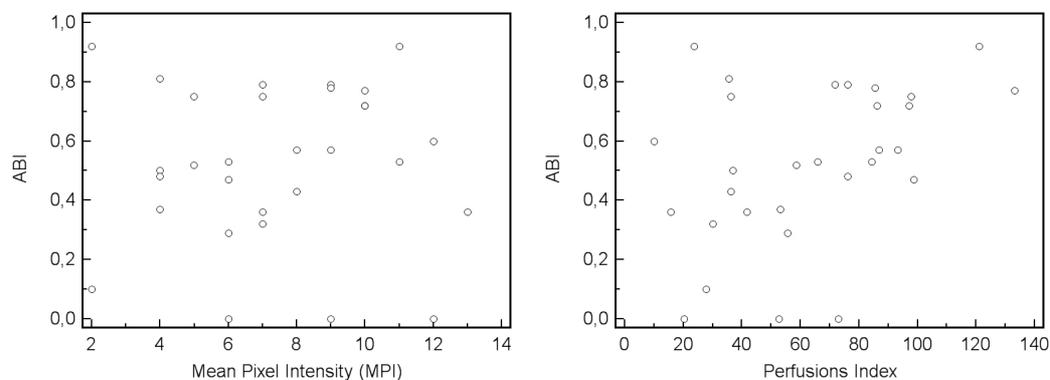


Abb. 14: Korrelationsdiagramm Verschlussdruckindex – MPI und Verschlussdruckindex – PI. Es zeigt sich bei den untersuchten Patienten ($n = 30$) keine signifikante Korrelation zwischen dem Knöchel-Arm-Index und der MPI ($\rho = 0,075$; $p = 0,688$), jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verschlussdruckindex und dem PI ($\rho = 0,368$; $p = 0,047$).

3.2.5 Zusammenhang zwischen der MPI sowie dem PI im Hinblick auf die verschiedenen Ischämieklassen der PAVK

Eine signifikante Beziehung zwischen der MPI und den unterschiedlichen Ischämieklassen konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,180$).

Der PI jedoch zeigte wiederum eine signifikante Trennung zwischen den einzelnen Ischämieklassen ($p < 0,001$). So konnte in Gegenüberstellung von Ischämieklasse 1 zu - Klasse 2 sowie von Ischämieklasse 1 zu -Klasse 3 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied im PI demonstriert werden ($p < 0,001$). Für die Komparation von Ischämieklasse 2 zu -Klasse 3 zeigte sich jedoch keine signifikante Unterscheidung ($p = 0,149$).

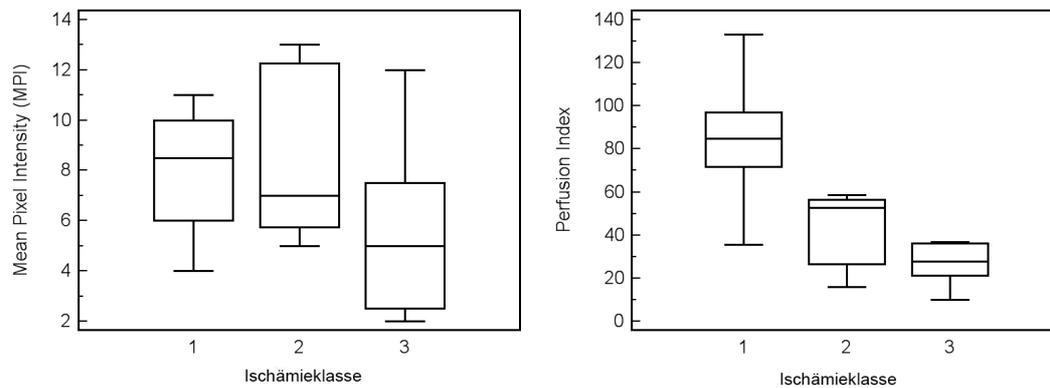


Abb. 15: Box-and-whisker Plots für die unterschiedlichen Ischämieklassen (Ischämieklasse 1: Rutherford 2 und 3; Ischämieklasse 2: Rutherford 4; Ischämieklasse 3: Rutherford 5 und 6) **im Hinblick auf die MPI und den PI.** Signifikante Unterschiede zeigten sich für den PI ($p < 0,001$) bei der Gegenüberstellung von Ischämieklasse 1 und 2 und 1 und 3. Der Vergleich zwischen Ischämieklasse 2 und 3 war nicht signifikant ($p < 0,149$). Auch ein Zusammenhang zwischen der MPI und den verschiedenen Ischämieklassen war nicht signifikant ($p = 0,180$).

3.2.6 Zusammenhang zwischen dem Grad der Kollateralisierung und der MPI, dem PI und dem Verschlussdruckindex

Die Kollateralisierung bei einer PAVK hatte sowohl auf die MPI als auch auf den Verschlussdruckindex keinen statistisch relevanten Einfluss (ABI: $p = 0,722$; MPI: $p = 0,086$). Wohl aber ging eine schlechte Kollateralisierung am Unterschenkel mit einem signifikant niedrigeren PI einher als eine gute Kollateralisierung ($p = 0,005$).

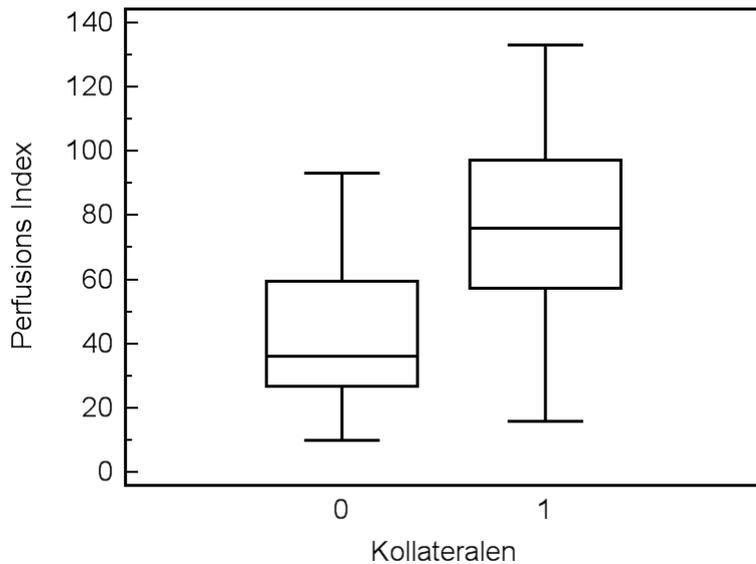


Abb. 16: Box-and-whisker Plots für den PI im Bezug auf die Kollateralisierung am Unterschenkel (schlechte Kollateralisierung = 0; gute Kollateralisierung = 1).

Eine „schlechte“ Kollateralisierung ging mit einem signifikant geringerem PI einher als eine „gute“ ($p = 0,005$).

3.2.7 Zusammenhang zwischen Patienten mit einer kritischen Ischämie (Ischämieklasse 2 und 3) und der MPI, dem PI und dem Verschlussdruckindex

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Beziehung zwischen der MPI und den Ischämieklassen der kritischen Ischämie (Ischämieklasse 2 und 3; $p = 0,320$). Für den PI und den Verschlussdruckindex konnte eine signifikante Korrelation gezeigt werden (PI: $p < 0,001$; ABI: $p = 0,029$).

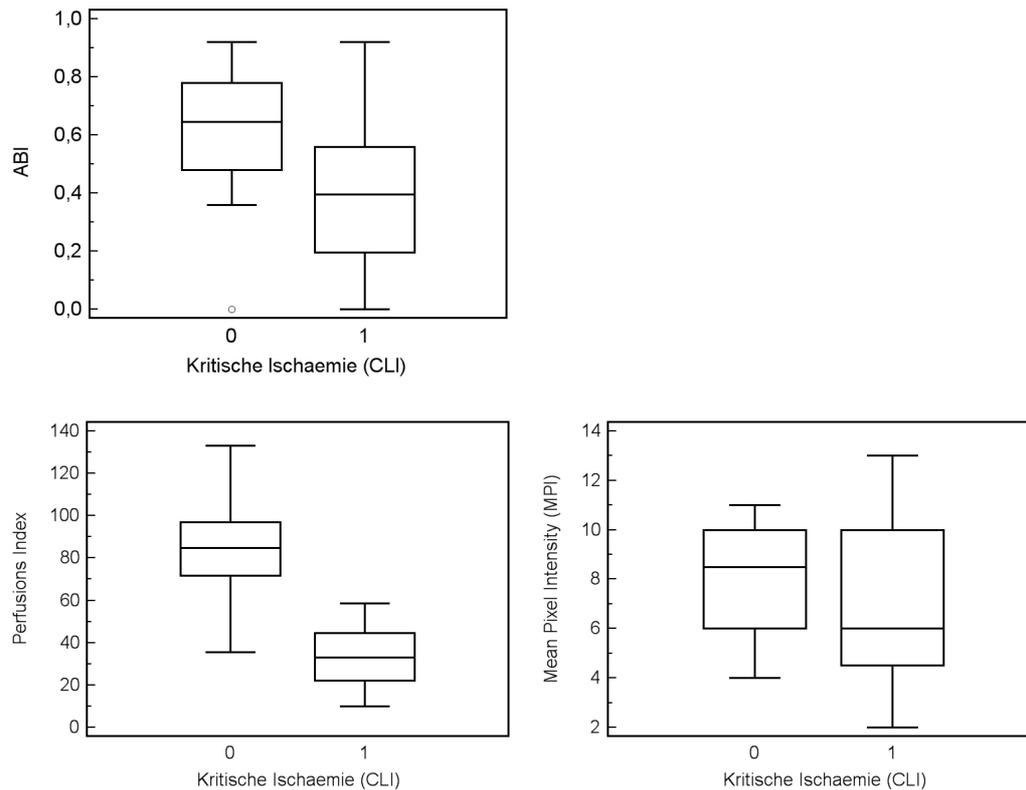


Abb. 17: Box-and-whisker Plots für Patienten mit kritischer Ischämie (Ischämieklasse 2 und 3 = 1) und ohne kritische Ischämie (Ischämieklasse 1 = 0). Zwischen der MPI und den Ischämieklassen der kritischen Ischämie zeigt sich keine signifikante Beziehung (Ischämieklasse 2 und 3; $p = 0,320$). Für den PI und den Verschlussdruckindex konnte eine signifikante Korrelation gezeigt werden (PI: $p < 0,001$; ABI: $p = 0,029$).

3.2.8 ROC-Analysen für den PI bei Patienten mit einer kritischen Ischämie

Um die Aussagekraft des PI im Hinblick auf Patienten mit und ohne einer kritischen Ischämie abzuschätzen wurden ROC-Analysen erstellt, um die Rate der richtig-positiven gegen die falsch-positiven Patienten graphisch darzustellen.

Die Analysen zeigen eine Area Under The Curve (AUC) von 0,949 (95% Konfidenzintervall (CI): 0,802-0,996) mit einem Cut-Off-Wert von 59% für den PI (Sensitivität: 100%; Spezifität 83,3%; +LR: 6,00; - LR: 0,00; s. Anhang Abb. I).

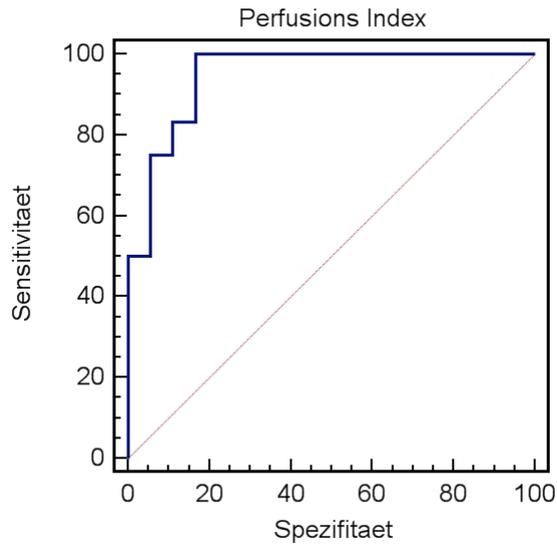


Abb. 18: ROC-Analysen des PI um die Aussagekraft des PI im Hinblick auf den Vergleich zwischen Patienten mit einer kritischen Ischämie im Gegensatz zu denen ohne kritische Ischämie darzustellen (optimaler Cut-Off-Wert 58,6).

3.3 Ergebnisse Studie B

3.3.1 Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren bei dem untersuchten Patientenkollektiv (Studie B)

Das mittlere Alter der zehn Patienten lag bei 71 Jahren (Standardabweichung: 7,6; Range: 57-84 Jahre). Unter den Patienten waren sechs Männer (60,0%) und vier Frauen (40,0%). Von den Patienten war die Hälfte aktive Raucher (50,0% Nikotinabusus; 50,0% kein Nikotinabusus; 0,0% mit Z. n Nikotinabusus). Alle zehn Patienten hatten eine arterielle Hypertonie (100,0%), sechs Untersuchte litten an DM Typ II (60,0%), und fünf wiesen eine Hyperlipidämie auf (50,0%).

Merkmal	n (%)
Männlich/Weiblich	6/4 (60%/40%)
Nikotinabusus	5 (50%)
DM Typ II	6 (60%)
Arterielle Hypertonie	10 (100%)
Hyperlipidämie	5 (50%)

Tab. 7: Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren bei der untersuchten Studienpopulation in Studie B (n = 10).

3.3.2 Majoramputationen oberhalb des Knies

Drei der zehn Patienten wurden oberhalb der Knieebene amputiert und zeigten in der ICG-VFA kein Perfusionsdefizit im Amputationsgebiet. Im Verlauf heilten bei diesen Patienten die Wunden reizlos und ohne Wundheilungsstörungen ab (Primäre Wundheilung).

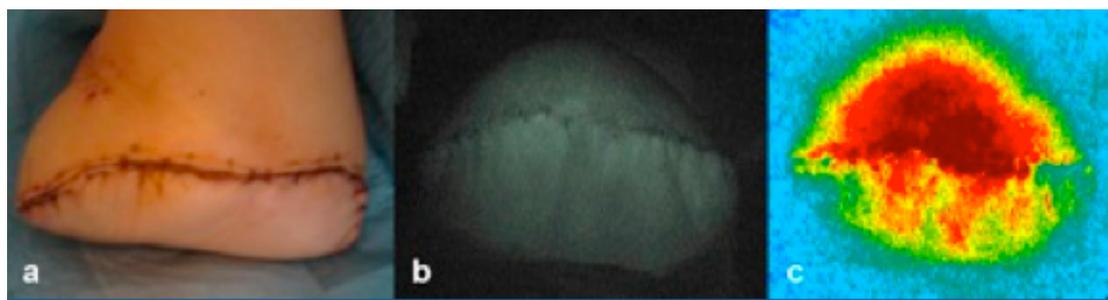


Abb. 19: Abbildung einer oberhalb des Knies durchgeführten Amputation ohne Perfusionsdefizit (48 h nach OP). Der postoperative Verlauf zeigte sich regelrecht und es kam zu einer komplikationslosen primären Wundheilung (a = Aufnahme ohne ICG-Fluoreszenz-Angiographie; b = Aufnahme bei Durchführung der ICG-Fluoreszenz-Angiographie; c = Fehlfarbenumwandlung nach Bearbeitung mit IC-Calc®).

3.3.3 Majoramputationen unterhalb des Knies

Bei den sieben unterhalb des Knies vorgenommenen Amputationen zeigten drei eine regelrechte Perfusion ohne folgende Wundheilungsstörungen. Die anderen vier Amputationen zeigten Perfusionsdefizite.

Ein Patient dieser Gruppe zeigte in der ICG-Fluoreszenz-Angiographie ein circa 1,5 cm x 1 cm messendes Perfusionsdefizit im Nahtbereich, welches sich klinisch als auf der Naht geronnenes, getrocknetes Blut herausstellte. In diesem Fall heilte die Wunde regelrecht ab.

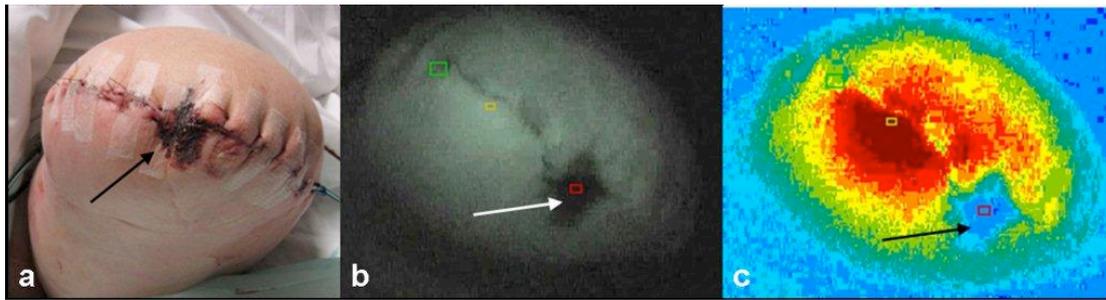


Abb. 20: *Abbildung einer unterhalb des Knies durchgeführten Amputation mit ICG-angiographischem Verdacht auf ein lokales, schlecht perfundiertes Areal (48 h nach OP). Dieses Perfusionsdefizit stellte sich klinisch als geronnenes, auf der Wundoberfläche liegendes Blut heraus. Der postoperative Verlauf zeigte sich hier regelrecht und es kam zu einer komplikationslosen primären Wundheilung (a = Aufnahme ohne ICG-Fluoreszenz-Angiographie; b = Aufnahme bei Durchführung der ICG-Fluoreszenz-Angiographie; c = Fehlfarbenumwandlung nach Bearbeitung mit IC-Calc®).*

Die anderen drei Amputationen, bei denen in der Angiographie ein Perfusionsdefizit aufgefallen war, zeigten im Verlauf ausgeprägte Wundheilungsstörungen mit Gewebenekrose und mussten konsekutiv in einer Folgeoperation revidiert und oberhalb der Knieebene nachamputiert werden. Im weiteren Verlauf zeigten sich dann keine weiteren Komplikationen und die Wunden heilten nach der Zweitoperation regelrecht ab.

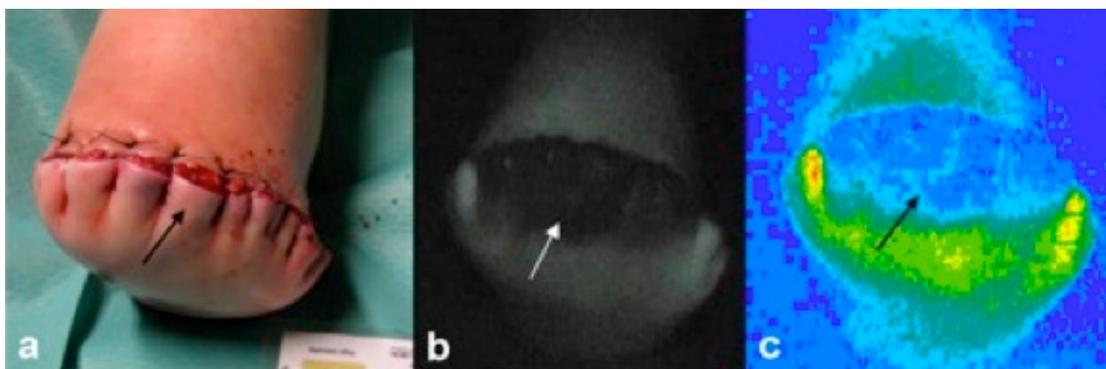


Abb. 21: *Abbildung einer unterhalb des Knies durchgeführten Amputation mit ausgedehntem Perfusionsdefizit (48 h nach OP). Im postoperativen Verlauf zeigte sich eine Wundheilungsstörung mit Nekrosenbildung, die zu einer Folgeoperation mit Nachamputation oberhalb des Knies führte. Nach der Zweitoperation zeigte sich dann eine regelrechte Wundheilung (a = Aufnahme ohne ICG-Fluoreszenz-Angiographie; b = Aufnahme bei Durchführung der ICG-Fluoreszenz-Angiographie; c = Fehlfarbenumwandlung nach Bearbeitung mit IC-Calc®).*

4 Diskussion

Bei Patienten mit einer PAVK ist die Beurteilung des Ausmaßes der Durchblutungseinschränkung für die diagnostische Einordnung und die Therapieplanung essentiell. Mit apparativen Untersuchungsmethoden wie der Doppler- und Duplexsonographie sowie der CTA oder MRA können valide Aussagen über Morphologie und Lokalisation vaskulärer Läsionen der durchblutungseingeschränkten Extremität getroffen werden und dadurch die Makroperfusion der Extremität beurteilt werden. Weiterhin stellt die Errechnung des Verschlussdruckindex eine aussagekräftige, kostengünstige, einfach durchzuführende und sensitive Untersuchung zur Einordnung des Schweregrades der PAVK dar (Guo et al. 2008). Die Bestimmung des ABI ist jedoch bei Patienten mit DM oder Nierenerkrankungen wegen der vorliegenden Mediasklerose nur bedingt verwertbar, was den Einsatz dieser Messung bei vielen PAVK Patienten limitiert (Norgren et al. 2007a).

Eine Beurteilung der Mikroperfusion und der lokalen Gewebedurchblutung lässt sich mit den genannten Methoden nur eingeschränkt und indirekt treffen. Die Perfusion der Haut liefert jedoch wichtige Informationen über die Vitalität der ischämischen Extremität und trägt zur Beurteilung des Ausmaßes einer kritischen Ischämie bei. Weiterhin stellt die Hautperfusion einen Indikator für die Makroperfusion und den Grad der Kollateralisierung des betroffenen Beins dar.

Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Gewebepерfusion wie die TcPO₂-Messung, die Vitalmikroskopie, die Photoplethysmographie, die Thermographie, Laser-Doppler-Untersuchungen sowie Verfahren mit radioaktiv markierten Isotopen oder korpuskulären Blutbestandteilen konnten sich aus unterschiedlichen Gründen nicht in der Klinik etablieren (Dowd et al. 1983; Eren et al. 1995; White et al. 1982).

Die CEUS-Untersuchung der Muskeldurchblutung von PAVK Patienten konnte in Studien mit vielversprechenden Ergebnissen zur Beurteilung der Mikroperfusion und des Kollateralisierungsgrades eingesetzt werden, hat sich jedoch ebenfalls bisher nicht durchsetzen können (Duerschmied et al. 2006; Duerschmied et al. 2009).

Die Fluoreszenztechnik der Angiographie mit Na-Fluoreszein konnte sich wegen der langen Halbwertszeit des Stoffes und der Tatsache, dass Na-Fluoreszein nicht intravasal verbleibt und eine kapilläre Leckage aufweist, nicht weiter etablieren (Eren et al. 1995; Rubben et al. 1994).

Erfolgsversprechender scheint die Fluoreszenz-Angiographie mit ICG zu sein, die bisher in diversen medizinischen Disziplinen zur Beurteilung der Hautdurchblutung eingesetzt werden

konnte (Giunta et al. 2005; Holzbach et al. 2005; Kang et al. ; Kang et al. ; Lamby et al. 2008; Mothes et al. 2004; Prantl et al. 2008; Rubben et al. 1994). Erste Versuche zur Beurteilung der Hautperfusion am Menschen wurden 1993 von Albert Rübber durchgeführt, nachdem dieser die Methode erfolgreich zur Messung der Perfusion von gestielten Hautlappen an Sprague-Ratten etabliert hatte. So wurde die Methode an einem Patient mit Ulkus im Stadium IV nach Fontaine, einem Diabetiker mit Z. n. Vorfußamputation und einer gesunden Kontrollperson eingesetzt. Rübber diskutierte schon damals den Einsatz der ICG-VFA zur Bestimmung von Amputationsgrenzen oder zum Monitoring der Perfusion nach Revaskularisierung (Rubben et al. 1994).

Selbstherr et al. beobachteten mit der ICG-VFA bei 23 untersuchten Patienten mit einer PAVK im Stadium der kritischen Ischämie und peripheren Nekrosen einen deutlichen Zeitunterschied bis zur Erreichen der maximalen Helligkeit der Fluoreszenz von ICG im untersuchten ischämischen Hautbereich. Die Autoren halten die ICG-Angiographie für eine valide Methode zur Beurteilung der Durchblutungsverhältnisse in peripheren Geweben bei kritischen Ischämien, fordern jedoch eine weitere Evaluation in Folgestudien (Selbstherr A. 2008).

Anhand der ermutigenden Ergebnisse von Rübber und Selbstherr wurden in unserer Klinik in der Zeit von Februar 2009 bis Juli 2009 zusammengenommen 60 Fluoreszenz-Angiographien mit ICG an 51 Personen mit einer PAVK durchgeführt. Insgesamt konnten die Messdaten von 40 Patienten verwendet werden.

Diese Arbeit gliederte sich in zwei Teile. In Studie A wurde bei 30 Patienten mit einer PAVK die Determinierung der Gewebepfusion und der Kollateralisierung mittels der ICG-VFA untersucht. In Studie B gingen die Daten von zehn PAVK-Patienten mit einer Major-Amputation der unteren Extremität ein. Mit der ICG-VFA wurde hier die Gewebepfusion und die Wundheilung der Amputationsstümpfe im postoperativen Verlauf untersucht.

In Studie A konnte bei den 30 untersuchten Patienten mit einer PAVK anhand des PI die Ischämieklasse der Verschlusskrankheit differenziert werden. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Gegenüberstellung von Ischämieklasse 1 (Rutherford 2 und 3) und 2 (Rutherford 4) und 1 (Rutherford 2 und 3) und 3 (Rutherford 5 und 6) ($p < 0,001$). Die MPI war für die Abgrenzung der unterschiedlichen Ischämieklassen nicht geeignet ($p = 0,180$).

Weiterhin konnte der PI zur Abgrenzung einer kritischen Ischämie verwendet werden ($p < 0,001$). Der ABI zeigte hier ebenfalls eine signifikante Trennung ($p = 0,029$). Die MPI war hierzu wiederum nicht geeignet (Ischämieklasse 2 und 3; $p = 0,320$). Unsere Daten zeigen bezüglich der Abgrenzung einer kritischen Ischämie für den PI eine Sensitivität von 100%,

eine Spezifität von 83,3% und eine AUC von 0,949 (95% CI: 0,802-0,996) mit einem Cut-Off-Wert von 59%. Mit der Berechnung von Likelihood-Quotienten-Tests konnten weitere Aussagen über die prognostische Wertigkeit des PI gemacht werden. So konnte durch den PI eine kritische Ischämie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (-LR 0,0) jedoch nur mit mäßiger Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer kritischen Ischämie sicher gestellt werden (+LR 6,0). Dies bedeutet, dass sich Patienten mit einem PI über 59% mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit in einem Stadium der kritischen Ischämie befinden. Es fehlen jedoch Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl, um die Wertigkeit dieses Grenzwertes zu behaupten.

Ähnliche Ergebnisse zeigten die Untersuchungen der koreanischen Arbeitsgruppe um Kang von 2010. Hier wurden 19 Patienten mit einer PAVK und zehn gesunde Kontrollen mit der ICG-VFA untersucht. Im Vergleich zu der Auswertung in der vorliegenden Arbeit wurde hier nicht der PI, also das Verhältnis der Steigung der durchblutungseingeschränkten Extremität im Bezug auf normal perfundiertes, gesundes Gewebe bestimmt, sondern die Perfusions Rate. Dieser quantitative Wert ist definiert als das Blutvolumen in Prozent, welches pro Minute im jeweiligen Gefäßabschnitt ausgetauscht wird. Die Ergebnisse von Kang et al. sind deshalb nur eingeschränkt mit den unseren zu vergleichen. Zudem wurden bei Kang et al. die Perfusionsraten der PAVK Patienten den Werten eines gesunden Vergleichskollektivs gegenübergestellt und nicht mit einer Kontrollreferenz am gleichen Patienten (Hand) verglichen, wie in unserer Untersuchung. Anhand der Perfusionsrate konnte mit der ICG-VFA eine PAVK mit einer Sensitivität von 0,920 und einer Spezifität von 0,895 diagnostiziert werden. Die AUC betrug bei einem Cut-Off-Wert von 24,4%/Minute (Perfusionsrate) 0,895 (95% CI, 0,79-1,0) (Kang et al.).

Der chronische Verlauf einer PAVK-bedingten Durchblutungseinschränkung induziert eine Angiogenese mit Bildung von Kollateralkreisläufen zur Kompensation und Aufrechterhaltung der peripheren Durchblutung. Der Grad der Kollateralisierung geht mit einer klinischen Besserung der Beschwerden einher, jedoch gibt es bis heute keine valide Methode um die verbesserte Perfusion objektiv messen zu können. Experimentell wurde der CEUS zur Bestimmung der Kollateralisierung erfolgreich eingesetzt (Duerschmied et al. 2006; Duerschmied et al. 2009).

Durch unsere Arbeitsgruppe wurden parallel zu der vorliegenden Arbeit die MRAs der 30 PAVK-Patienten der Studie A im Bezug auf die Kollateralisierung ausgewertet. Zwei unterschiedliche Untersucher bestimmten „blind“, also ohne Kenntnis über die Patientendaten

zu besitzen, nach der Methode von Sørli den Grad der Kollateralisierung am Indexbein (Sorlie et al. 1978). So wurden die Kollateralen am distalen Ende der jeweiligen Stenose gezählt und so die Unterscheidung in „gute“ Kollateralisierung ($>$ eine Kollaterale) und „schlechte“ Kollateralisierung (\leq eine Kollaterale) vorgenommen.

Anlass zu dieser Untersuchung hatte eine Arbeit von Wuestenfeld gegeben, der im Tiermodell bei Mäusen mit Hilfe der ICG-VFA den Grad der Kollateralisierung erfolgreich ermittelt konnte (Wuestenfeld et al. 2008).

Auch die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PI und dem Ausmaß der Kollateralisierung. So hatten Patienten mit fehlender oder „schlechter“ Kollateralisierung einen signifikant niedrigeren PI, als Patienten mit definitionsgemäß „guter“ Kollateralisierung ($p = 0,005$). Ein mit dem Grad der Kollateralisierung korrelierende Veränderung des Verschlussdruckindex oder der MPI war jedoch nicht zu verzeichnen (ABI: $p = 0,722$; MPI: $p = 0,086$). Es zeigte sich hingegen eine signifikante Korrelation zwischen ABI und PI, weshalb wir nach unseren Ergebnissen davon ausgehen, dass der PI andere Aussagen über die Gewebedurchblutung macht, wie der Verschlussdruckindex. Während der ABI ausschließlich die Makrodurchblutung der unteren Extremität beurteilt, können anhand der ICG-VFA Aussagen über die Kollateralisierung, Mikroperfusion und die lokale Gewebedurchblutung getroffen werden. Diese These wird auch durch Kang et al. bestätigt. So zeigte sich in der erwähnten Studie bei Patienten mit milder PAVK eine, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, signifikant schlechtere Perfusionsrate. Der ABI zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei untersuchten Gruppen (Kang et al.).

Die Risikofaktoren einer PAVK (DM, arterielle Hypertonie, Rauchen und Hyperlipidämie) zeigten keine signifikanten Veränderungen im PI und in der MPI. Wir gehen daher davon aus, dass die Fluoreszenz-Angiographie mit ICG durch diese Faktoren nicht signifikant beeinflusst wird. Eine größeres Patientenkollektiv wäre jedoch für eine aussagekräftigere statistische Beurteilung gewünscht.

Die Indikation für eine Amputation bei Patienten mit kritischer Ischämie der unteren Extremität wird vor allem durch die Zusammenschau der klinischen und radiologischen Befunde gestellt. Die Festlegung der Amputationshöhe ist von Bedeutung für die nachfolgenden Therapiestrategien. Sie erfolgt ebenfalls anhand klinisch-radiologischer Kriterien und der intraoperativen Beurteilung der Gewebedurchblutung und besteht aus

einem Kompromiss. So will man postoperative Wundheilungsstörungen und Folgeoperationen wie Revisionen und Nachamputationen vermeiden, indem man möglichst viel ischämisches Gewebe entfernt (Poredos et al. 2005). Auf der anderen Seite will man dem Patienten möglichst viel an funktioneller Gliedmaße erhalten um die Einschränkung der Lebensqualität zu minimieren und bei ausgedehnteren, nicht Vorfuß-erhaltenden Amputationen, eine optimale Prothesenanpassung zu gewährleisten.

Zur Beurteilung der Durchblutung einer ischämischen Extremität können, wie eingangs erwähnt, MR- oder CT-angiographische Bildgebungen einen wichtigen Beitrag leisten. Ebenso sind klinisch-apparative Untersuchungsmethoden wie doppler- und duplexsonographischen Messungen von Bedeutung, um das Ausmaß einer Durchblutungsstörung der unteren Extremität zu bestimmen. Auch hier reflektieren diese Untersuchungsmethoden fast ausschließlich den Status der Makroperfusion und lassen die, für die Festlegung der Amputationshöhe mitentscheidende, lokale Gewebedurchblutung außer Acht.

Klinisch spielen Faktoren wie Veränderungen des Hautkolorits, verzögerte bis fehlende Rekapillarisation, chronische, schlecht heilende Wunden, Nekrosen und Gangrän für die Festlegung der Amputationsgrenze eine Rolle und können zum Teil indirekt Aussagen über die Gewebepfusion machen.

In einer Vielzahl der Fälle gelingt es jedoch nicht, anhand dieser klinischen und apparativen Untersuchungskriterien eine exakte Amputationshöhe zu bestimmen und es kommt konsekutiv zu Wundheilungsstörungen mit Nachamputationen und Revisionsoperationen. Hierdurch kommt es zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt mit erhöhten Kosten und psychosozialer Belastung für den betroffenen Patienten und dessen Familie. Insbesondere durch die vielen Komorbiditäten der PAVK Patienten verlängert sich ein Klinikaufenthalt so oft Wochen bis Monate.

Eine objektivere Methode zur Messung der Mikroperfusion, mit Hilfe derer die Indikation für eine Amputation gestellt und die Amputationshöhe bestimmt werden könnte, wäre somit wünschenswert. Diverse Methoden für eine Festlegung der optimalen Amputationshöhe und zum Monitoring des postoperativen Heilungsverlaufs wurden bisher untersucht. Bisher gibt es jedoch keine valide Methode zur Beurteilung der Mikrodurchblutung der jeweiligen durchblutungseingeschränkten unteren Extremität. Untersuchungen wie die Messung des Perfusionsdrucks in den Hautgefäßen mittels radioaktiv markierten Tracern, die Clearance von Edelgasen, die Thermographie und diverse andere Methoden konnten sich aus unterschiedlichen Gründen nicht durchsetzen (Dowd et al. 1983; White et al. 1982).

Am erfolgsversprechenden scheint hier die Messung des TcPO₂ zu sein. Hierdurch können Aussagen über die Mikroperfusion von ischämischen Extremitäten getroffen werden und die Ergebnisse zur Bestimmung der Wundheilung bei Patienten mit einer kritischen Ischämie und durchgeführter Amputation erfolgreich verwendet werden. Studien konnten mit dieser Methode Aussagen zur Wundheilung machen und Grenzwerte für kritisch durchblutete Areale an Extremitäten ermitteln, anhand derer die Indikation für eine (Nach-)Amputation erfolgreich gestellt werden konnte (Dowd et al. 1983; White et al. 1982).

So zeigten in einer Arbeit von Dowd et al. Patienten mit einem, an Stelle der Amputationshöhe gemessenem, prä-operativen TcPO₂-Wert über 40 mmHg, nach Amputation eine primäre, komplikationslose Wundheilung, wobei alle Patienten mit einem Wert darunter schwere Perfusionsdefizite mit einer fehlenden Wundheilung zeigten (Dowd et al. 1983).

Ähnliche Ergebnisse konnte auch eine Arbeit von White et al. zeigen. So kam es bei den 25 untersuchten Patienten bei TcPO₂-Werten unter 40 mmHg zu einer schweren Ischämie mit fehlender Wundheilung und Interventionsbedürftigkeit (White et al. 1982).

Nachfolgende Arbeiten konnten diese Ergebnisse nicht reproduzieren und die Aussagekraft der TcPO₂-Messung im Hinblick auf die Festlegung der Amputationsgrenzen bleibt umstritten (Keyzer-Dekker et al. 2006; Poredos et al. 2005).

Rübben setzte probatorisch 1993 die ICG-VFA zur Beurteilung der Gewebedurchblutung bei einem einen Patienten mit DM und einer Vorfußamputation ein. Es zeigte sich im Bereich des Stumpfes kein Perfusionsdefizit, doch gibt der Autor den Ausblick, anhand der ICG-VFA theoretisch Aussagen über Amputationshöhen treffen zu können.

Selbstherr et al. beobachteten bei 23 untersuchten Patienten mit einer PAVK im Stadium der kritischen Ischämie mit peripheren Nekrosen einen deutlichen Zeitunterschied bis zur Erreichen der maximalen Helligkeit der Fluoreszenz von ICG (Selbstherr A. 2008).

In der Teilstudie B der vorliegenden Arbeit wurden in unserer Klinik zehn Patienten mit Z. n. PAVK bedingter Major-Amputation der unteren Extremität postoperativ mit der ICG-VFA untersucht. Nach Auswertung des Videomaterials konnten anhand der Perfusion Aussagen über den Heilungsverlauf des Amputationsstumpfes getroffen werden. Alle drei oberhalb des Knies durchgeführten Amputationen zeigten eine primäre Wundheilung ohne Wundheilungsstörung (Abb. 19). In der VFA war hier kein Perfusionsdefizit sichtbar. Von den sieben unterhalb des Knies durchgeführten Amputationen zeigten drei bei guter Perfusion eine primäre Wundheilung, wobei vier in der Untersuchung deutliche Perfusionsdefizite aufwiesen (Abb. 21). Bei drei kam es zu Wundheilungsstörungen mit Rezidivoperationen.

Ein solches „Perfusionsdefizit“ stellte sich als Hämatinauflagerung heraus und es kam im Verlauf zu einer regelrechten Wundheilung (Abb. 20). Wir empfehlen deshalb das zu untersuchende Areal von lichtundurchlässigen Materialien wie Geweberesten und Blutprodukten zu befreien. Nur so kann bei einer Eindringtiefe von circa 3 mm eine adäquate Verwertung der Fluoreszenzintensität stattfinden. Die verwendeten lichtdurchlässigen Steristrips (3M™, Steristrips™, Skin Closure) zeigten keinen Einfluss auf die Signalqualität in der ICG-VFA.

Wie auch die Arbeitsgruppe um Selbstherr sehen wir in der ICG-Fluoreszenz-Angiographie eine hilfreiche, weiterführende diagnostische Methode, mit der eine Unterscheidung zwischen nekrotischen und kritisch ischämischen Gewebe möglich ist. Dadurch kann bei Patienten mit einer kritischen Ischämie im Vorfeld die Indikation zur Amputation besser diskutiert werden und diese gegebenenfalls vermieden werden. Zudem steht einem ein weiteres Instrument zur besseren Festlegung des Ausmaßes des Perfusionsdefizites und damit zur Bestimmung der optimalen Amputationshöhe zur Verfügung. Im Verlauf können schneller Aussagen über ein Versagen der primären Wundheilung getroffen werden und so gegebenenfalls zeitnaher entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Angesichts der geringen Fallzahl von zehn Patienten sollten strukturierte, prospektive Kohortenstudien folgen.

Interessant wäre weiterhin die ICG-VFA intraoperativ anzuwenden. So könnte man eventuell schon während der Hautnaht frühestmöglich am Amputationsstumpf Perfusionsdefizite feststellen und entsprechend in der gleichen Sitzung eine Nachresektion vornehmen. So könnte man dem Patienten Folgeoperationen und Narkoserisiken ersparen und den Krankenhausaufenthalt verkürzen.

Die ICG-VFA zeigt in den durchgeführten Untersuchungen Limitationen.

So ist die Untersuchungsmethodik in der Klinik z. B. durch die Tatsache limitiert, dass der Raum, um optimale Untersuchungsbedingungen zu schaffen, für die ICG-VFA fast gänzlich abgedunkelt werden muss. Dies ist in vielen Patientenzimmern, auf der Intensivstation und im OP oft nicht möglich. Diese Tatsache schränkt die schnelle Bedside-Anwendung der Methode häufig ein.

Weiterhin ist es für die Berechnung des PI mit dem Programm IC-Calc® notwendig, dass der Patient über einen Zeitraum von mindestens 60 Sekunden in der für die Untersuchung vorgegebenen Position verweilt. Dies ist für multimorbide, ältere Patienten zum Teil sehr schwierig oder gar unmöglich. Hält der Patient nicht ruhig, so können in der späteren Auswertung keine ROIs festgelegt werden, die mit dem definierten Hautareal in Übereinstimmung bleiben. Dadurch kann keine Berechnung des PI erfolgen und die

Aufnahme ist daher für die aussagekräftige Quantifizierung der Durchblutung nicht verwertbar. Dieses Problem besteht bei der Untersuchung der Amputationsstümpfe nicht, da es sich hierbei um eine dynamische Untersuchung handelt und auf eine Auswertung mit IC- Calc® verzichtet werden kann.

Als methodischer Fehler kann auch die Auswahl der ROI betrachtet werden. So wurde versucht eine möglichst homogene und „gesunde“, also „gut“ perfundierte, Region am ipsilateralen Handrücken als Referenz festzulegen. Diese Region konnte in dem von uns gewählten Untersuchungsaufbau in ihrer Größe und Lokalisation am Handrücken nicht standardisiert werden, weshalb die Messwerte nur bedingt untereinander zu vergleichen sind. Auch die Festlegung der beiden ROIs am Unterschenkel war untersucherabhängig und konnte nicht standardisiert werden. Es würde sich anbieten, bei zukünftigen Untersuchungen, diese methodischen Fehler durch bestimmte Vorrichtungen, welche die zu untersuchenden Regionen in einer statischen Position halten, zu minimieren. Eine solche Vorrichtung für einen reproduzierbaren, statischen Untersuchungsablauf wurde z. B. in den Versuchen von Kang et al. in Korea verwendet (Kang et al. ; Kang et al.).

Insgesamt lassen sich die Studien, welche die ICG-VFA zur Beurteilung der Mikroperfusion bei Patienten mit einer eingeschränkten Durchblutungssituation der unteren Extremität eingesetzt haben, durch unterschiedliche Methoden, Versuchsaufbauten, Auswertungsprogramme, verschieden applizierte Dosen an ICG und unterschiedliche Endpunkte und Items nur bedingt miteinander vergleichen.

Auch die geringe Eindringtiefe stellt eine Einschränkung der Anwendung dar. Der Infrarot-Laser der Apparatur hat eine Eindringtiefe von circa 3 mm, weshalb tiefer liegende Strukturen mit der Untersuchungsmethode nicht beurteilt werden können (Giunta et al. 2005; Holm et al. 2002). Rübben wies in einer Arbeit darauf hin, dass bei den bei Ratten durchgeführten Lappenplastiken eine Beeinflussung der Fluoreszenzintensität der Hautdurchblutung durch darunterliegende Organe wie Muskeln gegeben sei. Eine Differenzierung zwischen Haut- und Muskeldurchblutung mit der ICG-Fluoreszenz-Angiographie könne so nicht sicher getroffen werden und folglich die Perfusions-Ergebnisse verändern. Auch die Überstrahlung durch perfundierte venöse Gefäße muss kritisch hinterfragt werden. Die Autoren gehen jedoch davon aus, dass bei der bei Durchführung der ICG-Angiographie am Menschen die Fluoreszenz vor allem durch die Hautperfusion gegeben ist, da die maximale Intensität der ICG-Fluoreszenz, nach der Anfärbung von kleinen Arterien, bei der Perfusion von Kapillaren erreicht ist. Subkutane Venen und tieferliegende Arterien ließen sich wenig beziehungsweise gar nicht darstellen (Rubben et al. 1994). Auch

wir gehen nach unseren Untersuchungen davon aus, dass die Fluoreszenz von ICG vor allem die Hautperfusion repräsentiert und die Fluoreszenz der angefärbten umliegenden Strukturen vernachlässigbar ist.

Die Perfusion der Haut wird durch humorale, physikalische und metabolische Regulationsmechanismen gesteuert. So beeinflussen z. B. die sympathische Innervation, die Blutviskosität, die Körper- und Umgebungstemperatur, das Herzzeitvolumen, der Blutdruck und weitere Faktoren die Durchblutung. Diese Faktoren konnten in der vorliegenden Arbeit nur bedingt berücksichtigt werden. Weitere Untersuchungen sollten folgen, um diese Faktoren (Temperatur, Herzfunktion, Blutdruck) im Versuchsaufbau zu berücksichtigen beziehungsweise in die Auswertung zu integrieren.

Wir konnten bei keinem der untersuchten Patienten Nebenwirkungen auf die Untersuchung feststellen.

5 Zusammenfassung

Problemstellung und Zielsetzung: Die Beurteilung der Gewebepfusion von PAVK-Patienten ist für die Diagnostik und Therapieplanung entscheidend. Untersuchungsmethoden wie die Bestimmung des ABI, die FKDS, die CTA oder MRA können zwar valide Aussagen über den Status der Makropfusion liefern, erfassen jedoch nicht hinreichend mikrozirkulatorische und kompensatorische Aspekte der Durchblutung. Trotz viel versprechender Ergebnisse durch tcPO₂- oder CEUS-Untersuchungen konnten bisher keine validen Methoden zur Beurteilung der Gewebepfusion einer durchblutungseingeschränkten Extremität im klinischen Alltag etabliert werden. Ein viel versprechender Ansatz ist der Einsatz der ICG-VFA.

Ziel dieser Arbeit war es diese Methode zur Beurteilung der Gewebepfusion und des Kollateralisierungsgrades bei PAVK-Patienten zu evaluieren (Studie A) sowie zu untersuchen, ob die ICG-VFA zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt bereits im weiteren Verlauf auftretende Wundheilungsstörungen nach ischämiebedingten Majoramputationen erfolgreich detektieren kann (Studie B).

Patienten und Methoden: In einer prospektiven, nicht randomisierten, monozentrischen, klinischen Studie wurden 60 ICG-VFAs an 51 Personen durchgeführt, wobei die Messergebnisse von 40 an einer klinischen PAVK erkrankten Patienten in die Auswertung eingingen (Studie A: 30 Patienten, Studie B: 10 Patienten).

In Studie A wurde von allen Patienten der ABI ermittelt und eine MRA der Arterien der unteren Extremität durchgeführt. Der Grad der Kollateralisierung wurde nach der Methode von Sørli bestimmt, d.h., "gute" Kollateralisierung war dann gegeben, wenn in der MRA mindestens zwei Kollateralen am distalen Ende des arteriellen Verschlusses erkennbar waren. Nach Durchführung der ICG-VFA wurden in Studie A ROIs sowohl im Unterschenkelbereich als auch auf der Hand (Kontroll-ROI) mit dem Programm IC-Calc® definiert. Der PI wurde durch Division der Steigungen in den durchschnittlichen ROIs des durchblutungseingeschränkten Unterschenkels und in der Kontroll-ROI berechnet und der MPI der jeweiligen ROI abgelesen.

In Studie B konnten visuell in IC-Calc®, anhand der Homogenität des vom ICG emittierten Lichts im Bereich des Amputationsstumpfes, Areale mit "guter" und "schlechter" Perfusion differenziert werden.

Ergebnisse: In Studie A konnte anhand des PI die jeweilige Ischämieklasse der Verschlusskrankheit klar differenziert werden. Im Gegensatz zur MPI ($p = 0,180$) waren mit

dem PI die Unterschiede zwischen Ischämieklasse 1 (Rutherford 2 und 3) sowohl gegenüber - Klasse 2 (Rutherford 4) als auch gegenüber -Klasse 3 (Rutherford 5 und 6) hoch signifikant ($p < 0,001$).

Weiterhin konnte der PI zur Abgrenzung einer kritischen Ischämie verwendet werden ($p < 0,001$). Der PI zeigte eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 83,3% und eine AUC von 0,949 (95% CI: 0,802-0,996) und erlaubte daher den prognostischen Ausschluss einer kritischer Ischämie bei Patienten mit einem PI über dem optimalen Cut-Off-Wert von 59%. Mit Hilfe des Likelihood-Quotienten-Tests konnten weitere Aussagen über die prognostische Wertigkeit des PI gemacht werden. Obwohl durch den PI eine kritische Ischämie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte (-LR 0,0), ließ sich im Gegenzug eine kritische Ischämie nur mit mäßiger Wahrscheinlichkeit diagnostizieren (+LR 6,0). Hierbei zeigte auch der ABI – im Gegensatz zur MPI – eine signifikante Abgrenzung von Patienten mit einer kritischen Ischämie (ABI : $p = 0,029$; MPI: $p = 0,320$).

Patienten mit einer „guten“ Kollateralisierung zeigten einen signifikant höheren PI als solche mit fehlender oder „schlechter“ Kollateralisierung ($p = 0,005$). Der Grad der Kollateralisierung korrelierte jedoch weder mit dem ABI ($p = 0,722$) noch mit der MPI ($p = 0,086$).

Weder PI noch MPI korrelierten bei den 30 Patienten in Studie A signifikant mit den Risikofaktoren einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (DM, arterielle Hypertonie, Rauchen und Hyperlipidämie).

In Studie B wurden zehn Patienten untersucht, bei denen bei PAVK Stadium IV nach Fontaine eine Major-Amputation der jeweils kritischen Extremität durchgeführt wurde. Drei der zehn Patienten wurden oberhalb der Knieebene amputiert und zeigten in der VFA kein Perfusionsdefizit im Amputationsgebiet. Hier zeigte sich im Verlauf jeweils eine primäre Wundheilung. Bei den sieben unterhalb des Knies vorgenommenen Amputationen zeigten drei eine regelrechte Perfusion ohne folgende Wundheilungsstörungen. Die vier Amputationen, bei denen in der Angiographie ein Perfusionsdefizit aufgefallen war, zeigten – bis auf eine Ausnahme - im Verlauf ausgeprägte Heilungsstörungen.

Schlussfolgerungen/Ausblick: Die ICG-VFA erweist sich auf Grund der hier beschriebenen Ergebnisse als vielversprechende Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Mikroperfusion und der lokalen Gewebedurchblutung. Insbesondere in der Beurteilung der Kollateralisierung und zur Abgrenzung einer kritischen Ischämie ist sie herkömmlichen Methoden wie dem ABI überlegen und kann somit als einfach anwendbare und sensitive Untersuchung die Diagnostik einer PAVK komplementieren. Weiterhin stellt die ICG-VFA eine wertvolle Methode zur

Beurteilung des postoperativen Heilungsverlaufs nach Majoramputationen dar. Durch sie könnten postoperative Wundheilungsstörungen zeitnah erkannt werden, so dass protrahierte sozioökonomisch relevante Krankenhausaufenthalte ggf. vermeidbar wären. Weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv, beispielsweise zur intraoperativen Beurteilung der Gewebeperfusion nach Bypassanastomosierung und/oder Amputation, wären zur weiteren klinischen Evaluation der ICG-VFA wünschenswert.

6 Danksagungen

Meine Danksagungen werden aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Errechnung des ABI

Abb. 2: Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf PAVK

Abb. 3: MRA einer 62-jährigen Patientin

Abb. 4: Stadiengerechte Behandlung der PAVK in Abhängigkeit der Stadien nach Fontaine

Abb. 5: Strukturformel von ICG

Abb. 6: Aufnahmesystem

Abb. 7: Bestimmung der Kollateralisierung anhand der MR-angiographischen Aufnahmen der Patienten nach der Methode von Sørli

Abb. 8: Untersuchungsaufbau Studie A

Abb. 9: Untersuchungsaufbau Studie B

Abb. 10: Festlegung der ROI

Abb. 11: ROIs in der Fehlfarbenumwandlung

Abb. 12: Analyse der definierten ROIs in der ausgewählten zeitlichen Sequenz

Abb. 13: Errechnung des PI

Abb. 14: Korrelationsdiagramm Verschlussdruckindex – MPI und Verschlussdruckindex – PI

Abb. 15: Box-and-whisker Plots für die unterschiedlichen Ischämieklassen ... im Hinblick auf die MPI und den PI

Abb. 16: Box-and-whisker Plots für den PI im Bezug auf die Kollateralisierung am Unterschenkel

Abb. 17: Box-and-whisker Plots für Patienten mit kritischer Ischämie ... und ohne kritischer Ischämie

Abb. 18: ROC-Analysen des PI

Abb. 19: Abbildung einer oberhalb des Knies durchgeführten Amputation ohne Perfusionsdefizit

Abb. 20: Abbildung einer unterhalb des Knies durchgeführten Amputation mit einem lokalen, schlecht perfundierten Areal

Abb. 21: Abbildung einer unterhalb des Knies durchgeführten Amputation mit ausgedehntem Perfusionsdefizit

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der PAVK nach Fontaine und Rutherford

Tab. 2: Zuordnung des ABI-Wertes zu dem jeweiligen Schweregrad einer PAVK

Tab. 3: Anzahl und Aufteilung der Patienten, die mittels ICG-VFA untersucht wurden

Tab. 4: Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren bei der untersuchten Studienpopulation in Studie A

Tab. 5: Verteilung der Patienten der Studie A auf die unterschiedlichen Ischämieklassen

Tab. 6: Statistischer Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren einer PAVK, der MPI und dem PI; p-Werte

Tab. 7: Geschlechterverteilung und Verteilung der Risikofaktoren bei der untersuchten Studienpopulation in Studie B

9 Curriculum vitae

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

10 Anhang

Likelihood ratio	Interpretation
> 10	Starke Evidenz für die korrekte Diagnose der Erkrankung
5-10	Mäßige Evidenz für die korrekte Diagnose der Erkrankung
2-5	Schwache Evidenz für die korrekte Diagnose der Erkrankung
0,5-2	Keine signifikante Veränderung in der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung
0,2-0,5	Schwache Evidenz für den Ausschluss der Erkrankung
0,1-0,2	Mäßige Evidenz für den Ausschluss der Erkrankung
< 0,1	Starke Evidenz für den Ausschluss der Erkrankung

*Abb. I: Der **Likelihood-Quotienten-Test** bestimmt die Wahrscheinlichkeit für die korrekte Diagnose beziehungsweise den korrekten Ausschluss einer Erkrankung.*

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ICG-PULSION®

5 mg/ml (nach Rekonstitution)
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Wirkstoff: Indocyaningrün, Mononatriumsalz

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der gebrauchsfertigen Injektionslösung enthält 5 mg Indocyaningrün, Mononatriumsalz

Sonstige Bestandteile siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Dunkelgrünes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Diagnostische Indikationen:

Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik:

- Messung des Herzzeitvolumens und Schlagvolumens
- Messung der zirkulierenden Blutvolumina
- Messung der zerebralen Durchblutung

Leberfunktionsdiagnostik:

- Messung der exkretorischen Leberfunktion

Ophthalmologische Angiographie:

- Messung der Aderhautdurchblutung

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Vor der Anwendung muss das Pulver in Wasser für Injektionszwecke gelöst werden, siehe hierzu Abschnitt 6.6.

Die diagnostische Anwendung von ICG-PULSION sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. ICG-PULSION ist zur intravenösen Injektion mit einer Injektionsnadel, einem zentralen oder peripheren Katheter oder einem Herzkatheter vorgesehen.

Art und Ort der Anwendung von ICG-PULSION sind für die Qualität der Konzentrationsmessungen ausschlaggebend. Generell sollte zur Erzielung bester First-Pass-Indikatorverdünnungskurven eine Injektion möglichst nahe am Gefäß, dem Organ oder dem Gewebe des diagnostischen Interesses vorgenommen werden.

Bei peripherer Injektion sollte die Injektion unmittelbar nach Anlegen der Stauung vorgenommen und nach Lösen der Stauung zusätzlich der Arm gehoben werden. Nur so ist ein schneller Abtransport des Farbstoffes gewährleistet und die periphere Injektion der zentralvenösen Injektion annähernd gleichwertig.

Dosierung

Kinder

Die Anwendung von ICG-PULSION bei Kindern wird zur Messung der Leberfunktion aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

Einzeldosierung pro Messung bei Erwachsenen, älteren Personen und Kindern:

Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik:

0,1 bis 0,3 mg/kg KGW in Form einer Bolusinjektion

Leberfunktionsdiagnostik:

0,25 bis 0,5 mg/kg KGW in Form einer Bolusinjektion

Ophthalmologische Angiographie:

0,1 bis 0,3 mg/kg KGW in Form einer Bolusinjektion

Tägliche Gesamtdosis:

Erwachsene, ältere Personen, Jugendliche zwischen 11 und 18 Jahren:

Die tägliche Gesamtdosis von ICG-PULSION soll unter 5 mg/kg KGW liegen.

Kinder zwischen 2 und 11 Jahren:

Die tägliche Gesamtdosis von ICG-PULSION soll unter 2,5 mg/kg KGW liegen.

Kinder zwischen 0 und 2 Jahren:

Die tägliche Gesamtdosis von ICG-PULSION soll unter 1,25 mg/kg KGW liegen.

Messtechnik

Absorptions- und Emissionsmaximum von Indocyaningrün liegen beide im nahen Infrarotbereich, das Absorptionsmaximum bei 800 nm und das Emissionsmaximum für Fluoreszenzmessungen bei 830 nm. Bei in vitro-Untersuchungen bleibt ICG-PULSION im menschlichen Serum über mehrere Tage stabil, gelöst in Wasser zeigt Indocyaningrün nur über wenige Stunden keinen nachweisbaren Zerfall.

Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik und Leberfunktionsdiagnostik:

Die Flächen unter der First-Pass-Kurve, die Übergangszeit, die Halbwertszeit, die Plasmaeliminationsrate und die Retentionsrate von ICG-PULSION können bestimmt werden:

- a) nicht-invasiv durch Farbstoffdensitometrie oder Nahe-IR-Spektroskopie
- b) invasiv durch fiberoptische Sonden/Katheter in geeigneten Gefäßen
- c) konventionell mittels Bestimmung der ICG-Konzentration entweder durch kontinuierliches Absaugen von heparinisierem Blut durch ein Küvettdensitometer oder durch Blutprobensammlung und Messung der Plasmakonzentration im Photometer.

Die Mikrozirkulation kann mittels IR-Fluoreszenzvideoangiographie dargestellt und quantifiziert werden.

Ophthalmologische Angiographie:

Die Durchblutung des Augenhintergrundes kann mittels der ophthalmologischen Fluoreszenzangiographie dargestellt und quantifiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

ICG-PULSION ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Indocyaningrün oder Natriumjodid, sofern nicht spezielle Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Wegen des Jodidgehalts darf ICG-PULSION bei Patienten, die unter einer Jodallergie leiden, nicht angewendet werden.

Ebenso darf ICG-PULSION bei manifester Hyperthyreose sowie bei autonomen Schilddrüsenadenomen und bei fokalen und diffusen Autonomen der Schilddrüse nicht angewendet werden.

Wurde ICG-PULSION bei einer vorangegangenen Injektion schlecht vertragen, darf es nicht weiter verwendet werden, da es sonst zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen kann.

Da bei in-vitro Versuchen gezeigt werden konnte, dass Indocyaningrün Bilirubin aus seiner Eiweißbindung verdrängt, sollte bei Frühgeborenen und Neugeborenen, bei denen aufgrund einer Hyperbilirubinämie eine Austauschtransfusion indiziert ist, auf die Anwendung von ICG-PULSION verzichtet werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Da es unter ICG-PULSION zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen kann (siehe 4.8 Nebenwirkungen), darf ICG-PULSION nur unter ärztlicher Überwachung appliziert werden. Reanimationsbereitschaft muss gegeben sein.

Sofortmaßnahmen bei anaphylaktischen Reaktionen:

Stadium 1: Hautreaktionen (Flush, Erythem, Urtikaria, Ödem), Allgemeinreaktionen (Unruhe, Kopfschmerz)

Unterbrechung der weiteren Zufuhr von ICG-PULSION, Injektionskatheter oder -kanüle in der Vene belassen, ggf. Antihistaminika, ggf. Sauerstoffgabe

Stadium 2: Tachykardie, arterielle Hypertonie

Antihistaminika, Glukokortikoide (z. B. 100 mg Prednisolon i.v.), ggf. Sauerstoffgabe

Stadium 3: Schock, Bronchospasmus

Adrenalin (fraktioniert 0,1 mg i.v.), Glukokortikoide (z. B. 500–1000 mg Prednisolon i.v.), Volumenersatz, bei überwiegender Bronchospastik β_2 -Sympathomimetika und Theophyllin; ggf. Intubation und Beatmung mit 100% Sauerstoff

Stadium 4: Atem- und Kreislaufstillstand

Kardiopulmonale Reanimation

Gleichzeitige Anwendung von Beta-blockern

ICG-PULSION sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die unter Betablocker-Therapie stehen. Die Symptome eines anaphylaktischen Schocks können sich unter Betablocker-Therapie verstärken. Durch die kompetitive Hemmung von neural freigesetztem Noradre-

nalin an β -Adrenorezeptoren kann bei einem anaphylaktischen Schock Noradrenalin nicht ausreichend freigesetzt werden.

- Da bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz Nebenwirkungen unter Indocyaningrün auftraten, muss die Indikation zur Anwendung von ICG-PULSION bei diesen Patienten besonders streng gestellt werden.
- Heparinhaltige Zubereitungen mit Natriumbisulfid vermindern das Absorptionsmaximum von Indocyaningrün im Plasma und Vollblut; solche Zubereitungen sollten daher nicht als Antikoagulantien für die zu untersuchenden Blutproben verwendet werden.
- Indocyaningrün ist im Plasma und im Vollblut stabil, so dass die mit diskontinuierlichem Abnahmeverfahren gewonnenen Proben auch nach Stunden untersucht werden können. Die Behandlung der Farbstofflösung muss unter Sterilbedingungen erfolgen.
- Der Jodidgehalt von ICG-PULSION kann Schilddrüsenfunktionstests, die vor oder nach der Anwendung von ICG-PULSION durchgeführt werden, beeinflussen. Daher sollten Untersuchungen zur Aufnahme von radioaktiv markiertem Jod frühestens 1 Woche nach der Anwendung von ICG-PULSION durchgeführt werden.

ICG-PULSION sollte direkt nach Rekonstitution der Lösung verwendet werden. Reste sind zu verwerfen.

ICG-PULSION soll ausschließlich von Ärzten angewendet werden, die entweder Erfahrung in der Fluoreszenzangiographie oder der Leberfunktionsdiagnostik oder der Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik haben.

Bevor mit der Injektion von ICG-PULSION begonnen wird, sollte man sicher sein, dass die Nadel richtig in die Vene eingeführt wurde. Wenn das Präparat in die umgebenden Gewebe infiltriert, ist die Injektion sofort abzubrechen.

Es empfiehlt sich, die Nadel während mindestens 5 Minuten an der Injektionsstelle zu belassen, um im Notfall über einen venösen Verabreichungsweg zu verfügen. Dies gilt insbesondere, wenn bei einer früheren ICG-Applikation über Übelkeit und/oder Erbrechen hinausgehende Vorfälle auftraten, oder wenn der Patient an einer Nahrungsmittel- oder Medikamentenallergie, an Ekzemen, an Asthma oder an Heuschnupfen leidet. Ein Notfallsatz, z.B. mit Epinephrin 0,1%, Antihistaminika, Kortikosteroiden, Aminophyllin und Sauerstoff sollte bereit liegen.

Ein vorgängiger Verträglichkeitstest auf ICG-PULSION, der ohne Probleme verlief, darf nicht als absolute Sicherheit für die Anwendung des Arzneimittels betrachtet werden.

Vorgesehene Augenuntersuchungen, wie z.B. Visusbestimmungen, sollten vor der Anwendung von ICG-PULSION durchgeführt werden.

Es kann sinnvoll sein, bei empfindlichen Patienten vorsorglich ein Mittel zur Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen zu ver-

abreichen und die Injektion langsam erfolgen zu lassen.

Bei der peripheren Bolusinjektion ist besonders darauf zu achten, dass die Injektionslösung nicht in das Gewebe übertritt, da schwere lokale Gewebeschädigungen verursacht werden können. Sollte es zu einem Übertritt der Lösung in das Gewebe kommen, so kann es zu über Stunden anhaltenden starken Schmerzen im und um den Injektionsort herum kommen. Bei Gewebeertritten ist der Injektionsvorgang abbrechen, das geschädigte Gewebe zu behandeln und eine Schmerzlinderung herbeizuführen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bezüglich möglicher Wechselwirkungen mit Lösungsmitteln siehe Abschnitt 6.6.

Die Clearance von Indocyaningrün kann durch Arzneimittel, die die Leberfunktion beeinflussen, verändert werden.

Probenecid und einige seiner Metabolite können in die Gallenflüssigkeit abgegeben werden und dadurch die biliäre Sekretion von Indocyaningrün vermindern. Dies kann sich in verminderten ICG-Leberfunktionstestergebnissen widerspiegeln.

Die gleichzeitige Gabe verschiedener Arzneimittel und Injektabilia kann das Absorptionsverhalten von Indocyaningrün beeinflussen. Die folgende Übersicht zeigt die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Extinktionsabschwächung:

- Antikonvulsiva
- Bisulfithaltige Wirkstoffe
- Haloperidol
- Heroin
- Meperidin
- Metamizol
- Methadon
- Morphin
- Nitrofurantoin
- Opiumalkaloide
- Phenobarbital
- Phenylbutazon

Extinktionsverstärkung:

- Cyclopropan
- Probenecid
- Rifamycin

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine begrenzte Zahl (12) von Schwangerschaften, während derer zwischen der 12. und 38. Schwangerschaftswoche Indocyaningrün angewendet wurde, zeigt keine unerwünschten Wirkungen von Indocyaningrün auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/des Neugeborenen. Bis heute sind keine weiteren epidemiologischen Daten bekannt.

Reproduktionsstudien wurden nicht durchgeführt (siehe 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Deshalb sollte ICG-PULSION bei Schwangeren nur nach sorgfältiger Indikationsstellung angewendet werden. Wiederholte An-

wendung am selben Tag ist bei Schwangeren zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, inwieweit dieses Arzneimittel in die Muttermilch übertritt. Da jedoch viele Arzneimittel in die Muttermilch übertreten, sollte bei der Verabreichung von Indocyaningrün an stillende Frauen Vorsicht geboten sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

ICG-PULSION hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Allerdings beeinflusst die für die Angiographie mit ICG-PULSION notwendige Mydriase die Seheleistung und somit das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen. Die Patienten müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass nach der Mydriase bis zur Normalisierung des Sehvermögens das Führen von Fahrzeugen sowie die Arbeit ohne sicheren Halt und das Bedienen von gefährlichen Maschinen zu unterlassen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (> 1/10)
- Häufig (> 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Anaphylaktische Reaktionen oder Urticaria wurden bei Patienten mit und ohne allergische Vorgeschichte auf Jodide beobachtet.

In sehr seltenen Fällen (< 1/10.000) wurde ein Koronarspasmus beschrieben.

Es ist bekannt, dass in sehr seltenen Fällen (< 1/10.000) nach Injektion von indocyaningrünhaltigen Zubereitungen Übelkeit und anaphylaktische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten können. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz scheint die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen erhöht zu sein. Folgende Symptome können dabei auftreten: Unruhe, Wärmegefühl, Übelkeit, Juckreiz, Urtikaria, Gesichtsschwellung, Tachykardie, Flush, Blutdruckabfall, Atemnot, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Herz-Kreislaufstillstand, Tod. In Zusammenhang mit der anaphylaktischen Reaktion kann eine Hypereosinophilie auftreten (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.9 Überdosierung

Bisher wurden keine Fälle von Arzneimittelüberdosierung oder veränderte Laborwerte in Folge einer Überdosierung von ICG-PULSION beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Diagnostika
ATC Code: V04CX

Der Wirkstoff von ICG-PULSION ist: 4-(2-[7-[1,1-Dimethyl-3-(4-sulfoäthyl)-2,3-dihydro-1H-benz[e]indol-2-yliden] hepta-1,3,5-trienyl]-1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indol-3-yl)-butan-1-sulfonat, Natriumsalz (= Indocyaningrün, Mononatriumsalz).

Die Summenformel lautet: $C_{26}H_{26}N_2NaO_5S_2$. Das Molekulargewicht beträgt 774,96 Dalton.

Indocyaningrün zeigt in Blut und Blutplasma ein scharf definiertes Absorptionsmaximum im Infrarotbereich bei 800 nm. Bei dieser Wellenlänge ist die optische Dichte des oxygenierten Hämoglobins im Blut annähernd gleich mit der des reduzierten Hämoglobins. Daher ist es möglich, die Indocyaningrünkonzentration im Blut, Plasma und Serum, unabhängig vom Grad der Sauerstoffsättigung, über den Grad der optischen Dichte bei 800 nm zu bestimmen.

Indocyaningrün ermöglicht die Aufzeichnung von Indikatorverdünnungskurven sowohl für diagnostische als auch wissenschaftliche Zwecke.

Indocyaningrün zeigt nach intravenöser Gabe keine pharmakologischen Wirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion unterliegt Indocyaningrün keiner signifikanten extrahepatischen oder enterohepatischen Zirkulation; gleichzeitige Konzentrationsmessungen in arteriellen und venösem Blut zeigten eine zu vernachlässigende Aufnahme des Farbstoffes durch die Nieren, peripheres Gewebe oder Lungen. In gesunden Testpersonen konnte Indocyaningrün weder im Urin noch in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden. Indocyaningrün passiert nicht die Plazentaschranke. Das Verteilungsvolumen entspricht dem Blutvolumen. Nach oraler oder rektaler Applikation wird Indocyaningrün nicht vom Darm rückresorbiert.

Proteinbindung

Nach intravenöser Injektion wird Indocyaningrün rasch an Plasmaproteine gebunden; β -Apo-lipoprotein B fungiert dabei als hauptsächlichster Carrier (96 %).

Metabolismus

Indocyaningrün unterliegt im Organismus keinem Stoffwechsel.

Elimination

Die Plasmaelimination zeigt ein biphasisches Verhalten mit einer initialen Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ von 3–4 Minuten und einer zweiten Phase mit dosisabhängiger $t_{1/2}$ von etwa 60–80 Minuten.

Die Aufnahme von Indocyaningrün aus dem Plasma erfolgt ausschließlich durch die Leberparenchymzellen mit einer maximalen Aufnahmerate (Transportmaximum) T_m von etwa 0,1 mg/Minute/kg. Die Ausscheidung in die Gallenflüssigkeit erfolgt zur Gänze unmetabolisiert und nicht konjugiert. Je nach injizierter Menge wird das Konzentrationsmaximum in der Gallenflüssigkeit nach etwa einer $\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden erreicht.

Nach Verschluss der Gallengänge findet sich der Farbstoff, unabhängig von der Gallenflüssigkeit, in der hepatischen Lymphe wieder. Dieser Befund deutet daraufhin,

dass die Mucosa der Gallenblase eine Diffusion des Farbstoffes verhindert.

Da Indocyaningrün durch den Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert wird, ist ein enterohepatischer Kreislauf nicht möglich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die LD_{50} nach einmaliger intravenöser Injektion beträgt bei Ratten 87 mg/kg KGW, bei Mäusen 60 mg/kg KGW und liegt bei Kaninchen zwischen 50 mg/kg KGW und 80 mg/kg KGW. Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke und intraperitonealer Injektion an Mäusen ergab sich eine LD_{50} von 650 mg/kg KGW.

Genotoxizität:

In Untersuchungen zur Mutagenität (Ames-Test, Genmutationsassay – Thymidinkinase/TK⁺ – Mauslymphomazellen L5178Y, Chromosomenaberrationstest an V79 Zellen des chin. Hamster) zeigte Indocyaningrün keine mutagenen Eigenschaften.

Zu den reproduktionstoxischen, teratogenen oder kanzerogenen Eigenschaften von Indocyaningrün liegen keine tierexperimentellen Studien vor, jedoch hat die jahrzehntelange Erfahrung mit Indocyaningrün in der Anwendung am Menschen bisher keinerlei Hinweise auf derartige Eigenschaften erbracht.

Phototoxizität:

In experimentellen Tierstudien und in in-vitro Studien mit humanen Netzhautpigmentepithelzellen wurde eine Augentoxizität bei lokaler Anwendung am Auge bzw. bei einer Inkubation der Zellen mit Indocyaningrün beobachtet.

Bei Anwendung von Indocyaningrün zur ophthalmologischen Angiographie, für die es intravenös injiziert wird und das Auge auf systemischem Weg erreicht, wurden bis heute weder Netzhautschäden noch Gesichtsfelddefekte in der Literatur beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Die Durchstechflasche mit dem Pulver enthält keine sonstigen Bestandteile.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit salzhaltigen Lösungen (Kochsalz, Ringerlösung usw.) verdünnt werden, da es sonst zu Ausfällungen des Farbstoffes kommen kann.

Dieses Arzneimittel darf, mit Ausnahme der unter Abschnitt 6.6 genannten Produkte, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden!

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die rekonstituierte Injektionslösung ist vor Licht geschützt aufzubewahren und sollte sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis: Durchstechflasche, braun (Glastyp I)

Verschluss: Gummistopfen (Bromobutyl, grau) mit Aluminiumkappe, verschlossen mit blauer Polypropylenkappe

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

6.6 Hinweise für die Handhabung

Dieses Arzneimittel sollte unmittelbar vor Gebrauch rekonstituiert werden.

Das Arzneimittel wird durch die Zugabe von 5 ml Wasser für Injektionszwecke zur Durchstechflasche mit 25 mg Pulver bzw. durch Zugabe von 10 ml Wasser für Injektionszwecke zur Durchstechflasche mit 50 mg Pulver gebrauchsfertig gemacht. In beiden Fällen ergibt sich eine dunkelgrüne Injektionslösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml (0,5 % w/v).

Sollte sich dabei eine Inkompatibilität in Form einer unklaren Lösung zeigen, ist die Lösung zu verwerfen.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte visuell überprüft werden. Nur klare Lösungen, die frei von Partikeln sind, dürfen zur Injektion verwendet werden.

Dieses Arzneimittel ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

PULSION Medical Systems AG
Postfach 820684
81805 München
Hotline: +49-(0)89-459914-0
Telefax: +49-(0)89-459914-18
Email: info@pulsion.com
Internet: www.pulsion.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000143.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2010

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

März 2010

Abb. II: Fachinformationen von ICG-Pulsion® der Firma Pulsion Medical Systems AG, München

Merkblatt zur Studie:

Infus Studie

Indocyningrün-Perfusion

Nicht invasive Evaluation des Ausmaßes der Gewebepfusion bei Patienten mit peripherer Verschlusskrankheit der unteren Extremität mittels ICG-Fluoreszenz-Angiografie.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

zur weiteren Abklärung der bei Ihnen festgestellten Schaufensterkrankheit (PAVK) des Beines ist bei Ihnen eine Studie zur Messung des Ausmaßes der Durchblutung am Bein geplant.

Mit Hilfe der Indocyningrün Fluoreszenz-Angiographie, einem Verfahren, das in der Augenheilkunde routinemäßig verwendet wird, kann die Durchblutung in Ihrem Bein gemessen werden. Ein Farbstoff wird dabei in Ihre Vene injiziert. Die Flussgeschwindigkeit des Farbstoffes dient dabei als Maß für die Durchblutungsqualität und wird mit Hilfe eines ungefährlichen Lasers aufgezeichnet. Diese Messung wird vor und nach der Operation / Intervention vorgenommen und mit anderen prä-, intra- und postoperativen Untersuchungsergebnissen (Angiografie, Verschlussdruckindex, Transitzeit-Volumenfluss) verglichen.

Bis heute ist es trotz modernsten Untersuchungsmöglichkeiten nur eingeschränkt möglich den Grad der Durchblutung im Bein bei Gefäßerkrankungen zu bestimmen. Dies liegt zum einen daran, dass mit einer Gefäßdarstellung nur größere Gefäße dargestellt werden können. Kleinste

HaargefäÙe, die auch zur Durchblutung beitragen, können nicht beurteilt werden.

Auch gibt es Erkrankungen (z.B. Zuckerkrankheit) die eine herkömmliche Durchblutungsmessung deutlich erschweren.

Diese Umstände machen es so wichtig, neue Untersuchungsmethoden zu erproben, mit denen Durchblutungsstörungen besser beurteilt werden können.

Studienablauf: Es erfolgt eine Injektion von Indocyaningrün in eine Vene und anschließend werde sofort die notwendigen Aufnahmen durchgeführt. Die Aufnahmedauer beträgt in etwa 5 Minuten. Sie liegen dabei auf einer bequemen Liege. Dazu wird Ihnen vor der Untersuchung ein venöser Zugang gelegt, d.h. eine kleine Plastikkanüle, wie sie auch für die Gabe von Infusionen (Flüssigkeitszufuhr über die Vene) verwendet wird.

Mögliche Komplikationen:

1. An der Injektionsstelle kann es **sehr selten**, wie bei jeder intravenösen Injektion, zu einem kleinen Bluterguss kommen.
2. Die Fluoreszenz-Angiographie und Indocyaningrün Injektion verursachen keine Strahlenbelastung.
3. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Jod und einer schlechten Nierenfunktion werden auf Grund möglicher Nebenwirkungen nicht mit Indocyaningrün untersucht.
4. Theoretisch sind Unverträglichkeitsreaktionen gegen Indocyaningrün, wie bei jeder nicht-körpereigenen Substanz, nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Diese Reaktionen umfassen insbesondere Wärmegefühl, Unruhe, Juckreiz, Quaddeln, Übelkeit, Gesichtsschwellung, Gesichtsröte, Beschleunigung der Herzfrequenz, Blutdruckabfall und Atemnot, Verkrampfung der Muskeln der Atemwege und Herzstillstand.
5. Sie werden während der Untersuchung fortlaufend bezüglich des

Auftretens solcher Reaktionen überwacht und entsprechend ärztlich versorgt, wenn es zu einer Unverträglichkeitsreaktion gekommen ist. Aufgrund der geringen Mengen an verabreichter Substanz ist allerdings nicht mit dem Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen zu rechnen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können sich jederzeit gegen eine Teilnahme entscheiden, oder zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Untersuchung beenden, ohne dass für Sie nachteilige Auswirkungen entstehen.

Sollten Sie noch Fragen haben, können Sie diese in einem persönlichen Gespräch mit dem untersuchenden Arzt klären.

Sie sind darüber informiert worden und erklären sich einverstanden, dass Ihre Daten sowie auch Bildmaterial nach Anonymisierung auch elektronisch gespeichert und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung verarbeitet werden.

Abb. III: Patienten-Merkblatt zur INFUS Studie (Zimmermann et al. 2009a)

Einverständniserklärung

Infus Studie

Indocyningrün-Perfusion

Nicht invasive Evaluation des Ausmaßes der Gewebepfusion bei Patienten mit peripherer Verschlusskrankheit der unteren Extremität mittels ICG-Fluoreszenz-Angiografie.

Patient: _____
(Vorname, Nachname)

Geburtsdatum: ____ / ____ / ____

Patienten-Nr.: _____

*Krankenhausaufkleber,
falls vorhanden*

Das Merkblatt zur klinischen Studie „Nicht invasive Evaluation der Durchblutung bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK, Schaufensterkrankheit) mit Hilfe der Fluoreszenz-Angiographie und dem Farbstoff Indocyningrün“ habe ich gelesen und ausreichend verstanden.

Über mögliche Risiken wurde ich durch Dr..... aufgeklärt. Auf Fragen, die insbesondere im Zusammenhang mit den Risiken stehen, sowie den Ablauf der Studie betreffen, wurde mir ausreichend und zufrieden stellend geantwortet.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Zustimmung jederzeit, ohne Angabe von Gründen widerrufen kann und ohne das mir dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Ich bin darüber informiert worden und erkläre mich einverstanden, dass meine Daten sowie auch Bildmaterial nach Anonymisierung auch elektronisch gespeichert und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung verarbeitet werden

Ich habe ein Exemplar dieser Patienteninformationen bekommen und erkläre mich hiermit freiwillig bereit, zu den o. g. Bedingungen an dieser Studie teilzunehmen.

München, den
.....
Unterschrift des Patienten

München, den
.....
Unterschrift des aufklärenden Arztes

Abb. IV: Patienten-Einverständniserklärung zur INFUS Studie (Zimmermann et al. 2009b)

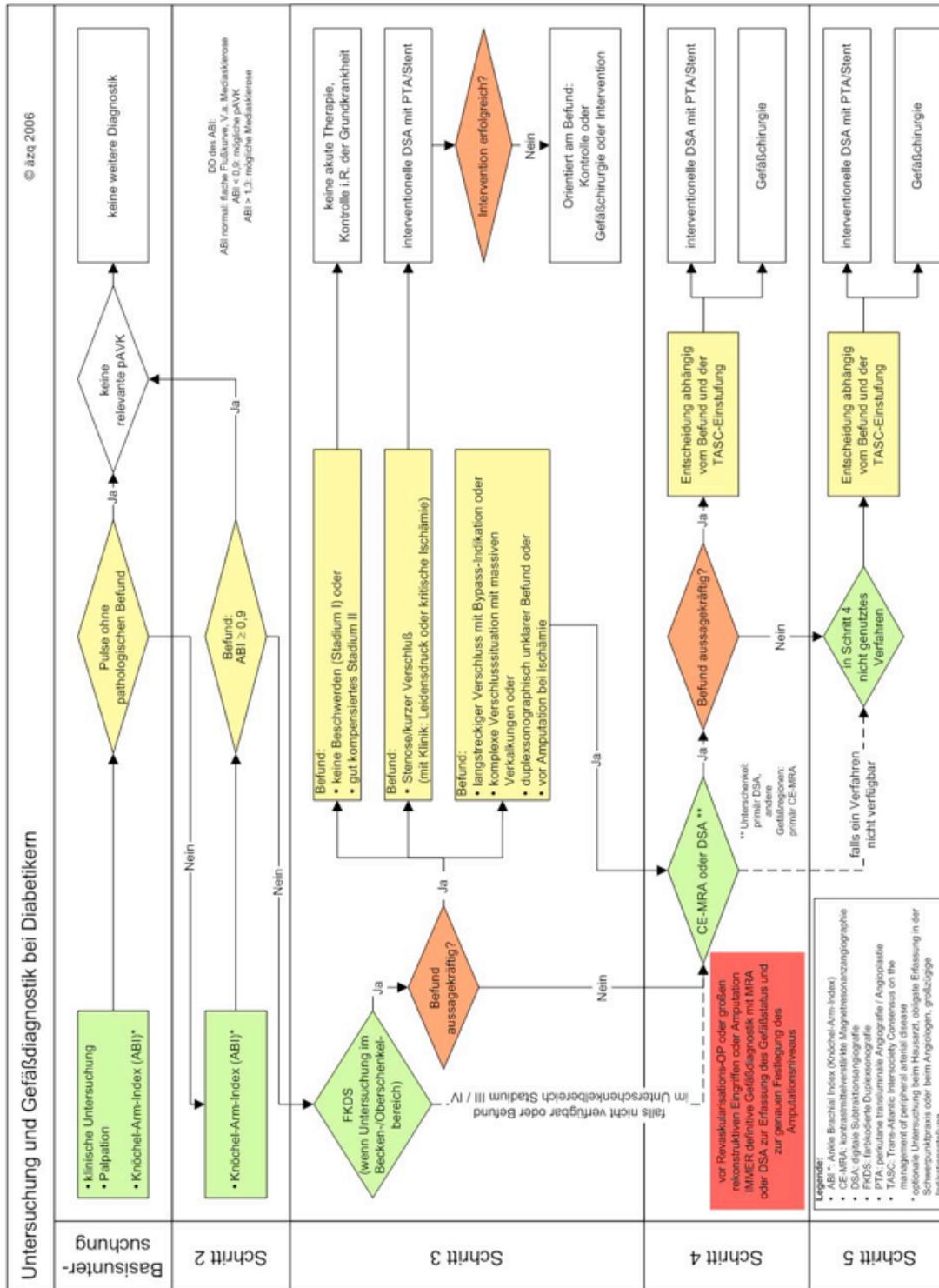


Abb. V: Algorithmus zur Gefäßdiagnostik mit Schnittstellen zur Therapie (Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes mellitus 2006)

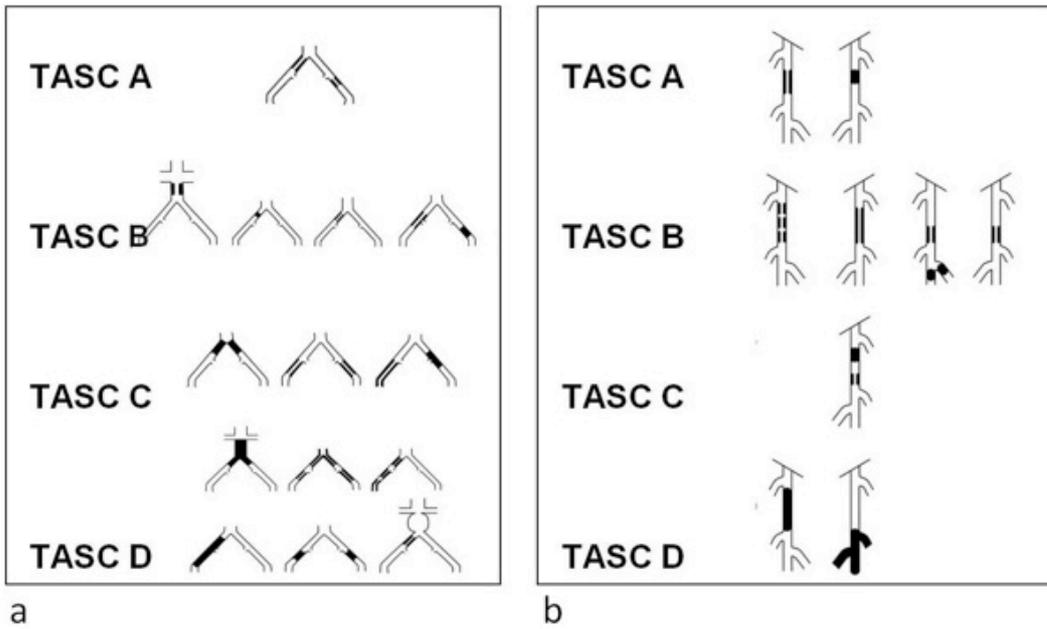


Abb. VI: Einteilung vaskulärer Läsionen nach TASC II für das aorto-iliacale (a) und das femoro-popliteale (b) Segment (Norgren et al. 2007a)

11 Literaturverzeichnis

- AG Pulsion Medical Systems (2008) Fachinformationen. PMSA Munich, Germany.
- Benson RC KH (1977) Fluorescence properties of indocyanin green as related to Angiography. *Phys Med Biol* 23:159-163.
- Benya R, Quintana J and Brundage B (1989) Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 17:231-233.
- Bollinger A SB, Hoffmann U, Franzeck UK (1991) Intravital Detection of Skin Capillary Aneurysms by Videomicroscopy with Indocyanin Green in Patients with systemic sclerosis and related disorders. *Circulation* 83:546-551.
- Cherrick GR SS, Leevy CM, Davidson CS (1960) Indocyanin green: Observations on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction. *J Clin Invest* 39:592-599.
- Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J and Westwood M (2007) Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* 334:1257.
- Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S and Goodman D (1985a) The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71:510-515.
- Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E and Gabriel S (1985b) The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 71:516-522.
- Desai ND, Miwa S, Kodama D, Cohen G, Christakis GT, Goldman BS, Baerlocher MO, Pelletier MP and Frenes SE (2005) Improving the quality of coronary bypass surgery with intraoperative angiography: validation of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 46:1521-1525.
- Desai ND, Miwa S, Kodama D, Koyama T, Cohen G, Pelletier MP, Cohen EA, Christakis GT, Goldman BS and Frenes SE (2006) A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:585-594.
- Diehm C, Kareem S and Lawall H (2004) Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa* 33:183-189.
- Dowd GS, Linge K and Bentley G (1983) Measurement of transcutaneous oxygen pressure in normal and ischaemic skin. *J Bone Joint Surg Br* 65:79-83.
- Duerschmied D, Olson L, Olschewski M, Rossknecht A, Freund G, Bode C and Hehrlein C (2006) Contrast ultrasound perfusion imaging of lower extremities in peripheral arterial disease: a novel diagnostic method. *Eur Heart J* 27:310-315.
- Duerschmied D, Zhou Q, Rink E, Harder D, Freund G, Olschewski M, Bode C and Hehrlein C (2009) Simplified contrast ultrasound accurately reveals muscle perfusion deficits and reflects collateralization in PAD. *Atherosclerosis* 202:505-512.

- Dziekhan T, Ebert B. (2011) Rheuma im Finger? Software entscheidet objektiv. PTB-Arbeitsgruppe 8.31 Gewebeoptik und molekulare Bildgebung Berlin.
- Eren S, Krein R and Hafemann B (1995) [Objective evaluation of the microcirculation in the skin with indocyanine green angiography (ICGA). A method for the clinic?]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 27:307-314.
- Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV and Prescott RJ (1991) Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 20:384-392.
- Fox IJ, Brooker LG, Heseltine DW, Essex HE and Wood EH (1957) A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 32:478-484.
- Giunta RE, Holzbach T, Taskov C, Holm PS, Brill T, Busch R, Gansbacher B and Biemer E (2005) Prediction of flap necrosis with laser induced indocyanine green fluorescence in a rat model. *Br J Plast Surg* 58:695-701.
- Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y and Hu D (2008) Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J* 72:605-610.
- H. Lawall CD (2009) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
<http://awmf.org/>
 Stand: 16.09.2012
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM and Hiatt WR (2001) Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286:1317-1324.
- Hollins B, Noe B and Henderson JM (1987) Fluorometric determination of indocyanine green in plasma. *Clin Chem* 33:765-768.
- Holm C, Mayr M, Hofter E, Becker A, Pfeiffer UJ and Muhlbauer W (2002) Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg* 55:635-644.
- Holzbach T, Taskov C, Henke J, Busch R, Gansbacher B, Biemer E and Giunta RE (2005) [Evaluation of perfusion in skin flaps by laser-induced indocyanine green fluorescence]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 37:396-402.
- Hoogeveen EK, Mackaay AJ, Beks PJ, Kostense PJ, Dekker JM, Heine RJ, Nijpels G, Rauwerda JA and Stehouwer CD (2008) Evaluation of the one-minute exercise test to detect peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest* 38:290-295.
- Inal MT, Memis D, Kargi M and Sut N (2009) Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients. *J Crit Care* 24:329-334.
- Kang Y, Lee J, Kwon K and Choi C Application of novel dynamic optical imaging for evaluation of peripheral tissue perfusion. *Int J Cardiol* 145:e99-101.

- Kang Y, Lee J, Kwon K and Choi C Dynamic fluorescence imaging of indocyanine green for reliable and sensitive diagnosis of peripheral vascular insufficiency. *Microvasc Res* 80:552-555.
- Katzel LI, Sorkin JD, Powell CC and Gardner AW (2001) Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 6:157-162.
- Keyzer-Dekker CM, Moerman E, Leijdekkers VJ and Vahl AC (2006) Can transcutaneous oxygen tension measurement determine re-amputation levels? *J Wound Care* 15:27-30.
- Kim EH, Cho JM, Chang JH, Kim SH and Lee KS Application of intraoperative indocyanine green videoangiography to brain tumor surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 153:1487-1495.
- Kitai T, Inomoto T, Miwa M and Shikayama T (2005) Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 12:211-215.
- Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, Mohlenkamp S, Dragano N, Siegrist J, Jockel KH and Erbel R (2006) Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 21:279-285.
- Lamby P, Prantl L, Gais S, Walter M, Bachthaler M, Nerlich M, Feuerbach S and Jung EM (2008) Evaluation of the vascular integrity of free flaps based on microcirculation imaging techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 39:253-263.
- Landsman ML, Kwant G, Mook GA and Zijlstra WG (1976) Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol* 40:575-583.
- Mordon S, Devoisselle JM, Soulie-Begu S and Desmettre T (1998) Indocyanine green: physicochemical factors affecting its fluorescence in vivo. *Microvasc Res* 55:146-152.
- Mothes H, Donicke T, Friedel R, Simon M, Markgraf E and Bach O (2004) Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. *J Trauma* 57:1018-1024.
- Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes mellitus A (2006) Nationale Versorgungleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes mellitus, 2. Auflage 2006.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E, 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H and Rosenfield K (2007a) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33 Suppl 1:S1-75.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG and Rutherford RB (2007b) Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 26:81-157.
- Okawa M, Abe H, Hirata Y, Takemoto K, Iwaasa M, Higashi T and Inoue T [Visualization of the Distal Edge of Carotid Plaque Using Indocyanine Green Videoangiography during Carotid Endarterectomy and the Pitfall Involved.]. *No Shinkei Geka* 39:563-568.
- Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S and Nakao A (2002) ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res* 103:109-113.

- Ott P (1998) Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding. *Pharmacol Toxicol* 83 Suppl 2:1-48.
- Pfeiffer M, Bock E, Hohenberger T and Kroger K (2008) The Arteriomobil Project for peripheral arterial disease. *Vasa* 37:345-352.
- Poredos P, Rakovec S and Guzic-Salobir B (2005) Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcPO₂ measurement. *Vasa* 34:108-112.
- Prantl L, Schmitt S, Geis S, Tsui TY, Lamby P, Nerlich M, Kubale R, Zorger N, Herold T, Feuerbach S and Jung EM (2008) Contrast harmonic ultrasound and indocyanine-green fluorescence video angiography for evaluation of dermal and subdermal microcirculation in free parascapular flaps. *Clin Hemorheol Microcirc* 38:105-118.
- (PTB) Physikalisch-Technische Bundesanstalt (2009) Infrarotlicht zeigt Rheumaherde „live“. www.scinexx.de; Das Wissensmagazin, 24.08.2009
- Stand: 16.09.2012
- Rubben A, Eren S, Krein R, Younossi H, Bohler U and Wienert V (1994) Infrared videoangiofluorography of the skin with indocyanine green--rat random cutaneous flap model and results in man. *Microvasc Res* 47:240-251.
- Schreinert D and Schmidt A (2007) Periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Clin Res Cardiol Suppl* 2 2007 2.
- Selbstherr A, DY, Humpel G., Lechner P, Zöch G., Wild T. (2008) Evaluation von Gewebsperfusion mittels laserinduzierter Video-Fluoreszenz-Angiographie bei Patienten mit Durchblutungsstörungen. *Facharzt*:14-17.
- Sorlie D, Straume B, Grimsgaard C and Johnsrud NK (1978) Arterial collateral vessels in legs with obliterative arteriosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 38:361-367.
- Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Deutschland (2009) Herz-/Kreislaufkrankungen sind die häufigste Todesursache.
- Still JM, Law EJ, Klavuhn KG, Island TC and Holtz JZ (2001) Diagnosis of burn depth using laser-induced indocyanine green fluorescence: a preliminary clinical trial. *Burns* 27:364-371.
- Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M and Konno H (2007) Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg* 45:1016-1021.
- Unno N, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Nishiyama M, Tanaka H and Konno H (2008) Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of blood flow: a feasibility study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 35:205-207.
- White RA, Nolan L, Harley D, Long J, Klein S, Tremper K, Nelson R, Tabrisky J and Shoemaker W (1982) Noninvasive evaluation of peripheral vascular disease using transcutaneous oxygen tension. *Am J Surg* 144:68-75.
- Wikipedia.de (2011) Indocyaningrün. In www.wikiwand.com/de/wiki/Indocyaningrün, http://de.wikipedia.org/wiki/Indocyaningrün%C3%BCn#cite_note-Wipper-0.
- Stand: 16.09.2012

- Wuestenfeld JC, Herold J, Niese U, Kappert U, Schmeisser A, Strasser RH and Braun-Dullaes RC (2008) Indocyanine green angiography: a new method to quantify collateral flow in mice. *J Vasc Surg* 48:1315-1321.
- Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I and Mundinger GS Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg* 127:1979-1986.
- Zimmermann A, Roenneberg C, Wendorff H and Eckstein H-H (2009a) Patienten Merkblatt zur INFUS Studie.
- Zimmermann A, Roenneberg C, Wendorff H and Eckstein H-H (2009b) Patienten-Einverständniserklärung zur INFUS Studie
- Zykla-Menhorn V (2009) Die Entzündungsaktivität wird sofort sichtbar. *Deutsches Ärzteblatt* Heft 42:A 2100.