

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. R. Grützmann

Gefäßchirurgische Abteilung

Leiter: Prof. Dr. med. W. Lang

Evaluation der Nahinfrarot-
Fluoreszenzangiographie mit
Indocyaningrün im klinischen Alltag einer
gefäßchirurgischen Abteilung

Inauguraldissertation

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

vorgelegt von

Miriam Fei

geboren in Kempten im Allgäu

Als Dissertation genehmigt

von der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 16. November 2021

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. med. Markus Neurath

Gutachter/in: Prof. Dr. Werner Lang

Prof. Dr. Axel Schmid

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Hintergrund und Ziele	1
1.2	Methoden	1
1.3	Ergebnisse	1
1.4	Schlussfolgerungen	2
2	Abstract	3
2.1	Background	3
2.2	Methods	3
2.3	Results	3
2.4	Conclusion	3
3	Einleitung	5
3.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	5
3.1.1	Begriffe und Epidemiologie	5
3.1.2	Angiosomen-Konzept	6
3.1.3	Klinik und Diagnose	6
3.1.4	Bildgebende Diagnostik	8
3.1.5	Therapie	13
4	Zielsetzung	16
5	Material und Methoden	17
5.1	Studiendesign	17
5.2	Untersuchungsparameter	18
5.2.1	Gehstrecke	18
5.2.2	Wundstatus	18
5.2.3	WfI-Score	18
5.2.4	Knöchel-Arm Index	23
5.2.5	Bypass-Status	24
5.3	Indocyaningrün	25
5.4	SPY Elite-Fluorescence Imaging®	25
5.5	Statistische Auswertung	28
6	Ergebnisse	29
6.1	Beschreibung des Patientenguts und des Studienablaufes	29
6.2	Beschreibung der Makrozirkulation und des Amputationsrisikos	30

6.3	Auswertung der Ergebnisse der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie	31
6.3.1	Analyse und Vergleich der dorsalen und plantaren Daten sowie des gesamten Fußes	32
6.3.2	Analyse der angiosomen-bezogenen Ergebnisse.....	35
7	Diskussion	37
7.1	Diskussion der Messmethodik	37
7.1.1	Stellenwert der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie.....	37
7.1.2	Einflussfaktoren und Fehlerquellen.....	39
7.2	Diskussion der Ergebnisse	40
7.2.1	Patientenkollektiv	40
7.2.2	Diskussion der erhobenen Parameter der Mikrozirkulation	41
7.2.3	Limitationen	43
8	Schlussfolgerung	44
9	Literaturverzeichnis.....	45
10	Abkürzungsverzeichnis	51
11	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12.1	Persönliche Daten	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12.2	Ausbildung und beruflicher Werdegang	Fehler! Textmarke nicht definiert.
13	Eidesstaatliche Erklärung	53

1 Zusammenfassung

1.1 Hintergrund und Ziele

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine chronische, progredient verlaufende Gefäßerkrankung, deren Relevanz im klinischen Alltag zunimmt. Folglich steigt der Bedarf an der Erforschung neuer Techniken zur Diagnosestellung sowie zur Verlaufsbeurteilung nach interventionell bzw. operativen Eingriffen. Besonders nicht-invasive Methoden zeigen in der Diagnostik neue Möglichkeiten auf. Die Evaluierung der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün zur Messung der Mikrozirkulation war der Kern dieser klinischen Studie. Schwerpunkte waren die Betrachtung des Verlaufs der Durchblutungsparameter, des Outcomes und der klinischen Durchführbarkeit.

1.2 Methoden

Für die Studie wurde bei insgesamt 48 Patienten prä- sowie postoperativ nach Anlage eines cruralen Bypasses eine Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün zur Darstellung der Mikrozirkulation durchgeführt. Eine Nachkontrolle konnte im Verlauf bei 18 Patienten durchgeführt werden. Die mediane Follow-Up-Zeit betrug 18 Monate mit einer Range von 7 bis 28 Monaten. Weitere Daten, wie zum Beispiel der Knöchel-Arm-Index, Gehstrecke und Wundstatus wurden als Vergleichsparameter und zur Beurteilung des klinischen Outcomes erhoben.

1.3 Ergebnisse

Beim Vergleich von prä- und postoperativen Werten des Knöchel-Arm-Index‘ wurde eine statistisch signifikante Verbesserung festgestellt. Die Betrachtung der Messwerte der Fluoreszenzangiographie zeigte in der statistischen Auswertung nur in Einzelfällen signifikante Veränderungen. Tendenzen einer Verbesserung von prä- zu postoperativ sowie eine Verschlechterung bei Betrachtung der Werte der Nachkontrolle waren erkennbar. Entgegen der Erwartung wurden bei sechs Patienten trotz erfolgreicher Revaskularisation postoperativ eine Verschlechterung der Messwerte beobachtet. Bei der Beurteilung des klinischen Outcomes zeigte sich eine vollständige Abheilung der Wunden und eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehstrecke.

1.4 Schlussfolgerungen

Die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün ist eine schnelle und leicht reproduzierbare Messmethode zur qualitativen und quantitativen Darstellung der Mikrozirkulation. Auch im Bereich der Diagnosestellung und Klassifikation der kritischen Extremitätenischämie ist die Fluoreszenzangiographie vielversprechend. Um jedoch Vorhersagen über Wundheilung und das klinische Outcome zu treffen als auch Grenzwerte zu finden, die mit bestehenden Klassifikationen korrelieren, ist noch weitere klinische Forschung nötig. Außerdem sollte die Beobachtung, dass in manchen Fällen trotz erfolgreicher Revaskularisation keine Verbesserung der Mikroperfusionsparameter zu sehen ist, genauer beleuchtet werden. Unerlässlich ist deswegen die weitere Standardisierung, um die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie objektiv, valide und verlässlich zu machen.

2 Abstract

2.1 Background

The impact of peripheral artery disease (PAD), a chronic progressive ongoing angiopathy, is increasingly significant in daily clinical routines. The search for techniques of diagnosis and interventional solutions is therefore needed. Non-invasive diagnostic methods, such as close infrared fluorescence angiography with indocyanine green to measure microcirculation, reveal in particular new opportunities in the medical diagnostic of PAD. This study evaluates the effectiveness of fluorescence angiography by measuring and comparing the circulation parameters, the outcome and clinical practicability of the diagnostic technique before and after tibial bypass treatment respectively.

2.2 Methods

In a prospective clinical study fluorescence angiography was performed in 48 patients with PAD Fontaine stage III-IV before and after tibial bypass surgery to validate an improvement of the microcirculation. 18 patients were also examined in a follow-up inspection more than 7 months after the bypass surgery. The median follow-up time has been 18 months with a range from 7 to 28 months. Other parameters such as ankle-brachial-index, walking distance, WIfI-Score, wound status and bypass status were measured for the comparison and assessment of the clinical outcome and were statistically analysed.

2.3 Results

A statistically significant improvement after surgery could be seen in the pre- and post-interventional ankle-brachial-index parameters. The results of the measurements with fluorescence angiography showed statistically significant postinterventional improvement only in a few cases. Moreover, worsened parameters of postoperative fluorescence angiography were collected in 6 cases, despite successful revascularisation. All of the cases resulted in the clinical outcome of complete healing of wounds and a statistically significant improvement of the walking distance.

2.4 Conclusion

Near infrared fluorescence angiography with indocyanine green is a fast and easily reproducible method of measurement to demonstrate the qualitative and quantitative

microcirculation. It is also promising to be helpful in the diagnosis and classification of critical ischemia of the extremities. However, further research is required for the prediction of wound healing and clinical outcomes, as well as to define reference parameter values that correlate with existing classifications. The aspect of lower microperfusion parameters even after successful revascularisation in a few cases in this study should be investigated in more detail. Therefore, a further standardisation of the parameters to objectify, validate and improve the reliability of near infrared fluorescence angiography is an essential next step in the future.

3 Einleitung

3.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

3.1.1 Begriffe und Epidemiologie

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit, umgangssprachlich auch Schaufensterkrankheit genannt, ist eine Erkrankung der Gefäße, die mit steigender Prävalenz immer mehr Menschen, vor allem in höherem Alter, betrifft. Die Erkrankung hat einen progredienten Verlauf und durch atherosklerotische Ablagerungen in Bein- und Beckenbereich, seltener im Bereich der Arm-Arterien, kommt es zu Stenosen und Verschlüssen. Die verminderte Durchblutung zeigt sich in Form von muskulären Schmerzen bei Belastung und in Ruhe sowie im Spätstadium durch ischämische Gewebsdefekte wie Ulzera, Gangrän oder Nekrosen [37].

Sie wird zu 95 % durch atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwände verursacht. Zu den selteneren Ursachen zählen unter anderem embolische Verschlüsse (kardiogen oder arterio-arteriell), Großgefäßvaskulitiden, Kompressionssyndrome oder traumatische Gefäßverletzungen [37, 38, 55]. In 90% der Fälle sind die unteren Extremitäten betroffen, vor allem A. femoralis und A. poplitea, nur in 10 % die oberen Extremitäten. Die Gesamtprävalenz liegt bei 3 – 10% und steigt ab einem Alter von über 70 Jahren auf 15 – 20% an. Während in jüngerem Alter eher das männliche Geschlecht betroffen ist, gleicht sich die Verteilung mit steigendem Alter aus und beide Geschlechter sind in gleicher Weise betroffen [38]. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie eine Hyperlipid- und Hypercholesterinämie, doch auch Adipositas und ein erhöhter Homocysteinspiegel führen zu einer Prädisposition und einem Umbau der Gefäßwände. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein Anstieg des HbA1c-Wertes um 1% eine Steigerung des Risikos für eine pAVK auf 26% bedingt [59]. Das konnte auch in Bezug auf den Nikotinkonsum bestätigt werden. Studien zeigten, dass starke Raucher ihr Risiko verdoppeln, eine pAVK zu erleiden[68].

Die hohe klinische Relevanz der pAVK zeigt sich auch im Hinblick auf ihre Komorbiditäten. Patienten mit symptomatischer pAVK haben in 62% der Fälle eine Koronare Herzkrankheit (KHK) und auch bei KHK-Patienten findet man bei 36% einen pathologisch erniedrigten Knöchel-Arm-Index. Patienten mit Herzinsuffizienz und

pAVK zeigen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, die Offenheitsraten nach Bypass-OP sind geringer und das Risiko, einen Myokard-Infarkt zu erleiden, steigt an [37].

3.1.2 Angiosomen-Konzept

1987 wurde von Taylor und Palmer das Angiosomen-Konzept beschrieben, welches den Körper in 40 dreidimensionale Bereiche, sogenannte ‚Angiosome‘ einteilt. Jedes Angiosom entspricht einem Abschnitt der Haut mit dem darunterliegenden Gewebe, der von einer Quellarterie versorgt wird. Zwischen benachbarten Angiosomen befinden sich dünnkalibrige Gefäßverbindungen, über die bei Bedarf ein angrenzendes Angiosom mitversorgt werden kann [64]. In der Gefäßchirurgie wurde das Konzept 2006 von Attinger et al. für die Evaluierung von direkter und indirekter Revaskularisierung der unteren Extremitäten genutzt [7]. Ziel der Studie war es, durch direkte Revaskularisierung des Bereichs des Fußes, der eine Wunde aufwies, schnellere Wundheilung und bessere Ergebnisse zu erzielen.

Der Fuß lässt sich insgesamt in 5 Angiosome aufteilen, die von den drei Hauptarterien des Fußes (Arteria tibialis anterior, Arteria tibialis posterior und Arteria fibularis) versorgt werden. Die A. tibialis anterior gibt Äste zur Versorgung des anterioren lateralen Knöchels ab und zieht dann als A. dorsalis pedis am Fußrücken entlang. Die A. tibialis posterior zieht am Innenknöchel vorbei und versorgt über einen Gefäßast die hintere Fußsohle und den medialen Teil der Ferse. Im Bereich der Fußsohle teilt sie sich in die A. plantaris lateralis und medialis. Die A. fibularis versorgt den anterolateralen Knöchel, sowie die lateralen Anteile von Ferse und hinterer Fußsohle über einen Ramus perforans.

3.1.3 Klinik und Diagnose

In der klinischen Einteilung sind vor allen zwei Klassifikationssysteme gebräuchlich: im deutschen Raum primär die Stadien Einteilung nach Fontaine, im angelsächsischen und international wissenschaftlichen Raum eher die Stadien Einteilung nach Rutherford. Häufig verwendete Begriffe in der klinischen Einteilung sind in den frühen Stadien „Claudicatio intermittens“ (CI) und in späteren Stadien „kritische Extremitätenischämie“ (critical limb ischemia, CLI).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Fontaine und Rutherford im Vergleich [37].

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

Durch den häufig langsamen, aber progredienten Verlauf zeigt sich die Erkrankung am Anfang oft asymptomatisch. Erkannt wird das Vorhandensein einer pAVK in diesem Stadium nur durch die Messung des Knöchel-Arm-Index, der ab einem Wert < 0,9 auf pathologische Veränderungen hinweist. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer immer stärker werdenden Claudicatio intermittens, die Patienten berichten von zunehmenden Muskelschmerzen in den Beinen bei Gehstrecken von nur ein paar hundert Metern, die sie zum Stehenbleiben zwingen („Schaufensterkrankheit“). Kommt es auch in Ruhe zu ischämiebedingten Schmerzen oder sind Ulzera, Nekrosen und Gangrän vorhanden, spricht man von einer kritischen Extremitätenischämie (Fontaine-Stadium III, IV). Die kritische Extremitätenischämie ist definiert als eine chronische, schwere Ischämie, deren Symptomatik länger als zwei Wochen besteht, und stellt den Endpunkt der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit dar [38].

Die frühe Diagnose auch asymptomatischer Patienten ist wichtig, da die Entwicklung von Symptomen zum großen Teil vom Aktivitätslevel des Patienten abhängt. So ist es möglich, dass sich ein Patient direkt mit den Symptomen einer kritischen Extremitätenischämie vorstellt, da die Bewegung des Patienten nicht ausreicht, um eine Claudicatio intermittens zu bemerken. Umso wichtiger ist es, Patienten dieser Subgruppe zu entdecken, um rechtzeitig durch Fußpflege und die Reduktion von Risikofaktoren

präventiv zu wirken und das Outcome zu verbessern. Unter Ausschluss der Patienten mit einer CLI, haben Claudicatio-Patienten mit einer pAVK jährlich eine 2- bis 3-prozentige Inzidenz für einen Myokardinfarkt und das Risiko für eine Angina Pectoris ist zwei- bis dreimal höher als in der Referenzgruppe. Auch Mortalität und Morbidität sind im Vergleich um ein 2,5-faches erhöht. So beträgt die 5-Jahres-Mortalität bei Claudicatio-Patienten 30%, die 10- und 15-Jahres-Mortalität 50% und 70%. Myokardinfarkte und andere tödliche Gefäßerkrankungen des Herzens sind mit 40 – 60% die häufigste Todesursache, weitere 10 – 20% versterben an einem Schlaganfall. Andere vaskuläre Ereignisse wie rupturierte Aortenaneurysmen sind für weitere 10% der Todesfälle verantwortlich [48].

Am Beginn jeder diagnostischen Abklärung stehen die Anamnese sowie die allgemeine klinische Untersuchung mit Inspektion, Palpation und Auskultation. Wichtig ist die Erfassung des Hautstatus‘ mit Beurteilung von Temperatur, Integrität, Turgor, Schweißbildung, Farbe, Muskelatrophie und Deformität. Die Erfassung des peripheren Pulsstatus ist als alleiniger Test fehlerbehaftet, erreicht jedoch in Kombination mit der Auskultation eine Sensitivität von 75% [38]. Eine differenzialdiagnostische Abklärung ist wichtig, da neurologische und orthopädische Krankheitsbilder oft eine ähnliche Symptomatik zeigen, sowie durch die häufige Komorbidität auch gleichzeitig vorkommen können.

Als weitere Standardmessung mit hohem klinischem Stellenwert ist die dopplersonographische Messung der peripheren arteriellen Verschlussdrücke mit Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ankle brachial index; ABI) zu nennen. Mit einer Sensitivität von > 90% und einer Spezifität von annähernd 100% ist er sowohl gut zur Identifizierung von Hochrisikopatienten als auch zum Ausschluss einer pAVK geeignet [38].

3.1.4 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik der Wahl bei arteriosklerotischen, sowie nicht-arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen ist die farbkodierte Duplexsonographie. Sie eignet sich zur Beurteilung der Gefäßwände mit der Messung der Intima-Media-Dicke und Detektion von Stenosen. Zusätzlich lässt sich über die Messung der Hämodynamik eine Aussage über die Strömungsverhältnisse treffen. Die Duplexsonographie ist gut zur Therapieplanung geeignet und erlaubt die Abklärung der Becken- und Beinarterien, sowie der Aorta und ihrer Äste [48]. Trotz aller Vorteile ist die Duplexsonographie

untersucherabhängig und anfällig für Störungsartefakte wie sklerotische Veränderungen. Somit sind die Befunde nicht immer eindeutig und zusätzliche bildgebende Verfahren, wie die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), Magnetresonanztomographie (MR-Angiographie/ MRA) oder Computertomographische Angiographie (CT-Angiographie/ CTA), werden notwendig.

Die Computertomographische Angiographie (CTA) ist eine schnelle und effektive Methode zur Detektion von Gefäßerkrankungen mit hoher Sensitivität und Spezifität. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine mindestens 50-prozentige Stenose mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 96% detektiert werden kann, vollständige Gefäßverschlüsse wurden in 94% der Fälle korrekt identifiziert [43]. Durch die hochqualitative dreidimensionale und multiplanare Darstellung der Gefäßsysteme und auch der umliegenden Strukturen, ist die CTA sehr gut zur Ausmessung, interventionellen Planung und auch zur Erkennung von therapierelevanten Begleiterkrankungen geeignet. Allerdings hat die CTA auch Nachteile, einerseits die Strahlenexposition und den Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel, andererseits die teilweise aufwendige Bildnachbearbeitung und die durch Kalzifizierung bedingte Überschätzung einer Stenose bei dünnkalibrigen Gefäßen.

Auch bei der Magnetresonanztomographie, eine weitere Standard-Untersuchung in der nicht-invasiven gefäßchirurgischen Diagnostik, wird meist mit Kontrastmittel gearbeitet. Die Untersuchung ist, ebenso wie die CT-Angiographie, schnell und einfach durchzuführen, allerdings ist sie bei Patienten mit magnetischen Metallimplantaten und Herzschrittmachern kontraindiziert. Eine Voraussetzung für optimale Bildqualität ist jedoch das ruhige Liegen des Patienten, da es sonst zu einer Reduktion der Bildqualität kommen kann.

Letztendlich ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) trotz ihrer Invasivität der Goldstandard der gefäßchirurgischen Diagnostik. In einer Sitzung ist es möglich, sowohl die Gefäßsituation genau und übersichtlich darzustellen als auch interventionell zu agieren. Zudem erlaubt sie im Vergleich mit nicht-invasiven bildgebenden Verfahren wie die MR- oder CT-Angiographie eine weitaus präzisere Darstellung und Beurteilung von In-Stent-Stenosen. Allerdings sind die Komplikationen, die sich durch die Invasivität ergeben, mit einer Rate von 1,5 - 1%, je nach Komorbidität des Patienten, nicht zu vernachlässigen. Vorrangig sind hier Blutungen, Hämatome, die Entstehung eines

Aneurysma spurium oder arterio-venöser Fisteln sowie kontrastmittelbedingte Komplikationen zu nennen. Die Mortalitätsrate liegt bei 0,16% [38].

Damit einhergehend steigt die Nachfrage nach Messverfahren mit geringerer Invasivität und Komplikationsrate kontinuierlich an. Nicht-invasive Durchblutungsmessungsverfahren wie die transkutane Messung des Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂), das O₂C (=Oxygen to see) und die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie etablieren sich zunehmend im klinischen Alltag.

Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂) erfolgt mithilfe von Sensor-Elektroden, die auf der Haut angebracht werden. Die Haut wird durch die Sensoren auf 44 Grad erwärmt, um durch Stimulation der Durchblutung ein optimales Messergebnis zu erzielen. Üblicherweise beträgt die Messdauer 15 Minuten, dabei sollten die Werte innerhalb von wenigen Minuten einen steady-state erreichen, was einer Variation der Messwerte um weniger als 4 mmHg entspricht. Die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂) kann bei kritischer Ischämie zusätzlich herangezogen werden, um das Amputationsrisiko abzuschätzen. Die kritische Extremitätenischämie ist hier mit Werten < 30 mmHg beim liegenden Patienten definiert. Die Datenlage ist allerdings mangelhaft, da die Messung von mehreren Faktoren wie zum Beispiel der Hautbeschaffenheit, dem Hämoglobingehalt und der Sauerstoffsättigung des Blutes beeinflusst wird. Auch die Raumtemperatur und durch Nekrose oder Inflammation bedingte Hautveränderungen haben einen Einfluss auf die Messwerte [38, 55]. TcPO₂-Werte < 10 mmHg werden als hypoxische Werte bezeichnet, das Amputationsrisiko beträgt bei Werten in diesem Bereich 70%. Bei fehlendem Anstieg - auch bei Änderung der Beinposition - erhärtet sich der Verdacht einer kritischen Extremitätenischämie [24, 38]. Bei einem Wert < 40 mmHg ist eine erhöhte Komplikationsrate nach Amputation zu erwarten, ein tcPO₂ von 20 – 30 mmHg kann als unabhängiger Prädiktor für Störungen der Wundheilung gesehen werden. Um die Aussagekraft der Untersuchung zu erhöhen, ist eine Messung an drei unterschiedlichen Stellen der betroffenen Extremität zu empfehlen. Jedoch ist aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität zur Beurteilung der Heilungschancen und Quantifizierung der Durchblutung meist eine Kombination mit anderen Messmethoden sinnvoll und notwendig [38].

Eine weitere Messmethode ist das O₂C (=Oxygen to see). Sie wurde im Jahre 2002 von der Firma LEA Medizintechnik GmbH (Gießen, Deutschland) entwickelt. Das O₂C ist eine physikalische Messmethode, die mit der Kombination von Gewebespektrometrie

(Weißlicht mit Wellenlängen von 450 bis 900nm) und Laser-Doppler-Spektrometrie (830nm) arbeitet. Über Sonden wird die Sauerstoffsättigung in Prozent (SO₂), die Hämoglobinkonzentration (rHB) sowie die Perfusionsgrößen Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) und Blutfluss (Flow) in einer Tiefe von 2 bis 6 mm gemessen [9, 55]. Mit dieser neuen Diagnostik-Methode gelang es somit erstmals, eine quantitative Aussage über die Mikrozirkulation im Bereich kritischer Wunden zu stellen, die Schwere der Ischämie zu beurteilen und somit besser über die angemessene Behandlung zu entscheiden. Die von Beckert et al. 2004 hierzu veröffentlichte Studie beschreibt die O₂C Spektrometrie als vielversprechende Methode zur Messung der Mikroperfusion. Im Vergleich zur tcPO₂-Messung bewährt sich das O₂C als eine schnelle und einfach durchzuführende Messung mit akkuraten Ergebnissen. Klinisch relevante Ischämien könnten früher entdeckt werden, präzisere Aussagen über den Heilungsverlauf könnten getroffen und die Behandlung optimiert werden [9, 26, 55].

3.1.4.1 Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün

Der Schwerpunkt dieser klinischen Studie liegt jedoch auf einer anderen nicht-invasiven Messmethode mit immer größer werdendem Stellenwert, nicht nur in der Gefäßchirurgie. Indocyaningrün wurde schon 1955 von den Kodak Research Laboratories für die Nahinfrarot-Photographie entwickelt und 1956 von der United States Food and Drug Administration für den klinischen Gebrauch zugelassen[11, 21]. Allerdings vergingen noch weitere 10 Jahre, bis Indocyaningrün auch als Fluoreszenzmittel in der Angiographie eingesetzt wurde [4]. Während sich die Messungen mit Indocyaningrün anfangs auf den Einsatz in der Hepatologie zur Darstellung der Durchblutung der Leber beschränkten, fand das Fluoreszenzmittel schon wenige Jahre nach seiner Entdeckung großen Anklang in der Ophthalmologie [23, 39, 67]. Flower et al. beschrieben als eine der ersten die Injektion von ICG als Technik zur angiographischen Darstellung [23]. Es folgten weitere Studien, die bestätigten, dass die ICG-Videographie des Fundus eine genauere und vollständigere Beurteilung von subretinalen und choroidalen Erkrankungen verspricht [36, 51]. Dzurinko et al. veröffentlichten 2004 ein Review, in dem sie klinisch relevante ICG-Angiographie-Studien unter anderem auf das Outcome und die klinische Relevanz untersuchten und der Fluoreszenzangiographie mit anderen Substanzen gegenüberstellten. Die Ergebnisse zeigten das Potential der Technik als diagnostisches Mittel in der Prävention von schwerem Visus-Verlust bei verschiedenen Erkrankungen der Retina. Auch wird auf den technischen Fortschritt hingewiesen, der eine immer einfachere Visualisierung des ICG-Angiogramms erlauben wird [20].

Nicht nur die Ophthalmologie wusste Indocyaningrün für angiographische Untersuchungen einzusetzen: auch in der Kardiologie, der Plastischen und der Transplantationschirurgie wurde der Farbstoff unter anderem schon in den achtziger Jahren in der klinischen Forschung eingesetzt und evaluiert [52, 54, 58, 66]. Moneta et al. experimentierte 1987 mit seinem Einsatz bei der Untersuchung der Kapillaren der Haut mithilfe der Videomikroskopie [46], 1999 veröffentlichte Still et al. eine Studie zum Einsatz der Fluoreszenzangiographie mit ICG bei rekonstruktiven Eingriffen in der Plastischen Chirurgie [61]. Still et al. beschreibt die Messmethode als vielversprechende Technik zur unmittelbaren Beurteilung der Durchblutungsverhältnisse bei Hautlappen-Transplantationen. In den folgenden Jahren wurden viele weitere Studien zur Evaluierung der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit ICG bei mikrochirurgischen Eingriffen in der plastischen Chirurgie durchgeführt, die dessen Nutzen und Potential bestätigen konnten [8, 25, 27, 28, 31, 34, 35, 47]. In der Kardiologie beschrieben Taggart et al. 2003 den Einsatz der Fluoreszenzangiographie bei der koronaren Bypass-Chirurgie mithilfe des SPY Elite® Verfahren (Stryker, Vereinigte Staaten) als einfache, sichere, nichtinvasive und reproduzierbare Technik für die intraoperative Evaluierung [62]. Dies wurde unter anderem durch Desai et al. 2006 in einer randomisierten kontrollierten Studie bestätigt. Weiter konnte von Desai et al. gezeigt werden, dass die ICG-Angiographie bessere und genauere Ergebnisse bei der Detektion von signifikanten coronaren Minderperfusionen verspricht als die Untersuchung mittels Doppler-Ultraschall [19].

In der Onkologie wurde mit Indocyaningrün nicht nur in der Gefäßdarstellung, sondern auch in der Darstellung des lymphatischen Systems geforscht. Marshall et al. veröffentlichten hierzu 2010 ein Review über den Einsatz von Indocyaningrün mit sechs verschiedenen Geräten und jeweils verschiedenen Dosierungen [42]. Ein Jahr später im Jahr 2011 beschrieb Polom et al. in einer Literaturanalyse den Gebrauch von Indocyaningrün in der Onkologie als vielversprechende Alternative, die allerdings noch weiterer, tiefer gehender Studien bedarf, um das Potential und auch die Grenzen dieser Technik besser zu erfassen [50].

Obwohl der Einsatz der Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün auch in der Gefäßchirurgie naheliegend erscheint, wurden erste Studien zur Evaluation der Methode erst 2010 von Kang et al. veröffentlicht. Auch in diesem Fachgebiet zeigte sich die Messmethode als effektives diagnostisches Mittel zur Diagnosestellung und Überwachung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und war der alleinigen Messung des Knöchel-Arm Indexes überlegen [32, 33]. 2016 veröffentlichten Colvard et

al. die bis dahin größte prospektive Studie zur Evaluierung der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mithilfe des SPY Elite® Verfahren. In die Studie wurden 93 Patienten eingeschlossen, bei welchen sowohl vor als auch nach der interventionellen Revaskularisierung die Messung der Mikrozirkulation mit ICG durchgeführt wurde. Vor allem die Möglichkeit der Visualisierung in Echtzeit mit Darstellung der regionalen Gewebsperfusion in kritischen Bereichen wurde als Stärke der Messtechnik hervorgehoben. Eine weitere Schlussfolgerung der Studie ist jedoch, dass es noch weiterer Erforschung der Technik bedarf, um Standards und Grenzwerte festzulegen und dadurch genauere Vorhersagen über die Wundheilung treffen zu können [16]. Weitere Studien folgten unter anderem von Rother et al. und Patel et al., die sich sowohl auf die quantitative prä- und postoperative Durchblutungsmessung nach Bypass-Operationen als auch auf die intraoperative Visualisierung in Echtzeit fokussierten [49, 57]. Zusätzlich bot die Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün die Möglichkeit, das seit Jahren diskutierte Angiosomen-Konzept und die damit verbundenen Fragestellungen nach Vorteilen der direkten gegenüber der indirekten Revaskularisierung genauer zu untersuchen. Rother et al. veröffentlichten zu dieser Fragestellung 2018 eine prospektive Pilotstudie mit 40 Patienten, die im Vergleich der indirekten gegenüber der direkten Revaskularisation keine signifikanten Unterschiede der Verbesserung der Mikrozirkulation zeigte [56].

3.1.5 Therapie

Die Therapie der pAVK setzt sich, je nach Stadium, aus konservativen, medikamentösen, interventionellen und chirurgischen Therapieformen zusammen. Allerdings werden gerade die konservativen Optionen, wie zum Beispiel Gehtraining, von den Patienten aufgrund mangelnder Compliance und fehlendem Wissen über die Erkrankung schlecht angenommen. Zeichen einer Verschlechterung werden oft nicht wahrgenommen oder fehlgedeutet. Die Dringlichkeit der Behandlung wird von den Patienten aus diesen Gründen erst in späteren Stadien wahrgenommen, sodass meist nur noch die interventionelle und chirurgische Therapie zur Symptomlinderung bleibt. Die interventionelle Therapie der pAVK ist jedoch eine rein symptomatische, die das Grundproblem der progressiv voranschreitenden Arteriosklerose nicht lösen kann. Aus diesem Grund ist eine stadiengerechte Therapie mit sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Aufwands gegenüber dem individuellen Nutzen wichtig.

Tabelle 2: Stadiengerechte Behandlung der pAVK in Abhängigkeit der Stadien nach Fontaine I-IV [38].

Maßnahme	Fontaine Stadium			
	I	II	III	IV
Risikofaktorenmanagement: <i>Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Statine, Blutdruckbehandlung</i>	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer: <i>ASS oder Clopidogrel</i>	(+)	+	+	+
Physikalische Therapie: <i>strukturiertes Gehtraining</i>	+	+		
Medikamentöse Therapie: <i>Cilostazol oder Naftidrofuryl</i>		+		
Strukturierte Wundbehandlung				+
Interventionelle Therapie		+*	+	+
Operative Therapie		+*	+	+

+ Empfehlung, * bei hohem individuellem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie

Während im ersten und zweiten Stadium nach Fontaine vor allem die Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen, der Erhalt der Mobilität und Schmerzfreiheit im Vordergrund steht, geht es bei der kritischen Extremitätenischämie (Stadium III und IV) um das Gesamtüberleben und den Gliedmaßen-Erhalt [37, 38, 48].

Bei Auftreten der ersten Symptome einer kritischen Extremitätenischämie sollte versucht werden, den zeitlichen und interventionellen/operativen Aufwand möglichst klein zu halten. Endovaskuläre Techniken sollten primär in Betracht gezogen werden, häufig ist auch bei einer kritischen Extremitätenischämie die Sanierung aller erkennbarer Gefäßläsionen nicht notwendig und so die Vermeidung unnötiger offen-chirurgischer Eingriffe möglich [12, 18, 48]. Nach der Konsensempfehlung der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie sowie Gefäßchirurgie sollte bei jeder kritischen

Extremitätenischämie so schnell wie möglich interdisziplinär die Entscheidung zur Revaskularisation getroffen werden. Außerdem sollte, solange kurz- und langfristig das gleiche Outcome zu erwarten ist, primär endovaskulär behandelt werden. Trotz allem ist die Entscheidung, ob endovaskulär oder offen-chirurgisch, immer abhängig von der individuellen Situation. Einflussfaktoren, die berücksichtigt werden müssen, sind hierbei nicht nur die Art der Stenose (unter anderem Länge, Lokalisation und Komplexität des Verschlussprozesses), sondern auch die individuellen Komorbiditäten des Patienten und der Patientenwunsch [38].

Die Bypasschirurgie als offen-chirurgische Therapie der kritischen Extremitätenischämie arbeitet sowohl mit körpereigenem Material als auch mit Kunststoffprothesen. Autologe Venenbypässe, im besten Fall mit der körpereigenen Vena saphena magna aus einem Segment bestehend, sind sowohl multisegmentalen autologen Venenbypässen als auch Kunststoffbypässen (Polytetrafluorethylen, Propaten®, Dacron) signifikant überlegen [5, 6]. Die Nichtverwendung von körpereigenem venösem Bypassmaterial gilt als einer der größten Risikofaktoren für Bypassverschlüsse [48, 63]. Die Leitlinie empfiehlt daher das Verwenden von alternativen, körpereigenen Venen, sollte keine Vena saphena magna verfügbar sein. Falls keine körpereigenen Venen infrage kommen, kann Verwendung von Kunststoffbypässen aus Polytetrafluorethylen (PTFE), Propaten® oder Dacron in Betracht gezogen werden [38].

4 Zielsetzung

Schon seit 1977 wird versucht, die periphere Mikrozirkulation in der Gefäßchirurgie mithilfe von fluoreszierenden Farbstoffen sichtbar zu machen, seit circa 2010 ist dafür auch Indocyaningrün im Einsatz sowie zugelassen [22, 33]. Doch trotz diverser Studien, in denen der klinische Einsatz der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie erprobt wurde, existieren weder standardisierte Vorgehensweisen noch gibt es international anerkannte Grenzwerte. Die Fluoreszenzangiographie wird in der Gefäßchirurgie immer mehr eingesetzt, jedoch bisher meist intraoperativ zur Echtzeit-Darstellung der Durchblutung und nur wenig zur diagnostischen Einordnung und Vorhersage des klinischen Outcomes.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einsatz der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün im klinischen Alltag einer gefäßchirurgischen Abteilung zu evaluieren. Dabei wurde die Mikrozirkulation prä-, postoperativ und bei einer Nachkontrolle gemessen und die Entwicklung der Parameter näher betrachtet.

In der Dissertation werden folgende Fragestellungen näher beleuchtet:

1. Was sind die Vorteile und Stärken der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün?
2. In welcher Art und Weise kann die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün zur Messung der Mikrozirkulation am besten zur klinischen Diagnostik der pAVK eingesetzt werden?
3. Wie ist das klinische Outcome der Patienten unter anderem in Hinblick auf Wundheilung, Gehstrecke und Amputationsrisiko?
4. Wie verhalten sich die Mikrozirkulationsparameter Ingress und Ingressrate prä-, postoperativ und bei der Nachkontrolle?

5 Material und Methoden

5.1 Studiendesign

Das Patientenkollektiv dieser prospektiven klinischen Studie bestand initial aus 40 Patienten, darunter 14 Frauen und 26 Männer, die sich zur offen-chirurgischen Behandlung einer symptomatischen pAVK (Fontaine-Stadium III – IV) in der gefäßchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Erlangen befanden. Die Behandlung bestand bei allen Patienten in der Anlage eines cruralen Bypasses. Ausschlusskriterium war eine bekannte Iod- oder Kontrastmittelallergie und das damit verbundene Risiko einer allergischen Reaktion auf Indocyaningrün. Die Erhebung der prä- und postoperativen Daten sowie die Perfusionsmessungen wurde von April 2015 bis September 2016 durchgeführt. Die Messung der Mikrozirkulation erfolgte entweder direkt intraoperativ vor und nach erfolgter Bypassanlage oder auf der Station in einem Zeitraum von ein bis zwei Tagen sowohl vor als auch nach der Operation. Für die dritte Messung wurden die Patienten telefonisch zu einer Nachkontrolle eingeladen. Die Nachkontrollen fanden im August und September 2017 statt, die mediane Follow-Up-zeit betrug 22 Monate (Range: 11 – 28 Monate). Bei 13 Patienten konnte die dritte Messung durchgeführt werden, bei den restlichen 27 Patienten war dies aus diversen Gründen nicht möglich (8 verstorben, 18 verweigerten, eine allergische Reaktion).

Zur Steigerung der Aussagekraft der Studie wurden unter gleichen Aufnahmekriterien von November 2017 bis Januar 2018 weitere 8 Patienten rekrutiert. Wie auch bei der ersten Patientengruppe wurde prä-, postoperativ sowie bei einer Nachkontrolle die Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Die Nachkontrollen erfolgten von August bis Oktober 2018. Auch bei der zweiten Gruppe erschienen nur 5 von 8 Patienten zur Nachkontrolle, die mediane Follow-Up-Zeit betrug 9 Monate mit einer Range von 7 bis 9 Monaten.

Ausgewertet wurden nur Patienten, bei denen auch bei einer Nachkontrolle Daten erhoben werden konnten. Unter Berücksichtigung dessen konnten so insgesamt Daten von 18 Patienten für die statistische Auswertung gewonnen werden.

Bei allen Teilnehmern der Studie erfolgte - nach einer mündlichen Aufklärung über die Messung mit Erläuterung der Risiken durch den Studienarzt - die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Außerdem willigten die Patienten in die Nutzung ihrer Daten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke ein.

Genehmigt wurde das Studiendesign im Vorfeld durch die Ethik-Kommission der Universität Erlangen-Nürnberg (Ethikvotum 279 15B).

Neben der Messung der Mikrozirkulation durch die Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün wurden folgende Messungen durchgeführt beziehungsweise Parameter erhoben:

- Gehstrecke
- Wundstatus
- WIfI-Score
- Knöchel-Arm Index
- Bypass-Status

5.2 Untersuchungsparameter

5.2.1 Gehstrecke

Die Patienten wurden gebeten, die maximal mögliche Gehstrecke vor der Operation und zum Zeitpunkt der Nachkontrolle anzugeben. Gefragt wurde präzise nach der Gehstrecke, die die Patienten ohne Hilfsmittel, im Schrittempo und flachem Gelände zurücklegen können, ohne stehen zu bleiben.

5.2.2 Wundstatus

Der Wundstatus wurde präoperativ sowie bei der Nachkontrolle erhoben. Untersucht wurde, ob Infektionen oder Wunden der unteren Extremitäten vorhanden waren und wenn ja, in welchem Ausmaß. Die Beurteilung der Wunde erfolgte nach den Kriterien der ‚foot Infection‘ des WIfI-Scores. Bei der Nachkontrolle wurde der Wundstatus erneut erhoben. Waren Wunden zum Zeitpunkt der Operation vorhanden, aber bei der Nachkontrolle verheilt, wurde die Zeit bis zur vollständigen Abheilung in Wochen erfasst. Ausgangspunkt für diese Angabe war der Zeitpunkt der Operation.

5.2.3 WIfI-Score

Der WIfI-Score (Wound, Ischemia and foot Infection) ist ein Instrument zur Beurteilung des Amputationsrisikos und des Nutzens einer Revaskularisation. Er verspricht eine genauere Vorhersage des klinischen Verlaufs, vor allem bei Patienten mit Diabetes und chronischen Wunden. Anders als die Fontaine- oder Rutherford-Klassifikation liegt der Fokus auf einer ganzheitlicheren Betrachtung der Wundverhältnisse und einer

eventuellen Infektion des Fußes, mit Auswirkung auf das System im Sinne eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome). In die Risikobeurteilung fließen drei Faktoren ein, die sich auf das Amputationsrisiko und das klinische Management auswirken: Wundstatus, Ischämie und die Infektion des Fußes. Die Schweregrade der einzelnen Faktoren werden ermittelt und anhand einer Tabelle (siehe Tabelle 4) kann das 1-Jahres-Amputationsrisiko und der Nutzen einer Revaskularisation abgelesen werden. Das Ergebnis wird mit den Abkürzungen VL, L, M und H angegeben, welche den folgenden klinischen Stadien entsprechen:

- VL = Very Low = clinical stage 1
- L = Low = clinical stage 2
- M = Moderate = clinical stage 3
- H = High = clinical stage 4 [44].

In dieser klinischen Studie wurde der WIfI-Score präoperativ und bei der Nachkontrolle erhoben.

Tabelle 3: WIfI-Score Klassifikationssystem.

Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb (SVS WIfI) classification system [44]		
I. <u>W</u>ound II. <u>I</u>schemia III. <u>F</u>oot <u>I</u>nfection		
<u>W</u>: Wound/clinical category SVS grades for rest pain and wounds/tissue loss (ulcers and gangrene): 0 (ischemic rest pain, ischemia grade 3; no ulcer), 1 (mild), 2 (moderate), 3 (severe)		
<i>Grade</i>	<i>Ulcer</i>	<i>Gangrene</i>
0 Clinical description: ischemic rest pain (requires typical symptoms + ischemia grade 3); no wound.	No ulcer	No gangrene

Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb (SVS WIfI) classification system [44]

1	Clinical description: minor tissue loss. Salvageable with simple digital amputation (1 or 2 digits) or skin coverage.	Small, shallow ulcer(s) on distal leg or foot; no exposed bone, unless limited to distal phalanx	No gangrene
2	Clinical description: major tissue loss salvageable with multiple (≥ 3) digital amputations or standard TMA \pm skin coverage.	Deeper ulcer with exposed bone, joint or tendon; generally not involving the heel; shallow heel ulcer, without calcaneal involvement	Gangrenous changes limited to digits
3	Clinical description: extensive tissue loss salvageable only with a complex foot reconstruction or nontraditional TMA (Chopart or Lisfranc); flap coverage or complex wound management needed for large soft tissue defect.	Extensive, deep ulcer involving forefoot and/or midfoot; deep, full thickness heel ulcer \pm calcaneal involvement	Extensive gangrene involving forefoot and/or midfoot; full thickness heel necrosis \pm calcaneal involvement

TMA, Transmetatarsal amputation

I: Ischemia

Hemodynamics/perfusion: Measures TP or TcPO₂ if ABI incompressible ($>1,3$)

SVS grades 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate), and 3 (severe)

<i>Grade</i>	<i>ABI</i>	<i>Ankle systolic pressure</i>	<i>TP, TcPO₂</i>
0	$\geq 0,80$	>100 mm Hg	≥ 60 mm Hg

Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb (SVS WIfI) classification system [44]

1	0,6 – 0,79	70 – 100 mm Hg	40 – 59 mm Hg
2	0,4 – 0,59	50 – 70 mm Hg	30 – 39 mm Hg
3	≤0,39	<50 mm Hg	<30 mm Hg

ABI, Ankle-brachial index; *PVR*, pulse volume recording; *SPP*, skin perfusion pressure; *TP*, toe pressure; *TcPO₂*, transcutaneous oximetry. Patients with diabetes should have TP measurements. If arterial calcification precludes reliable ABI or TP measurements, ischemia should be documented by TcPO₂, SPP, or PVR. If TP and ABI measurements result in different grades, TP will be the primary determinant of ischemia grade. Flat or minimally pulsatile forefoot PVR = grade 3.

fi: foot Infection

SVS grades 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate), and 3 (severe: limb and/or life-threatening)

SVS adaptation of Infectious Diseases Society of America (IDSA) and International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, sensation (PEDIS) classification of diabetic foot infection.

<i>Clinical manifestation of infection</i>	<i>SVS</i>	<i>IDSA/PEDIS infection severity</i>
<p>No symptoms or signs of infection</p> <p>Infection present, as defined by the presence of at least 2 of the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Local swelling or induration - Erythema >0,5 to ≤2 cm around the ulcer - Local tenderness or pain - Local warmth - Purulent discharge (thick, opaque to white, or sanguineous secretion) 	0	Uninfected

Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb (SVS WIfI) classification system [44]

<p>Local infection involving only the skin and the subcutaneous tissue (without involvement of deeper tissues and without systemic signs as described below).</p> <p>Exclude other causes of an inflammation response of the skin (eg, trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis, venous stasis)</p>	<p>1</p>	<p>Mild</p>
<p>Local infection (as described above) with erythema >2 cm or involving structures deeper than skin and subcutaneous tissues (eg, abscess, osteomyelitis, septic arthritis, fasciitis), and no systemic inflammatory response signs (as described below).</p>	<p>2</p>	<p>Moderate</p>
<p>Local Infection (as described above) with signs of SIRS, as manifested by two or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperature >38°C or <36°C - Heart rate >90 beats/min - Respiratory rate >20 breaths/min or PaCO₂ <32 mm Hg - White blood cell count >12,000 or <4000 cu/mm or 10% immature (band) forms 	<p>3</p>	<p>Severe^a</p>

PaCO₂, Partial pressure of arterial carbon dioxide; *SIRS*, systemic inflammatory response syndrome.

^aIschemia may complicate and increase the severity of any infection. Systemic infection may sometimes manifest with other clinical findings, such as hypertension, confusion, vomiting, or evidence of metabolic disturbances, such as acidosis, severe hyperglycemia, new-onset azotemia. [40]

Tabelle 4: Risk/benefit: Clinical Stages by expert consensus [44].

a, Estimate risk of amputation at 1 year for each combination																	
	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-		fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-
	0	1	2	3	0	1	2	3		0	1	2	3	0	1	2	3
b, Estimate likelihood of benefit of/requirement for revascularization (assuming infection can be controlled first)																	
	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	f-0	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-		fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-	fl-
		1	2	3	0	1	2	3		0	1	2	3	0	1	2	3
fl, foot Infection; I, Ischemia; W, Wound.																	
Premises:																	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Increase in wound class increases risk of amputation (based on PEDIS, UT, and other wound classification systems) 2. PAD and infection are synergistic (Eurodiale); infected wound + PAD increases likelihood revascularization will be needed to heal wound 3. Infection 3 category (systemic/metabolic instability): moderate to high-risk of amputation regardless of other factors (validated IDSA guidelines) 																	
Four classes: for each box, group combination into one of these four classes																	
Very low = VL = clinical stage 1																	
Low = L = clinical stage 2																	
Moderate = M = clinical stage 3																	
High = H = clinical stage 4																	
Clinical stage 5 would signify an unsalvageable foot																	

5.2.4 Knöchel-Arm Index

Der Knöchel-Arm Index (Ankle-Brachial Index, ABI) als bewährtes Standardinstrument zur Beurteilung des Gefäßstatus des Beins wurde prä-, postoperativ sowie bei der Nachkontrolle erhoben. Es handelt sich um eine continuous-wave-dopplersonographische Druckmessung (8-10 MHz) zur Abschätzung des Schweregrades der pAVK und ist einfach und schnell zu vollziehen. Durchgeführt wird die Messung am

liegenden Patienten. Gemessen wird der systolische Blutdruck der Arteria brachialis sowie der systolische Wert der Arteria tibialis posterior und der A. dorsalis pedis. Zur Berechnung des Index‘ wird der niedrigste Druckwert am Fuß durch den mittleren systolisch gemessenen Druck am Arm dividiert. Wird der Blutstrom behindert - zum Beispiel durch atherosklerotische Gefäßveränderungen - so sinkt der Wert des peripher messbaren systolischen Druckes und der Quotient verringert sich.

Tabelle 5: Knöchel-Arm-Index.

Knöchel-Arm-Index	Beurteilung
>0,9 – 1,2	Normwert
0,75 – 0,9	Leichte pAVK
0,5 – 0,75	Mittelschwere pAVK
<0,5	Schwere pAVK
>1,3	Hinweis auf eine Mediasklerose mit starrer Gefäßwand

Zu beachten ist, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus in 10 – 30% der Fälle die Werte wegen Wandveränderungen der Gefäße falsch hoch sein könnten, was man als Mönckeberg-Mediasklerose bezeichnet. Aus diesem Grund wurden ABI-Werte >1,3 bei der statistischen Auswertung nicht mitberücksichtigt. Ab einem ABI <0,9 und dem Vorhandensein von Risikofaktoren sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen, da dies für das Vorliegen einer mindestens 50%igen Gefäßstenose spricht [38(Seite 29-32)].

5.2.5 Bypass-Status

Zur genaueren Beschreibung des Bypasses wurde erfasst, ob Eigenmaterial, in Form der Vena Saphena Magna oder einer Prothese aus PROPATEN® (CARMEDA® BioActive Oberfläche; GORE®), verwendet wurden. Weiter wurde erfasst, an welches Gefäß angeschlossen wurde. Da nur pedale und crurale Bypässe in die Studie eingeschlossen wurden, wurde an die Arteria tibialis anterior, Arteria tibialis posterior oder die A. fibularis angeschlossen. Bei der Nachkontrolle wurde die Offenheit des Bypasses erfasst.

5.3 Indocyaningrün

Indocyaningrün (ICG-Pulsion Medical Systems®, Feldkirchen, Germany or Verdy; Diagnostic Green, Kortesseem, Belgium) ist ein steriler, wasserlöslicher Tricarbocyaninfarbstoff mit einem Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 800 – 810 nm, der zur Darstellung von Gewebepfusionen eingesetzt wird [1, 4, 11, 54]. ICG ist ein sehr gut verträglicher und sicherer Farbstoff mit einer Nebenwirkungsrate von 1:42.000. Anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten, können aber bei Iod-sensitiven Patienten auftreten. Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 2 mg/kgKG [10, 29]. Kontraindikationen für den Einsatz von ICG ergaben sich aus den Eigenschaften des Farbstoffes. Patienten mit Allergien gegen Indocyaningrün, Jod, Kontrastmittel, Penicilline oder Sulfonamide, einer generellen allergischen Diathese sowie schweren Leberschäden, einer Schwangerschaft oder Schilddrüsenüberfunktion wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Für die Studie wurde Indocyaningrün als wasserlösliches Pulver verwendet. Bei 25 mg ICG pro Fläschchen und der Hinzugabe von 10 ml Aqua ergab sich eine Konzentration von 2,5 mg/ml. Die verabreichte Dosis pro Messung entsprach 0,1 mg ICG pro kg Körpergewicht. Nach der intravenösen Injektion binden die ICG-Moleküle an Lipoproteine und Albumin im Plasma und haben eine Halbwertszeit von 2,5 bis 3 Minuten. Nach der Metabolisierung in der Leber wird der Farbstoff vollständig biliär ausgeschieden [1]. Das pharmakokinetische Profil des Farbstoffes erlaubt eine schnelle Clearance aus dem Gewebe und somit wiederholte Messungen ohne lange zeitliche Abstände [11].

5.4 SPY Elite-Fluorescence Imaging®

Das Fluoreszenz-Bildgebungssystem (SPY Elite-Fluorescence Imaging System®, Stryker, Vereinigte Staaten) ist eine Nahinfrarot-Kamera, die es ermöglicht, die Mikroperfusion des gewählten Gewebeabschnittes in Echtzeit sichtbar zu machen. Das Prinzip der Durchblutungsdarstellung durch fluoreszierende Farbstoffe ist weit verbreitet und wird schon seit den 60er Jahren eingesetzt [39]. Die hierfür in dieser Studie eingesetzte Nahinfrarot-Kamera ‚SPY Elite-Fluorescence Imaging®‘ (Stryker, Vereinigte Staaten) wurde 2005 lanciert [2]. Das Gerät besteht aus einer rollbaren Konsole mit Tastatur, zwei Bildschirmen und einem 150 cm langem, beweglichen Arm. Der bewegliche Arm ist die Halterung für die Nahinfrarot-Kamera und ermöglicht deren

individuelle Positionierung. Die Kamera erlaubt die Darstellung eines maximalen Bildfeldes von 18,5 x 13,5 cm², eine vergrößerte Darstellung ist über eine Zoom-Funktion möglich. Die Mikrozirkulation kann bis zu einer Tiefe von ca. 5 bis 7 mm sichtbar gemacht werden [1]. Die Aufnahmezeit kann individuell zwischen 30 Sekunden und 4,5 Minuten gewählt werden. In dieser Studie wurde die Fluoreszenz für 2 Minuten und 16 Sekunden beobachtet, wobei zwischen der Messung von Fußsohle und -rücken ein zeitlicher Abstand von 5 Minuten eingehalten wurde, um eine ausreichende Auswaschung von ICG aus den Kapillaren zu gewährleisten.

Der in der Nahinfrarot-Kamera integrierte Laser sendet Licht mit einer Wellenlänge von 806 nm aus, durch welches Indocyaningrün zur Fluoreszenz angeregt wird. Die infrarotlicht-sensible Kamera detektiert die Fluoreszenz, welche mit einer Wellenlänge von 830 nm dem Emissionsmaximum von Indocyaningrün entspricht. Durch einen Filter kann die Aufnahme von anderen Wellenlängen weitgehend blockiert und gezielt nur die Fluoreszenz von ICG und somit die Mikrozirkulation dargestellt werden [4, 52].

Durch die gewonnenen Bilder kann die arterielle, kapilläre und venöse Phase der Perfusion sowohl in Echtzeit sichtbar gemacht als auch als Aufnahme gespeichert werden und im Nachhinein analysiert werden.

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mithilfe der im Gerät integrierten Software SPY-Q® (SPY-Q Analysis Toolkit®). Mithilfe dieser Software ist es möglich die aufgenommenen Sequenzen anzuzeigen, zu bearbeiten und zu analysieren. Die Bildsequenzen werden im Programm der Software aufgerufen und entweder im Vergleich mit einer anderen Bildsequenz oder einzeln ausgewertet. In dieser Studie wurden im Auswertungsprogramm jedoch keine Sequenzen verglichen, sondern nur einzeln ausgewertet. Für die Auswertung der Sequenzen wurde die integrierte Bearbeitungssoftware ausgewählt. Die Software bietet verschiedene Möglichkeiten zur Auswertung der Bilder, für diese Studie wurden allerdings nur zwei genutzt. Einerseits die Autoview-Analyse, zum anderen die Bereichsanalyse (ROI, Region of Interest), mithilfe derer bestimmte Regionen gezielt betrachtet werden können. Mit der Bereichsanalyse ist es somit möglich, die einzelnen Angiosome des Fußes zu analysieren. In dieser Studie wurden die Angiosome der A. dorsalis pedis, A. plantaris medialis, A. plantaris lateralis und der A. fibularis analysiert.

In der Autoview-Analyse kann zwischen zwei unterschiedlichen Modi gewählt werden. Zum einen der Brightest Stats Modus, zum anderen der Background Stats Modus. Der Brightest Stats Modus dient der Analyse der hellsten Pixel und wird anhand des Durchschnittswertes der hellsten Areale berechnet. Beim Background Stats Modus werden die höchsten Grauwerte (10%) der Sequenz herausgerechnet und es wird ein Durchschnitt der Fluoreszenzintensität des Hintergrundgewebes berechnet.

Es folgt die Berechnung der Werte und deren Darstellung in Form einer Grafik, die die Fluoreszenzintensität im Zeitverlauf anzeigt. Die Steigung, die dem An- und Abfluten des Farbstoffs und dessen Geschwindigkeit darstellt, ist durch ein blaues, bzw. grünes Dreieck dargestellt. Zu jeder Grafik wurde die Gesamtänderung der Intensität des ICG durch den „Ingress“ ($I_{\max}-I_{\min}$), die Anreicherung, und den „Egress“ ($I_{\max}-I_{\text{end}}$), das Abfluten, angegeben sowie die Änderungsgeschwindigkeit der Fluoreszenz durch die „Ingressrate“ ($\Delta I/\Delta t$) und die „Egressrate“ ($\Delta E/\Delta t$). Diese Berechnung erfolgt sowohl für die Brightest und Background Stats als auch für die Bereichsanalyse.

Für die Auswertung dieser Studie wurde der Fokus auf den Ingress und die Ingressrate in den Brightest und Background Stats sowie punktuell in den Bereichen der Angiosomen gelegt und als Parameter herangezogen.

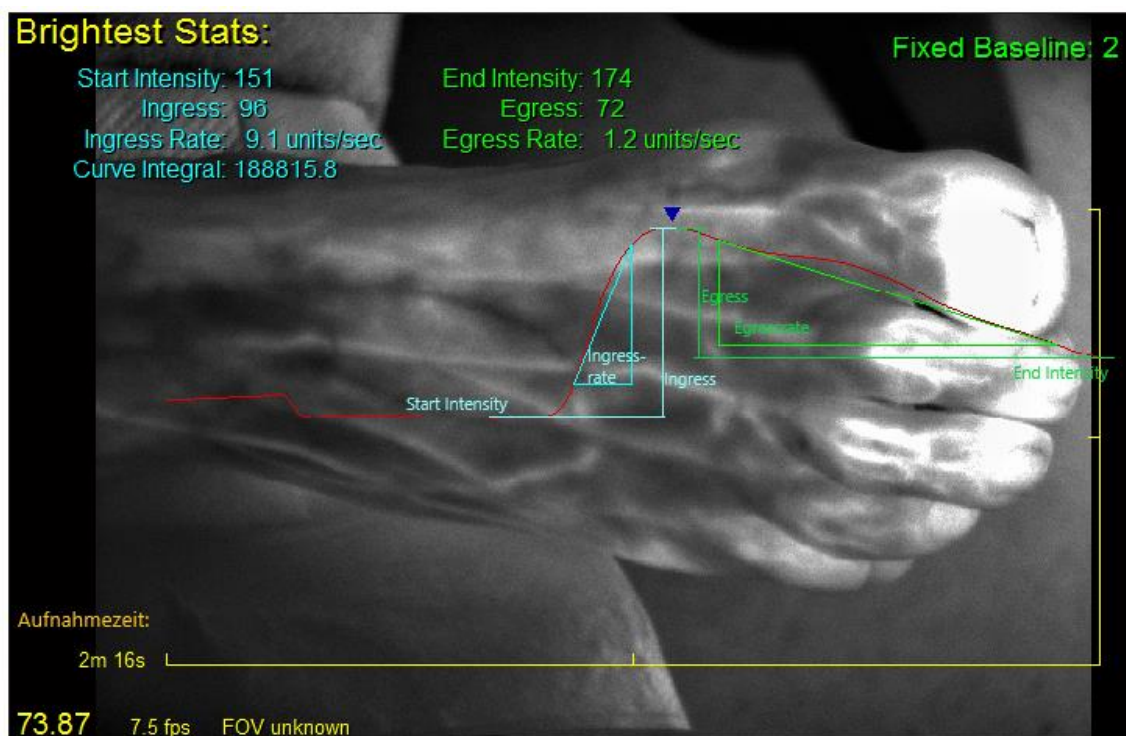


Abbildung 1: Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün, quantitative Analyse mithilfe des SPY-Q Analysis Toolkit®.

5.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 25® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Zur deskriptiven Statistik wurde bei parametrischen Daten Mittelwert und Standardabweichung, bei nicht-parametrischen Daten Median sowie Maximal- und Minimalwerte (Range) angegeben. Zur Darstellung der Veränderungen der Mikrozirkulation und weiterer Parameter prä- und postoperativ sowie bei der Nachkontrolle wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Zentrale Tendenzen unabhängiger Gruppen wurden durch den Mann-Whitney-U-Test verglichen. Als Signifikanzniveau wurde für alle Analysen $p < 0,05$ festgelegt.

6 Ergebnisse

6.1 Beschreibung des Patientenguts und des Studienablaufes

Für die statistische Auswertung wurden die Daten von insgesamt 18 Patienten verwendet (3 weiblich, 15 männlich). Das Durchschnittsalter betrug 71.5 Jahre mit einem Maximum von 87 und Minimum von 52 Jahren. Klassifiziert wurde die pAVK nach der Fontaine-Klassifikation, die Patienten befanden sich in Stadium 2 – 4 (Stadium 2: 2 Patienten, Stadium 3: 5 Patienten, Stadium 4: 11 Patienten). Bei allen 18 Patienten wurde eine Bypass-Operation durchgeführt, wobei bei 15 Patienten die körpereigene Vena saphena magna und bei 3 Patienten Kunststoffbypässe aus Propaten® verwendet wurden. Das Verhältnis von direkter zu indirekter Revaskularisation war 10:8.

Tabelle 6: Patientencharakteristika und Prozedur.

Alter in Jahren, Mittelwert (Min-Max)	71,5 (52 – 87)
Geschlecht, w:m (%)	3:15 (16,7:83,3)
Fontaine-Stadium, No. (%)	
- Stadium II	2 (11,1%)
- Stadium III	5 (27,8%)
- Stadium IV	11 (61,1%)
Bypassmaterial, No. (%)	
- Vena saphena magna	15 (83,3%)
- Propaten®	3 (16,7%)
Verhältnis direkte/ indirekte Revaskularisation, DR:IR (%)	10:8 (55,6:44,4)

Die Zeit zwischen Operation und Nachkontrolle betrug im Mittel 17.5 Monate (*SD*: 7.8 Monate), wobei bei der Nachkontrolle noch 16 von 18 Bypässen offen waren. Zum Zeitpunkt der Operation waren bei 11 von 18 Patienten offene Wunden an den unteren Extremitäten vorhanden. Diese heilten im Mittel nach 13.1 Monaten ab (*SD*: 12.23). Die Gehstrecke war zum Zeitpunkt der Nachkontrolle signifikant weiter (*Median* = 500 m, *Range*: 20 m - 10 km) als vor der Bypass-Operation (*Median* = 500 m, *Range*: 20m - 2 km; asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -3.172$, $p = .002$). Der Vergleich der Mittelwerte zeigte eine Steigerung von 494 m präoperativ auf 2,5 km bei der Nachkontrolle.

Tabelle 7: Follow-up-Zeit, erhobene Daten zum Wundstatus, zur Mobilität (Gehstrecke).

Zeit zwischen Operation und Nachkontrolle, Mittelwert (SD)	17,5 Monate (\pm 7,8)
Wundstatus	
- Patienten mit offenen Wunden präoperativ, No. (%)	11 (61,1%)
- Zeit bis zur Abheilung, Mittelwert (SD)	13,1 Monate (\pm 12,23)
Gehstrecke in Metern, Mittelwert	
- Präoperativ	494 m
- Bei Nachkontrolle	2500 m

6.2 Beschreibung der Makrozirkulation und des Amputationsrisikos

Der Knöchel-Arm-Index (ABI) zeigte im Vergleich von präoperativ (*Median* = 0.56, *Range*: 0.2 – 0.83) zu postoperativ (*Median* = 1.0, *Range*: 0.72 – 1.3; asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -3.517$, $p = <.001$) signifikant höhere Werte. Der Vergleich zwischen den postoperativen Werten (*Median* = 1.0, *Range*: 0.72 – 1.3) und den Werten bei Nachkontrolle (*Median* = 0.96, *Range*: 0.57 – 1.14) zeigten jedoch keine signifikanten Veränderungen (asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -.764$, $p = .445$). Falsch hohe Werte aufgrund einer Mediasklerose ($ABI > 1,3$) wurden nicht in die Berechnung miteinbezogen ($n = 5$). Die Amputationsrisiken, welche mithilfe des Wifi-Scores ermittelt wurden, zeigten bei der Nachkontrolle (*Median* = 1/very low) signifikante Verbesserungen im Vergleich zu den Resultaten vor der Operation (*Median* = 2/low; asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -2.701$, $p = .007$).

Tabelle 8: Vergleich ABI und Amputationsrisiko nach WifI-Score.

	Präoperativ <i>Median</i> <i>(Range)</i>	Postoperativ <i>Median</i> <i>(Range)</i>	Nachkontrolle <i>Median</i> <i>(Range)</i>	<i>p</i> -Wert Vergleich prä-post	<i>p</i> -Wert Vergleich post-NK
ABI	0.56 (0.2 – 0.83)	1.0 (0.72 – 1.3)	0.96 (0.57 – 1.14)	<0.001	0.445
1-Jahres-Amputationsrisiko (nach WifI-Score)					
<u>Präoperativ, No. (%)</u>					
-	Very low		5 (27.8%)		
-	Low		5 (27.8%)		
-	Moderate		3 (16.7%)		
-	High		3 (16.7%)		
<u>Nachkontrolle, No. (%)</u>					
-	Very low		14 (77.8%)		
-	Low		1 (5.6%)		

6.3 Auswertung der Ergebnisse der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie

Mithilfe der Fluoreszenzangiographie wurde die Mikrozirkulation prä-, postoperativ, sowie im Rahmen einer Nachkontrolle gemessen. Betrachtet wurde einerseits der komplette plantare sowie dorsale Bereich des Fußes, andererseits bestimmte Bereiche entsprechend der Angiosome. Hier wurde der Versorgungsbereich der Arteria plantaris lateralis (APL), Arteria plantaris medialis (APM), Arteria tibialis anterior (ATA) und der Arteria fibularis (AP) gemessen und ausgewertet. Die gezielte Auswertung dieser Regionen fand mit den Daten statt, die im Brightest-Modus erhoben wurden. Bei der Betrachtung des gesamten plantaren und dorsalen Bereichs hingegen wurden zwei verschiedene Modi ausgewertet. Sowohl im Brightest-Modus als auch im Background-Modus wurde die Mikrozirkulation gemessen. Zur Darstellung der Komplett-Durchblutung (Overall) des Fußes wurden die plantaren und dorsalen Messdaten zusammengefasst, ausgewertet und verglichen. Ausgewertet wurden Ingress und Ingressrate (siehe Material und Methoden) zu drei verschiedenen Zeitpunkten (präoperativ, postoperativ, bei der Nachkontrolle).

6.3.1 Analyse und Vergleich der dorsalen und plantaren Daten sowie des gesamten Fußes

Neben den Angiosomen wurde auch der gesamte plantare und dorsale Fußbereich im Brightest- und Background-Modus gemessen und analysiert. Weiter wurden die plantaren und dorsalen Messdaten zusammengefasst, um die Mikrozirkulation des Fußes als Gesamtbild analysieren zu können. Beim Vergleich der Mediane der dorsalen Parameter zeigte sich von prä- zu postoperativ eine Verbesserung der Mikrozirkulation (IN prä.: 107.00; IN post.: 120.50), diese ergab allerdings keine statistische Signifikanz ($p = 0.394$). Beim Vergleich von postoperativen Werten und denen der Nachkontrolle zeigte die Messung eine nicht statistisch signifikante (IN post-NK: $p = 0.115$) Verschlechterung der Durchblutungsparameter (IN Nachkontrolle: 81.50). Auch der Vergleich der plantaren Messergebnisse zeigte keine signifikanten Veränderungen (IN prä-post: $p = 0.868$; IN post-NK: $p = 0.065$). Bei genauerer Betrachtung der Mediane ist plantar eine Verschlechterung im Vergleich von prä- zu postoperativ zu sehen. Bei der Nachkontrolle zeigte sich jedoch eine Verbesserung, verglichen mit prä- und postoperativen Werten. Bei Betrachtung des Parameters Ingressrate konnten ähnliche Tendenzen festgestellt werden, statistisch signifikante Veränderungen konnten aber auch hier nicht nachgewiesen werden.

Die Analyse des gesamten Fußes (Overall) im Brightest-Modus zeigte von präoperativ zu postoperativ nur eine leichte Verbesserung des Parameters ‚Ingress‘ (prä: 112.50; post: 113.00), jedoch konnte bei der Nachkontrolle ein Anstieg des medianen Ingresses auf 124.50 festgestellt werden. Signifikante Veränderungen gab es bei Betrachtung des gesamten Fußes aber nicht (prä-post: $P = 0.435$; post-NK: $p = 0.943$). Insgesamt bei 6 der 18 Patienten (33,3%) war der Ingress postoperativ schlechter als vor der Operation, trotz technisch erfolgreicher Revaskularisierung.

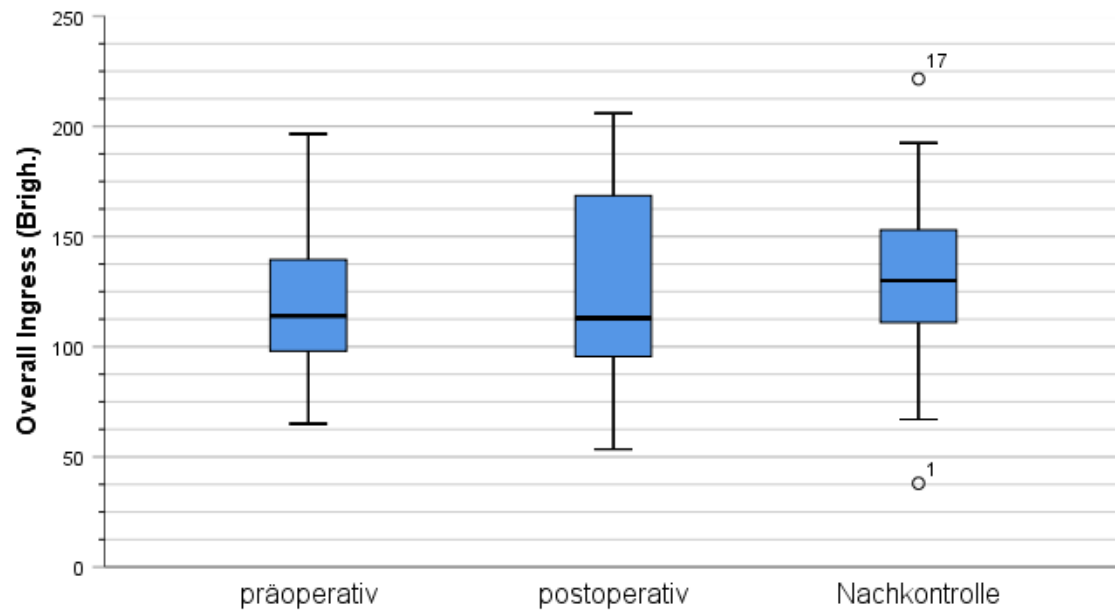


Abbildung 2: Vergleich des Parameters ‚Ingress‘ des gesamten Fußes prä-, postoperativ und bei der Nachkontrolle.

Im Background-Modus konnte bei der Betrachtung des gesamten Fußes im Verlauf eine Verschlechterung der Parameter festgestellt werden. Diese Verschlechterung war beim Vergleich der prä- und postoperativen Mediane marginal und nicht signifikant. Beim Vergleich der postoperativen Werte mit denen der Nachkontrolle zeigte sich jedoch eine deutliche und statistisch signifikante Abnahme des Ingresses (postoperativ: 51.00, Nachkontrolle: 26.50; asymptotischer Wilcoxon-Test: $p = 0.029$).

Tabelle 9: Vergleich der Mikrozirkulations-Parameter Dorsal, Plantar und Overall (prä-, postoperativ und bei Nachkontrolle).

	Para- meter	Median präoperativ (Range)	Median postoperativ (Range)	Median Nachkontrolle (Range)
Dorsal	IN	107.00 (24.00-192.00)	120.50 (44.00-232.00)	81.50 (28.00-211.00)
	InR	4.40 (0.30-16.30)	7.25 (0.80-24.60)	4.85 (0.40-29.30)
Plantar	IN	136.00 (34.00-221.00)	113.00 (50.00-235.00)	171.50 (48.00-232.00)
	InR	12.50 (1.50-34.10)	8.00 (1.40-35.70)	14.10 (0.60-45.50)
Overall	IN	112.50 (65.00-196.50)	113.00 (53.50-206.00)	124.50 (38.00-221.50)
Brigh.	InR	8.65 (1.25-25.20)	7.30 (1.35-24.55)	9.98 (0.50-37.40)
Overall	IN	52.00 (21.00-104.50)	51.00 (18.50-114.50)	26.50 (10.50-87.50)
Back.	InR	1.80 (0.40-5.65)	1.70 (0.35-9.25)	1.30 (0.15-11.65)

IN = Ingress; InR = Ingressrate; Overall Brigh. = Brightest Stats kompletter Fuß; Overall Back. = Background Stats kompletter Fuß

Tabelle 10: Signifikanztestung durch den Wilcoxon-Test.

	Para- meter	p-Wert (z-Wert) Vergleich präoperativ - postoperativ	p-Wert (z-Wert) Vergleich postoperativ - Nachkontrolle
Dorsal	IN	0.394 (-.852)	0.115 (-1.578)
	InR	0.140 (-1.477)	0.394 (-.852)
Plantar	IN	0.868 (-.166)	0.065 (-1.847)
	InR	0.943 (-.071)	0.287 (-1.065)
Overall	IN	0.435 (-.781)	0.943 (-.071)
Brigh.	InR	0.619 (-.497)	0.758 (-.308)
Overall	IN	0.485 (-.698)	0.029 (-2.178)
Back.	InR	0.227 (-1.207)	0.142 (-1.468)

IN = Ingress; InR = Ingressrate; Overall Brigh. = Brightest Stats kompletter Fuß; Overall Back. = Background Stats kompletter Fuß

6.3.2 Analyse der angiosomen-bezogenen Ergebnisse

Durch die gezielte Messung der Angiosome wurde die Mikrozirkulation im Versorgungsbereich vier verschiedener Arterien des Fußes und deren Veränderung analysiert. Der Vergleich von Ingress und Ingressrate vor und nach der Operation ergab bei genauerer Betrachtung der Medianwerte teilweise eine Verschlechterung (APL, AP), teilweise eine Verbesserung (APM) der Parameter. Die Testung durch den asymptotischen Wilcoxon-Test ergab jedoch keinerlei statistisch signifikante Veränderung der Mikrozirkulation. Beim Vergleich von postoperativen Werten mit den Werten der Nachkontrolle verschlechterten sich die Parameter Ingress und Ingressrate im Mittel in allen Angiosomen. Eine signifikante Verschlechterung (IN: $p = 0.008$; InR: $p = 0.019$) konnte jedoch nur im Bereich der Arteria plantaris medialis gezeigt werden, die Analyse der anderen Angiosome zeigte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 11: Vergleich der Mikrozirkulations-Parameter der Angiosome im Brightest-Modus (prä-, postoperativ und bei Nachkontrolle).

	Para- meter	Median präoperativ (Range)	Median postoperativ (Range)	Median Nachkontrolle (Range)
APL	IN	133.00 (43.00-199.00)	110.00 (9.00-194.00)	70.50 (21.00-161.00)
	InR	9.40 (0.80-22.00)	5.80 (0.30-25.00)	3.85 (0.40-14.60)
APM	IN	102.00 (34.00-182.00)	118.50 (19.00-210.00)	25.50 (11.00-100.00)
	InR	4.60 (0.70-12.40)	6.35 (0.30-41.40)	0.95 (0.20-8.50)
AP	IN	49.50 (17.00-115.00)	42.00 (4.00-135.00)	23.50 (9.00-90.00)
	InR	1.20 (0.20-8.30)	0.95 (0.20-7.90)	0.50 (0.10-11.90)
ATA	IN	90.00 (29.00-155.00)	81.50 (7.00-238.00)	49.00 (30.00-172.00)
	InR	1.70 (0.30-11.60)	2.70 (0.20-26.20)	1.05 (0.30-24.50)
IN = Ingress; InR = Ingressrate; APL = Arteria plantaris lateralis; APM = Arteria plantaris medialis; AP = Arteria peronea; ATA = Arteria tibialis anterior				

Tabelle 12: Signifikanztestung durch den Wilcoxon-Test.

Para- meter	p-Wert (z-Wert) Vergleich präoperativ - postoperativ	p-Wert (z-Wert) Vergleich postoperativ - Nachkontrolle
APL IN	0.530 (-.628)	0.167 (-1.381)
InR	0.778 (-.282)	0.346 (-.942)
APM IN	0.470 (-.722)	0.008 (-2.637)
InR	0.300 (-1.036)	0.019 (-2.355)
AP IN	0.701 (-.384)	0.133 (-1.501)
InR	0.944 (-.070)	0.214 (-1.242)
ATA IN	0.514 (-.653)	0.109 (-1.603)
InR	0.198 (-1.287)	0.501 (-.672)
IN = Ingress; InR = Ingressrate; APL = Arteria plantaris lateralis; APM = Arteria plantaris medialis; AP = Arteria peronea; ATA = Arteria tibialis anterior		

7 Diskussion

7.1 Diskussion der Messmethodik

7.1.1 Stellenwert der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie wurde schon 1977 von Fitzgerald et al. als neue Option zur Messung der Durchblutung erforscht. In einer doppelblinden Studie, in die 2100 Patienten eingeschlossen wurden, haben Fitzgerald et al. die Fluoreszenzangiographie mit der dopplersonographischen Durchblutungsmessung verglichen. Es wurde Fluorescein verwendet und der Fokus lag auf der Beurteilung der Lebensfähigkeit peripherer Gewebeareale. Überzeugt hat die Technik wegen möglicher Komplikationen jedoch nicht und es wurde empfohlen, sorgfältig die Risiken abzuwägen und, wenn möglich, primär sonographisch vorzugehen [22]. Zwanzig Jahre später wurde die Darstellung der regionalen Mikroperfusion mit Fluorescein von Lund et al. hingegen als vielversprechende Technik beschrieben. Vor allem in der Forschung und als Entscheidungshilfe im klinischen Alltag wurde großes Potential in der Fluoreszenzangiographie gesehen [41]. Die Risiken der Messungen wurden nicht mehr erwähnt, im Gegenteil wurden immer mehr die Stärken und Vorteile der Fluoreszenzangiographie betont.

Der Einsatz von Indocyaningrün in der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie wurde 2010 von Kang et al. in gleich zwei Studien evaluiert. Der Fokus hinsichtlich der Messtechnik lag hier in der Beurteilung der funktionalen Gewebepfusion. Die Fluoreszenzangiographie wurde bei Gesunden als auch bei Patienten mit pAVK durchgeführt und die Ergebnisse verglichen. Die gemessenen Werte der pAVK-Gruppe erreichten nur 25 – 50% der Werte der Kontrollgruppe und die Fluoreszenzangiographie stellte sich somit als sensitiv genug heraus, eine pAVK zu diagnostizieren [32]. Die zweite Studie ergab zusätzlich Hinweise auf die Überlegenheit der Fluoreszenzangiographie bei der Diagnosestellung im Vergleich mit der Messung des Knöchel-Arm-Indexes. Gerade bei der Diagnose der milden Stadien der pAVK konnte die klinische Effizienz bewiesen werden. In diesen Stadien waren die Durchblutungsparameter der Fluoreszenzangiographie schon signifikant erniedrigt, der Knöchel-Arm Index jedoch noch im Normbereich [33]. Allerdings ist zu erwähnen, dass in dieser Studie nur 19 pAVK-Patienten eingeschlossen wurden und somit definitiv weitere Studien nötig wären, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

Braun et al. publizierten 2013 eine Studie mit 31 Patienten mit dem Ziel, quantitative und reproduzierbare Endpunkte zu ermitteln. Durch das Vorhandensein vieler verschiedener Parameter und auch verschiedener Geräte zur Darstellung der Mikrozirkulation mit ICG stellt sich die Frage, welche Parameter wirklich mit dem Blutfluss korrelieren. Braun et al. forderten, dass solide und vergleichbare Kriterien gefunden werden müssten. Weiteres Ziel dieser Studie war es, einen Cut-off-Wert zu finden, der eine Aussage über die Wundheilung erlaubt. Allerdings war die Follow-Up Zeit zu kurz, viele Wunden noch nicht verheilt und somit keine Aussage darüber möglich [14]. Die Frage nach quantitativen Parametern stellten sich auch Igari et al. 2013. Weiter folgerte er, es müsste ein standardisiertes Protokoll entwickelt werden, um vergleichbare und verlässliche Daten zu gewinnen [30].

Braun et al. beschäftigten sich weiter mit der Suche nach soliden Kriterien und veröffentlichten dazu 2014 eine Studie mit 48 pAVK-Patienten [13]. Ein Großteil der Patienten litt an Diabetes mellitus, was im Hinblick auf die hier häufig auftretende Mediasklerose und somit ausgeschlossene ABI-Bestimmung sinnvoll und klinisch relevant ist. Braun et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine Grad-3-Ischämie nach WIfI-Score, einem Ingress $\leq 27,3$ Units und einer Ingressrate $\leq 1,1$ Units/s entspricht. Korrelieren sollen diese Werte auch mit einem Knöchel-Arm-Index kleiner 0,4 [13]. Diese Studie war somit die erste, die im Ansatz versuchte, die bekannten Klassifikationen mit Parametern der Fluoreszenzangiographie zu verknüpfen. Damit ist sie jedoch nach heutigem Literaturstand auch die einzige. Weitere Studien bewiesen immer wieder das vielversprechende Potential und zeigten signifikante Ergebnisse, doch keine weitere legte sich auf bestimmte Grenzwerte fest [16, 53, 57, 60, 65].

2016 wurde von Colvard et al. die bis dahin größte prospektive Studie mit 93 Patienten zur Fluoreszenzangiographie bei pAVK veröffentlicht [16]. Bestätigt werden konnte wieder das Potential der Technik, doch weiter blieben viele Fragen ungeklärt. So wurden die Messdaten nur prä- und postoperativ erhoben und machten somit die Suche nach Grenzwerten, mit denen eine Vorhersage über die Wundheilung getroffen werden könnte, unmöglich.

In einem systematischen Literaturreview, welches 2019 von van den Hoven et al. im Journal of Vascular Surgery publiziert wurde, wurden 23 Artikel ausgewertet, welche insgesamt 18 verschiedene Parameter zur Evaluation der Mikrozirkulation analysierten. Die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie wurde für die Diagnose, als Qualitätskontrolle

nach Revaskularisation, als Entscheidungshilfe bei Amputationen und zur Visualisierung der Mikrozirkulation eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten im Hinblick auf die Diagnosestellung der pAVK eine Sensitivität von 67 – 100% und eine Spezifität von 72 – 100%. Signifikante Verbesserungen der Mikrozirkulation nach Revaskularisation wurde in allen untersuchten Parametern gefunden [65].

7.1.2 Einflussfaktoren und Fehlerquellen

Die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie ist eine Messmethode, die ohne große Invasivität schnell qualitative und quantitative visuelle Informationen liefert. Jedoch ist es für die Erhebung vergleichbarer Daten wichtig, reproduzierbare Bedingungen zu schaffen. Raumtemperatur und Lichtverhältnisse müssen berücksichtigt und gegebenenfalls optimiert werden. Die Patienten sollten vor der Messung mindestens 10 Minuten gelegen und einen Blutdruck im Normbereich haben (systolisch <140 mmHg, diastolisch <90 mmHg). Zwischen den Messungen sollte ein Intervall von mindestens 5 Minuten eingehalten werden, um die ausreichende Auswaschung des Farbstoffes zu gewährleisten. Außerdem sollte die Kamera im optimalen Abstand und möglichst parallel zum gemessenen Areal positioniert werden. Dies wird durch zwei Lichtpunkte, die sich bei optimaler Distanz vereinen, erleichtert.

Die Auswertung mit der SPY Q® Software lässt bei der Analyse der gesamten gemessenen Fläche keinen Spielraum. Allerdings muss bei der Analyse bestimmter Regionen (Region of interest, ROI) der Fokus manuell auf den gewünschten Bereich gelegt werden. So kann der Fokus in ein- und demselben Angiosom auf hellere oder dunklere Bereiche gelegt werden und die Ergebnisse können deutlich variieren. Um die Reliabilität zu gewährleisten, müsste vor Beginn der Studie festgelegt werden, an welchen Punkten genau die Angiosome gemessen werden.

Um die Erhebung valider Daten für die klinische Studie zu vereinfachen, sollte zuvor ein Protokoll verfasst werden, in dem alle Schritte der Messung und der Auswertung mit der SPY Q® Software festgelegt werden. Im besten Fall sollten die Details im Vorfeld auch mündlich mit allen potenziellen Untersuchern kommuniziert und besprochen werden, und gegebenenfalls Unklarheiten geklärt werden. Außerdem müssen alle potenziellen Untersucher in das Gerät eingewiesen werden und die Ausführung der Messung beherrschen. Nur so kann die Erhebung valider, reliabler und objektiver Daten gewährleistet werden.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

7.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser prospektiven klinischen Studie bestand initial aus 48 Patienten, die sich zur Behandlung einer pAVK in der gefäßchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Erlangen befanden. Prä- und postoperative Daten konnten von allen Patienten erhoben werden, zur Nachkontrolle sind nur 18 Patienten (37,5%) erschienen. Über den Ablauf der Studie und auch die Nachkontrolle wurden die Patienten im Vorfeld informiert, die Einladung zur Nachkontrolle erfolgte telefonisch. Es wurde versucht, die Patienten über ihre private Nummer zu erreichen, falls dies nicht möglich war, wurde der Hausarzt kontaktiert. Die Gründe für das Ablehnen der Nachkontrolle waren verschieden. Ein Patient berichtete, er habe den Farbstoff nicht gut vertragen, in zwei Fällen musste das Bein amputiert werden und 8 Patienten verstarben bis zum Zeitpunkt der Nachkontrolle. Vier Patienten verneinten wegen des aktuell zu schlechten Allgemeinzustandes, zwei Patienten wegen der zu langen Anreise und 13 Patienten lehnten die Nachkontrolle ohne die Angabe von Gründen ab.

Die Schwierigkeiten, die bei Einbestellen zu Nachkontrolle auftraten, ließen sich vor allem durch die Charakteristika des gefäßchirurgischen Patienten erklären. Patienten in der Gefäßchirurgie sind meist multimorbide, leiden oft an Diabetes mellitus und einer KHK. Häufig sind sie von kardialen und zerebralen Ereignissen betroffen [17, 38]. In Patienten mit CLI findet sich eine sehr hohe ein-, fünf- und 10-Jahres-Mortalität. Die BASIL-Studie konnte zeigen, dass das amputationsfreie Überleben bei Patienten mit CLI nach einem Jahr 70% und nach 3 Jahren 55% beträgt, die 1-Jahres-Mortalität lag bei circa 20% [3].

Vor diesem Hintergrund kamen die hier angetroffenen Schwierigkeiten nicht unerwartet. Des Weiteren sind Patienten in späten Stadien der pAVK in ihrer Mobilität und Selbstständigkeit oft eingeschränkt und somit auf Angehörige angewiesen, um in die Klinik zu gelangen. Hinzu kommt das große Einzugsgebiet der Universitätsklinik, welches oft weite Wege und somit großen organisatorischen Aufwand nach sich zieht.

7.2.2 Diskussion der erhobenen Parameter der Mikrozirkulation

Im Gegensatz zu früheren Studien über die Fluoreszenzangiographie zur Evaluierung der Mikrozirkulation vor und nach Revaskularisation, konnte in dieser Studie keine signifikante Verbesserung der Durchblutung gezeigt werden. Trotz erfolgreicher Revaskularisation und signifikanter Steigerung des Knöchel-Arm-Indexes, konnte bei sechs Patienten nach der Revaskularisation weder eine Zunahme des Ingresses noch der Ingressrate beobachtet werden. Dieses Phänomen wurde jedoch schon in anderen Studien gesehen und beschrieben. So zeigte sich in einer Studie mit 101 Patienten von Settembre et al. trotz im Schnitt signifikanter Verbesserung der Mikrozirkulation, bei sechs Patienten (8,8%) nach technisch erfolgreicher Revaskularisation eine Verschlechterung der mit dem SPY Elite® Verfahren erhobenen Mikrozirkulationsparameter. Die Studie zeigte somit, dass mithilfe der Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie zuverlässige Informationen über die Mikrozirkulation gewonnen werden können. Allerdings muss auch die Möglichkeit eines Versagens der Messtechnik in Betracht gezogen werden, falls es trotz klinisch offensichtlich erfolgreicher Revaskularisation nicht zu einer Verbesserung der Parameter Ingress und Ingressrate kommt [60].

Auch Mironov et al. kamen im Frühjahr 2019 in einer prospektiven Studie mit 34 Patienten zur Evaluation der Fluoreszenzangiographie mit ICG zu unerwarteten Ergebnissen. Im Rahmen einer endovaskulären Revaskularisation wurde prä- und postoperativ die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün sowie eine ABI-Messung durchgeführt. Entgegen der Erwartungen konnte nach erfolgreicher Angioplastie initial bei 39% ein Rückgang der Ingressrate und bei 57% ein Rückgang des Ingresses beobachtet werden. Mironov et al. schlussfolgerten, dass die unmittelbar nach der Revaskularisation erhobenen Mikrozirkulationsparameter eventuell nicht immer mit dem angiographischen und klinischen Outcome korrelieren. Als Erklärung hierfür zogen sie die Entstehung von Mikroemboli und Vasospasmen in Betracht [45]. Die Hypothese stützt sich auf die Entdeckung, dass sich die Polymerbeschichtung endovaskulär eingesetzter Instrumente lösen, und Mikroembolien verursachen kann [15]. Dieses Risiko war für die ihnen hier vorliegende Studie jedoch irrelevant, da alle Revaskularisationen offen chirurgisch durchgeführt wurden und die postoperative Verschlechterung somit nicht durch von Polymerbeschichtungen ausgelöste Mikroembolien erklärt werden kann.

Eine Verbesserungsmöglichkeit und gleichzeitig Steigerung der statistischen Power der vorliegenden Studie wäre eine Vergrößerung der Fallzahl. Die hier sehr kleine Fallzahl

(18 Patienten) ist vor allem durch die beschriebenen Schwierigkeiten bedingt, die das gefäßchirurgische Patientenklientel mit sich bringt. So sind prä- und postoperative Messdaten meist unkompliziert zu gewinnen, Follow-Up-Daten, je nach Zeitpunkt der Nachkontrolle, jedoch wesentlich schwieriger zu erheben. Viele Studien der letzten 10 Jahre beschränkten sich daher nur auf die periinterventionelle Datenerhebung [16, 32, 33, 53, 60]. In diesen Studien konnte eine Verbesserung der Mikrozirkulationsparameter nachgewiesen werden, jedoch war keine Aussage über ihre Korrelation mit dem klinischen Outcome möglich. Selbst in Studien, bei denen die Patienten auch über einen bestimmten Zeitraum nach der Intervention beobachtet wurden, war die Follow-Up Zeit oft zu kurz, um Aussagen über das Outcome zu treffen. So reichte die Zeit bei der Studie von Braun et al. zum Beispiel nicht aus, um die Wunden bis zur Abheilung zu beobachten. Ein Cut-off Wert für die Wundheilung konnte nicht gefunden werden [14]. Auch in der vorliegenden Studie war die Ermittlung eines Cut-off Wertes für die Wundheilung nicht möglich. Die Gründe hierfür lagen, im Gegensatz zu anderen Studien, jedoch nicht in der zu kurzen Follow-Up Zeit, sondern in der zu geringen Fallzahl.

Was im Vergleich postoperativer Werte und der Messdaten der Nachkontrolle allerdings festgestellt werden konnte, war zum Teil eine Verschlechterung der Durchblutungsparameter. Diese Verschlechterung war vor allem bei Betrachtung der Angiosome auffällig und teils statistisch signifikant. Erklären lassen sich diese Ergebnisse durch den progressiven Charakter der Krankheit. Die Revaskularisation stellt nur eine symptomatische Therapie dar und kann den fortschreitenden Verlauf nicht stoppen. Da die Nachkontrolle bei über 50% der Patienten nach mehr als eineinhalb Jahren durchgeführt wurde, ist eine Verschlechterung der Parameter nicht unwahrscheinlich.

Ein weiteres Kriterium, welches zu einer geringeren Fallzahl im Vergleich mit ähnlichen Studien [14, 16] geführt hat, war der Ausschluss endovaskulärer Prozeduren. In die vorliegende Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die Revaskularisierung mithilfe einer cruralen Bypassoperation durchgeführt wurde. In der Studie von Colvard et al. hingegen (93 Teilnehmer) erfolgte bei 92% der Patienten die endovaskuläre Revaskularisierung [16]. Auch andere vergleichbare Studien fokussierten sich nicht auf offen chirurgische Interventionen, sondern schlossen auch Patienten ein, bei denen endovaskulär interveniert wurde [13, 14, 30, 60]. In diesem Hinblick stellt sich die Frage, ob für eine statistisch größere Aussagekraft der Aspekt der Unterscheidung

von endovaskulär oder offen interventionell primär zurückstellt werden sollte, um den Fokus eher auf die Etablierung von Grenzwerten und die Standardisierung zu legen.

7.2.3 Limitationen

Limitiert wurde die vorliegende Studie vor allem durch die kleine Fallzahl und dadurch leider geringe statistische Aussagekraft.

Die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie an sich ist in ihrer Aussage limitiert auf eine Gewebetiefe von maximal 5 bis 7 mm. So ist nur die Beurteilung der Mikrozirkulation der Haut möglich. Alles tiefer Gelegene, wie zum Beispiel die Muskulatur, kann mit der Fluoreszenzangiographie nicht beurteilt werden. Auch mangelt es noch an Grenzwerten, mithilfe derer eine prädiktive Aussage über die Wundheilung und das klinische Outcome getroffen werden kann. Um solche Werte festzulegen, bräuchte es noch weitere und vor allem größere Studien. Standardisierte Protokolle müssten entwickelt werden, um die gewonnenen Daten mit den Ergebnissen anderer Zentren und auch international vergleichen zu können.

Bezüglich der gesundheitlichen Voraussetzungen ergeben sich aufgrund der geringen Invasivität - lediglich ein intravenöser Zugang ist nötig - kaum Limitationen. Durch den Abbau von Indocyaningrün in der Leber ist die Messung bei Nierenfunktionseinschränkungen nicht problematisch. Lediglich eine Allergie auf Kontrastmittel oder Iod muss ausgeschlossen werden. Nebenwirkungen sind sehr selten (1:42.000) und auch anaphylaktische Reaktionen treten kaum auf [10, 29].

8 Schlussfolgerung

Die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie mit Indocyaningrün ist eine schnelle und leicht reproduzierbare Messmethode zur qualitativen und quantitativen Darstellung der Mikrozirkulation. Sie erlaubt sowohl die Visualisierung der Mikrozirkulation in Echtzeit als auch die Speicherung und Analyse der Daten zu einem späteren Zeitpunkt. Dadurch kann die Technik schon intraoperativ als Entscheidungshilfe dienen, zum Beispiel bei der Beurteilung der Perfusion von Gewebe. Doch auch zur Diagnosestellung und als Mittel zur Klassifikation der kritischen Extremitätenischämie hat die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie großes Potential. Van den Hoven et al. berichteten in einem systematischen Literaturreview von einer Sensitivität von 67 – 100% und Spezifität von 72 – 100% für die Diagnose der pAVK [65]. Vor allem in Hinblick auf Diabetes-Patienten, bei denen die ABI-Bestimmung aufgrund einer Mediasklerose oft nicht möglich ist, zeigt sich der große Stellenwert alternativer und gleichwertiger Methoden.

Um jedoch sowohl Vorhersagen über Wundheilung und das klinische Outcome zu treffen als auch Grenzwerte zu finden, die mit bestehenden Klassifikationen korrelieren, ist noch weitere klinische Forschung nötig. Außerdem sollte die Beobachtung, dass in manchen Fällen trotz erfolgreicher Revaskularisation keine Verbesserung der Mikroperfusionsparameter zu sehen ist, genauer beleuchtet und kontrolliert werden. Unerlässlich ist deswegen auch die weitere Standardisierung, um die Nahinfrarot-Fluoreszenzangiographie objektiv, valide und verlässlich zu machen. Nur so kann die Messmethode besser in den klinischen Alltag integriert werden und von jedem Untersucher zuverlässig durchgeführt werden.

9 Literaturverzeichnis

1. **Elite System SPY: Kit instructions for use** [URL: <https://de.slideshare.net/chlick420/013-50001001-spyeliteoperatorsmanualreve> (Stand: 02.03.2020)].
2. **NOVADAQ - SPY Fluorescence Imaging: A bibliography of published clinical data, abstracts, and commentary (May 2017)**. 2017.
3. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G *et al*: **Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial**. *Lancet (London, England)* 2005, **366**(9501):1925-1934.
4. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Patila T, Spillmann T, Tuchin VV, Venermo M, Valisuo P: **A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery**. *International journal of biomedical imaging* 2012, **2012**:940585.
5. Albers M, Battistella VM, Romiti M, Rodrigues AA, Pereira CA: **Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries**. *J Vasc Surg* 2003, **37**(6):1263-1269.
6. Ambler GK, Twine CP: **Graft type for femoro-popliteal bypass surgery**. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018, **2**:Cd001487.
7. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P: **Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization**. *Plastic and reconstructive surgery* 2006, **117**(7 Suppl):261s-293s.
8. Azuma R, Morimoto Y, Masumoto K, Nambu M, Takikawa M, Yanagibayashi S, Yamamoto N, Kikuchi M, Kiyosawa T: **Detection of skin perforators by indocyanine green fluorescence nearly infrared angiography**. *Plastic and reconstructive surgery* 2008, **122**(4):1062-1067.
9. Beckert S, Witte MB, Konigsrainer A, Coerper S: **The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers**. *Diabetes care* 2004, **27**(12):2863-2867.
10. Benya R, Quintana J, Brundage B: **Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature**. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1989, **17**(4):231-233.
11. Bjornsson OG, Murphy R, Chadwick VS: **Physiochemical studies of indocyanine green (ICG): absorbance/concentration relationship, pH tolerance and assay precision in various solvents**. *Experientia* 1982, **38**(12):1441-1442.
12. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Raab G, Ruckley CV: **Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial**. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2010, **14**(14):1-210, iii-iv.

13. Braun JD, Rajguru P, Armstrong D, Mills JL: **Indocyanine Green Angiographic Criteria Using Ingress and Ingress Rate to Detect SVS Lower Extremity Threatened Limb Classification (WIFI) Grade 3 Ischemia.** *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY* 2014.
14. Braun JD, Trinidad-Hernandez M, Perry D, Armstrong DG, Mills JL, Sr.: **Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia.** *J Vasc Surg* 2013, **57**(5):1213-1218.
15. Chopra AM, Mehta M, Bismuth J, Shapiro M, Fishbein MC, Bridges AG, Vinters HV: **Polymer coating embolism from intravascular medical devices - a clinical literature review.** *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2017, **30**:45-54.
16. Colvard B, Itoga NK, Hitchner E, Sun Q, Long B, Lee G, Chandra V, Zhou W: **SPY technology as an adjunctive measure for lower extremity perfusion.** *J Vasc Surg* 2016, **64**(1):195-201.
17. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH *et al*: **Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia.** *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2019.
18. Dayama A, Tsilimparis N, Kolakowski S, Matolo NM, Humphries MD: **Clinical outcomes of bypass-first versus endovascular-first strategy in patients with chronic limb-threatening ischemia due to infrageniculate arterial disease.** *J Vasc Surg* 2019, **69**(1):156-163.e151.
19. Desai ND, Miwa S, Kodama D, Koyama T, Cohen G, Pelletier MP, Cohen EA, Christakis GT, Goldman BS, Fremes SE: **A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006, **132**(3):585-594.
20. Dzurinko VL, Gurwood AS, Price JR: **Intravenous and indocyanine green angiography.** *Optometry (St Louis, Mo)* 2004, **75**(12):743-755.
21. Engel E, Schraml R, Maisch T, Kobuch K, Konig B, Szeimies RM, Hillenkamp J, Baumler W, Vasold R: **Light-induced decomposition of indocyanine green.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2008, **49**(5):1777-1783.
22. Fitzgerald DE, Carr J: **Peripheral arterial disease: assessment by arteriography and alternative noninvasive measurements.** *AJR American journal of roentgenology* 1977, **128**(3):385-388.
23. Flower RW: **Injection technique for indocyanine green and sodium fluorescein dye angiography of the eye.** *Investigative ophthalmology* 1973, **12**(12):881-895.
24. Gothgen I, Jacobsen E: **Transcutaneous oxygen tension measurement II. The influence of halothane and hypotension.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica Supplementum* 1978, **67**:71-75.
25. Gurtner GC, Jones GE, Neligan PC, Newman MI, Phillips BT, Sacks JM, Zenn MR: **Intraoperative laser angiography using the SPY system: review of the literature and recommendations for use.** *Annals of surgical innovation and research* 2013, **7**(1):1.

26. Henton JM, Simmons JM, Hettiaratchy S, Jain A: **Perfusion dynamics in lower limb reconstruction: Investigating postoperative recovery and training using combined white light photospectroscopy and laser Doppler (O2C((R)))**. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 2015, **68**(9):1286-1292.
27. Holm C, Mayr M, Hofter E, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W: **Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green**. *British journal of plastic surgery* 2002, **55**(8):635-644.
28. Holm C, Tegeler J, Mayr M, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W: **Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: a preliminary experience**. *Microsurgery* 2002, **22**(7):278-287.
29. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliafito CA: **Adverse reactions due to indocyanine green**. *Ophthalmology* 1994, **101**(3):529-533.
30. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Jibiki M, Inoue Y, Kawano T: **Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography**. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2013, **46**(4):460-465.
31. Jones GE, Garcia CA, Murray J, Elwood ET, Whitty LA: **Fluorescent Intraoperative Tissue Angiography for the Evaluation of the Viability of Pedicled TRAM Flaps**. *Plastic and reconstructive surgery* 2009, **124**(4S):53.
32. Kang Y, Lee J, Kwon K, Choi C: **Application of novel dynamic optical imaging for evaluation of peripheral tissue perfusion**. *International journal of cardiology* 2010, **145**(3):e99-101.
33. Kang Y, Lee J, Kwon K, Choi C: **Dynamic fluorescence imaging of indocyanine green for reliable and sensitive diagnosis of peripheral vascular insufficiency**. *Microvascular research* 2010, **80**(3):552-555.
34. Komorowska-Timek E, Gurtner GC: **Intraoperative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction**. *Plastic and reconstructive surgery* 2010, **125**(4):1065-1073.
35. Lamby P, Prantl L, Gais S, Walter M, Bachthaler M, Nerlich M, Feuerbach S, Jung EM: **Evaluation of the vascular integrity of free flaps based on microcirculation imaging techniques**. *Clinical hemorheology and microcirculation* 2008, **39**(1-4):253-263.
36. Lampariello DA, Primo SA: **Role of indocyanine green fluorescence videoangiography in evaluation of subretinal disease**. *Journal of the American Optometric Association* 1997, **68**(6):343-352.
37. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H: **[Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease]**. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2015, **140**(24):1798-1802.
38. Lawall H, Huppert P, Rümenapf G: **<065-0031_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf>**. 2016.

39. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM: **Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green.** *The Journal of clinical investigation* 1962, **41**:1169-1179.
40. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW *et al*: **2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012, **54**(12):e132-173.
41. Lund F, Jogestrand T: **Video fluorescein imaging of the skin: description of an overviewing technique for functional evaluation of regional cutaneous blood perfusion in occlusive arterial disease of the limbs.** *Clinical physiology (Oxford, England)* 1997, **17**(6):619-633.
42. Marshall MV, Rasmussen JC, Tan IC, Aldrich MB, Adams KE, Wang X, Fife CE, Maus EA, Smith LA, Sevick-Muraca EM: **Near-Infrared Fluorescence Imaging in Humans with Indocyanine Green: A Review and Update.** *Open Surg Oncol J* 2010, **2**(2):12-25.
43. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ: **Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis.** *Jama* 2009, **301**(4):415-424.
44. Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G, Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines C: **The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI).** *J Vasc Surg* 2014, **59**(1):220-234 e221-222.
45. Mironov O, Zener R, Eisenberg N, Tan KT, Roche-Nagle G: **Real-Time Quantitative Measurements of Foot Perfusion in Patients With Critical Limb Ischemia.** *Vascular and endovascular surgery* 2019, **53**(4):310-315.
46. Moneta G, Brulisauer M, Jager K, Bollinger A: **Infrared fluorescence videomicroscopy of skin capillaries with indocyanine green.** *International journal of microcirculation, clinical and experimental* 1987, **6**(1):25-34.
47. Mothes H, Donicke T, Friedel R, Simon M, Markgraf E, Bach O: **Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery.** *The Journal of trauma* 2004, **57**(5):1018-1024.
48. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG: **Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).** *J Vasc Surg* 2007, **45 Suppl S**:S5-67.
49. Patel HM, Bulsara SS, Banerjee S, Sahu T, Sheorain VK, Grover T, Parakh R: **Indocyanine Green Angiography to Prognosticate Healing of Foot Ulcer in Critical Limb Ischemia: A Novel Technique.** *Ann Vasc Surg* 2018, **51**:86-94.
50. Polom K, Murawa D, Rho YS, Nowaczyk P, Hunerbein M, Murawa P: **Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review.** *Cancer* 2011, **117**(21):4812-4822.
51. Regillo CD: **The present role of indocyanine green angiography in ophthalmology.** *Current opinion in ophthalmology* 1999, **10**(3):189-196.

52. Reuthebuch O, Haussler A, Genoni M, Tavakoli R, Odavic D, Kadner A, Turina M: **Novadaq SPY: intraoperative quality assessment in off-pump coronary artery bypass grafting.** *Chest* 2004, **125**(2):418-424.
53. Riess HC, Dupree A, Behrendt CA, Kolbel T, Debus ES, Larena-Avellaneda A, Russ D, Wipper S: **Initial experience with a new quantitative assessment tool for fluorescent imaging in peripheral artery disease.** *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten* 2017, **46**(5):383-388.
54. Rother U, Gerken ALH, Karampinis I, Klumpp M, Regus S, Meyer A, Apel H, Kramer BK, Hilgers K, Lang W *et al*: **Dosing of indocyanine green for intraoperative laser fluorescence angiography in kidney transplantation.** *Microcirculation* 2017, **24**(8).
55. Rother U, Lang W: **Noninvasive measurements of tissue perfusion in critical limb ischemia.** *Gefasschirurgie : Zeitschrift fur vaskulare und endovaskulare Chirurgie : Organ der Deutschen und der Osterreichischen Gesellschaft fur Gefasschirurgie unter Mitarbeit der Schweizerischen Gesellschaft fur Gefasschirurgie* 2018, **23**(Suppl 1):8-12.
56. Rother U, Lang W, Horch RE, Ludolph I, Meyer A, Gefeller O, Regus S: **Pilot Assessment of the Angiosome Concept by Intra-operative Fluorescence Angiography After Tibial Bypass Surgery.** *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2018, **55**(2):215-221.
57. Rother U, Lang W, Horch RE, Ludolph I, Meyer A, Regus S: **Microcirculation Evaluated by Intraoperative Fluorescence Angiography after Tibial Bypass Surgery.** *Ann Vasc Surg* 2017, **40**:190-197.
58. Sekijima M, Tojimbara T, Sato S, Nakamura M, Kawase T, Kai K, Urashima Y, Nakajima I, Fuchinoue S, Teraoka S: **An intraoperative fluorescent imaging system in organ transplantation.** *Transplantation proceedings* 2004, **36**(7):2188-2190.
59. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: **Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus.** *Annals of internal medicine* 2004, **141**(6):421-431.
60. Settembre N, Kauhanen P, Alback A, Spillerova K, Venermo M: **Quality Control of the Foot Revascularization Using Indocyanine Green Fluorescence Imaging.** *World journal of surgery* 2017, **41**(7):1919-1926.
61. Still J, Law E, Dawson J, Bracci S, Island T, Holtz J: **Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green.** *Annals of plastic surgery* 1999, **42**(3):266-274.
62. Taggart DP, Choudhary B, Anastasiadis K, Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW: **Preliminary experience with a novel intraoperative fluorescence imaging technique to evaluate the patency of bypass grafts in total arterial revascularization.** *The Annals of thoracic surgery* 2003, **75**(3):870-873.
63. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Eikelboom BC: **Risk factors for occlusion of infrainguinal bypass grafts.** *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2000, **20**(2):118-124.
64. Taylor GI, Palmer JH: **The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications.** *British journal of plastic surgery* 1987, **40**(2):113-141.

65. van den Hoven P, Ooms S, van Manen L, van der Bogt KEA, van Schaik J, Hamming JF, Vahrmeijer AL, van der Vorst JR, Mieog JSD: **A systematic review of the use of near-infrared fluorescence imaging in patients with peripheral artery disease.** *J Vasc Surg* 2019, **70**(1):286-297.e281.
66. Vogt PR, Bauer EP, Graves K: **Novadaq Spy Intraoperative Imaging System--current status.** *Thorac Cardiovasc Surg* 2003, **51**(1):49-51.
67. Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI: **Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog.** *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)* 1958, **99**(1):11-14.
68. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, Buller HR, Prins MH: **Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease.** *J Vasc Surg* 2004, **40**(6):1158-1165.

10 Abkürzungsverzeichnis

%	-----	Prozent
<	-----	kleiner als
>	-----	größer als
A.	-----	Arteria
Aa.	-----	Arteriae
ABI	-----	Ankle brachial index
AP	-----	Arteria fibularis (peronea)
APL	-----	Arteria plantaris lateralis
APM	-----	Arteria plantaris medialis
ATA	-----	Arteria tibialis anterior
Back.	-----	Background Stats
Brigh.	-----	Brightest Stats
CI	-----	Claudicatio intermittens
CLI	-----	Critical limb ischemia
cm	-----	Zentimeter
cm ²	-----	Quadratzenimeter
CTA	-----	Computertomographische Angiographie
DR	-----	Direkte Revaskularisation
DSA	-----	Digitale Substraktionsangiographie
E	-----	Egress
et al.	-----	et alii/aliae/alia
H	-----	High
HbA1c	-----	Glykosiliertes Hämoglobin
I	-----	Ingress
ICG	-----	Indocyaningrün
IDSA	-----	Infectious Diseases Society of America
IN	-----	Ingress
InR	-----	Ingressrate
IR	-----	Indirekte Revaskularisation
IWGDF	-----	International Working Group on the Diabetic Foot
KHK	-----	Koronare Herzkrankheit
L	-----	Low
m	-----	Meter, männlich
M	-----	Moderate
Max	-----	Maximum

mg	-----	Milligramm
mg/kgKG	-----	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MHz	-----	Megahertz
Min	-----	Minimum
ml	-----	Milliliter
mm	-----	Millimeter
mmHg	-----	Millimeter Quecksilbersäule
MRA)	-----	Magnetresonanztomographie
NK	-----	Nachkontrolle
nm	-----	Nanometer
No.	-----	Number/Anzahl
O2C	-----	Oxygen to see
OP	-----	Operation
Overall Back.	-----	Background Stats kompletter Fuß
Overall Brigh.	-----	Brightest Stats kompletter Fuß
PaCO2	-----	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PAVK	-----	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEDIS	-----	Perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, sensation
post	-----	postoperativ
prä	-----	präoperativ
PTFE	-----	Polytetrafluorethylen
PVR	-----	Pulse volume recording
rHB	-----	Hämoglobinkonzentration
ROI	-----	Region of Interest
s	-----	Sekunde
SD	-----	Standardabweichung
SIRS	-----	Systemic inflammatory response syndrome
SO2	-----	Sauerstoffsättigung
SPP	-----	Skin perfusion pressure
SVS	-----	Society for Vascular Surgery
t	-----	Zeit
tcPO2	-----	transcutaner Sauerstoffpartialdruck
TMA	-----	Transmetatarsal amputation
TP	-----	Toe pressure
VL	-----	Very Low
w	-----	weiblich
WIFI	-----	Wound, Ischemia and foot Infection

Eidesstaatliche Erklärung

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erkläre ich, dass ich die beigelegte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Lindenberg, 25.02.2021

Miriam Fei