

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie des
Universitätsklinikums Augsburg

Dynamische optische Kohärenztomographie von chronischen Wunden

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

eingereicht an der

Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg

von

Jennifer Jahel Vélez González

Augsburg, 29.06.2023



Eidesstattliche Versicherung und Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet. Außerdem versichere ich, dass die Dissertation keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt wurde und ich mich nicht anderweitig einer Doktorprüfung ohne Erfolg unterzogen habe.

Statutory declaration and statement

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources. As well I declare that I have not submitted a dissertation without success and not passed the oral exam. The present dissertation (neither the entire dissertation nor parts) has not been presented to another examination board.

Augsburg, 26.06.2023

Dissertation eingereicht am: 29.06.2023

Erstgutachterin (Hauptbetreuerin): Prof. Dr. med. Julia Welzel

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2024

Widmung

Für meinen Ehemann

Para mis padres, hermanos y para ti,

Isabella

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Chronische Wunden der unteren Extremitäten: venöse Beinulzera	1
1.2.1 Definition, Epidemiologie, Pathogenese, Risikofaktoren.....	1
1.2.2 Klassifikation von venösen Ulzera	9
1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT) und dynamische optische Kohärenztomographie (D-OCT).....	11
1.4 Zielsetzung der Dissertationsarbeit.....	17
2. Material und Methoden	20
2.1 Patient*innen	20
2.2 Studiendurchführung.....	21
2.3 Messgeräte und Messablauf.....	23
2.3.1 Optische Kohärenztomographie - VivoSight®.....	23
2.3.2 Messablauf	26
2.3.3 Bildanalyse.....	28
2.4 Auswertung/Statistik	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Patientengut	35
3.2 Dynamische optische Kohärenztomographie VivoSight®	36
3.2.1 Morphologische Beobachtungen und statistische Auswertung der Gefäßstrukturen bei chronischen Wunden.....	37
3.2.1.1 Gefäßstrukturen am Wundrand	38
3.2.1.2 Gefäßstrukturen im Wundzentrum	39

3.2.1.3 Gefäßstrukturen in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines	40
3.2.2 Vergleich der Gefäßstrukturen im Wundzentrum, am Wundrand, in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines	41
3.2.3 Morphologische Beurteilung von Gefäßanordnung und Gefäßdichte von chronischen Wunden	43
3.3 Verlaufsbeurteilung der Wundheilung.....	50
3.3.1 Gefäßstrukturen an verschiedenen Messpunkten (am Wundrand, im Wundzentrum, in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines) im Zeitverlauf	50
3.3.2 Gefäßstrukturen am Wundrand im Zeitverlauf	51
3.3.3 Gefäßstrukturen im Wundzentrum im Zeitverlauf	59
3.3.4 Gefäßstrukturen in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines	63
3.3.5 Analyse der Gefäßmuster und Gefäßdichte im Zeitverlauf	64
3.3.6 Gefäßstrukturen, Gefäßdichte und Gefäßmuster bei heilenden versus bei nicht heilenden Wunden	68
3.4 Temperaturmessung bei chronischen Wunden.....	73
3.4.1 Temperaturmessung im Wundzentrum, am Wundrand und in nicht ulzerierter Haut sowie Temperaturmessung im Zeitverlauf.....	73
3.4.2 Temperaturmessung bei heilenden versus bei nicht heilenden Wunden	76
4. Diskussion.....	78
5. Zusammenfassung	96
6. Literaturverzeichnis.....	98
Appendix	107
I Abkürzungsverzeichnis	107
II Abbildungsverzeichnis	109

III Tabellenverzeichnis	112
IV Danksagung	116
V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen	117

1. Einleitung

1.1 Einführung

Chronische Ulzera, insbesondere venöse Beinulzera, stellen große ökonomische und personelle Belastungen für unser Gesundheitssystem dar. Diese Pathologie geht mit einem komplizierten, beschwerlichen und langen Krankheitsverlauf einher(15). Die resultierenden Schmerzen, die eingeschränkte Mobilität, der mangelnde Schlaf, eine depressive Verstimmung, die limitierte Leistungsfähigkeit und die soziale Isolation führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität sowohl der betroffenen Patient*innen als auch deren Angehörigen (36).

Daher ist die Entwicklung innovativer, praktikabler, reliabler, valider und nicht invasiver diagnostischer Methoden anstrebenswert. Diese Methoden sollten sowohl zur Beurteilung und Vermessung der Wundheilung als auch zum Erhalt wichtiger Daten, mit denen die Wundspezialisten effektive klinische Entscheidungen zur Therapie treffen können, geeignet sein.

Die optische Kohärenztomographie (OCT) bietet ein nicht invasives, schmerzfreies, diagnostisches Echtzeit-Bildgebungsverfahren zur in vivo Darstellung der oberflächlichen Hautschichten (25, 97).

Die Weiterentwicklung der optischen Kohärenztomographie zur dynamischen OCT (D-OCT) erlaubt die gleichzeitige Darstellung der oberflächlichen Blutgefäße. Das Ziel ist es, damit nicht invasive Wunden zu diagnostizieren und künftig zwischen akuten und chronischen Wunden sowie venösen, diabetischen und arteriellen Ulzera differenzieren zu können (73).

1.2 Chronische Wunden der unteren Extremitäten: venöse Beinulzera

1.2.1 Definition, Epidemiologie, Pathogenese, Risikofaktoren

Wunden, die trotz adäquater kausaler und lokaler Therapie innerhalb von drei Monaten keine Heilungstendenz zeigen oder nach 12 Monaten nicht abgeheilt sind, gelten als chronische Wunden (20). In erster Linie handelt es sich dabei um chronische

Unterschenkelgeschwüre als Folge einer chronisch venösen Insuffizienz, die sich durch eine begleitende arterielle Makro- oder Mikroangiopathie verkomplizieren können (37). Ferner spielen chronische Wunden im Rahmen eines Diabetes mellitus oder neuropathischer Ulzera eine nicht zu unterschätzende Rolle. An einem Fußulkus leiden 2 bis 10 % aller Menschen mit Diabetes mellitus (53).

Ulzera unterhalb des Kniebereiches sind Gewebedefekte, die typischerweise einen exsudativen, fötiden oder rötlichen erosiven Aspekt aufweisen. Die umliegende Haut kann trocken, mazeriert, juckend oder blass erscheinen. Zwei Drittel der abgeheilten Beinulzera rezidivieren aufgrund einer vorliegenden persistierenden chronischen Veneninsuffizienz (32, 36).

Beinulzera sind mit 64 % aller in Deutschland diagnostizierten Wunden die am häufigsten auftretenden chronischen Wunden, gefolgt von Dekubitus und diabetischem Fußulkus. Aktive und bereits abgeheilte venöse Ulzera zeigen eine Prävalenz von 0,7 % in Deutschland. Die Prävalenz der diabetischen Fußulzera liegt bei 0,27 % (33, 35). An einem Fußulkus leiden bis zu 10 % der Diabetiker. Die Neuerkrankungsrate für das diabetische Fußsyndrom (DFS) liegt zwischen 2,2 und 5,9 % pro Jahr (39, 53). Vor dem 40. Lebensjahr tritt das Ulcus cruris venosum nur selten auf. Hingegen liegt die Prävalenz in der Bevölkerungsgruppe der über 80-Jährigen Patient*innen bei 4 - 5 % (91).

Venöses Ulkus

Definition

Das venöse Ulkus wird als ein unterschiedlich tiefer Substanzdefekt in pathologisch verändertem Gewebe des Unterschenkels, der unter Narbenbildung abheilt, definiert. Es entsteht als Folge der ambulatorischen venösen Hypertension bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI) und stellt somit die schwerste Form der CVI dar (Stadium 3 nach Widmer bzw. Stadium C6 nach CEAP-Klassifikation). Venöse Ulzerationen treten typischerweise in Hautarealen auf, die CVI-Stigmata wie Purpura jaune d'ocre, Ekzemmorphen, Dermatosklerose oder Atrophie blanche aufweisen (38).

Pathogenese

Die langfristige ambulatorische Hypertonie des Venensystems der unteren Extremitäten geht mit einer venösen Hypervolämie einher. Die durch den Rückstrom des venösen Blutes verursachte venöse Hypertonie erhöht den transmuralen Druck in den postkapillären Gefäßen und führt zu einer Schädigung der Hautkapillaren, damit zu Dermatoliposklerose, Atrophie blanche und letztendlich zu Ulzeration (3). Ebenso geht die ambulatorische venöse Hypertension mit Spitzenwerten (Peaks) des venösen Druckes einher, die nach jeder Muskelkontraktion der unteren Extremitäten wiederholt Druck durch die defekten venösen Klappen auf das Kapillarnetz ausübt (37, 58).

Störungen der Makro- und Mikrozirkulation sind die Folge einer Insuffizienz der subfaszialen, transfazialen und/oder epifaszialen Venen (67). Diese führen zu einer chronisch persistierenden Entzündung mit nachfolgender Zerstörung der Gewebearchitektur und Sklerosierung des subkutanen Fettgewebes sowie der Muskelfaszien. Man bezeichnet diese Störungen als Dermatolipofasziosklerose (93). Die venöse Insuffizienz kann durch eine Klappeninsuffizienz mit darauffolgendem venösem Reflux verursacht werden (primär bei Funktionsverlust der Klappen), als Folge einer Obstruktion/Destruktion (sekundär bei Verschluss oder Schädigung wie z.B. durch eine Thrombose und nachfolgender Rekanalisierung mit Destruktion der venösen Klappen) oder eine Kombination beider Phänomene (2, 13). Für Patient*innen, die sowohl venösen Reflux als auch chronische Obstruktion aufweisen, ist die höchste Inzidenz von Hautveränderungen oder Ulzerationen dokumentiert (3, 56).

Eine fundamentale Rolle bei der Entstehung der entzündlichen Gefäßwandveränderungen spielt die Schubspannung. Indizien belegen, dass die normale Schubspannung entzündungshemmende Effekte begünstigt, wohingegen eine niedrige Schubspannung oder andere hämodynamische Veränderungen wie der Reflux, zu einer vermehrten Ausschüttung von entzündungsfördernden Botenstoffen führt (68, 83).

In den Venenwänden von Patient*innen mit CVI konnte ein erhöhter Kollagenanteil nachgewiesen werden, während weniger Elastin und Laminin als üblich vorgefunden wurden (68, 84). Die Hautmikrozirkulation der unteren Extremitäten bei Patient*innen mit CVI zeigt morphologische Veränderungen der Hautkapillaren sowohl in qualitativen als

auch in quantitativen Perfusionsmessungen, die auf einen mikroangiopathischen Umbauprozess hindeuten, der für die trophischen Veränderungen der Haut und später für die Ulzerationen verantwortlich sind (37).

In den Anfangsstadien sind die Hautkapillaren dilatiert, elongiert, arkadenartig, teilweise glomerulumartig gewunden. Dies verursacht eine Kapillarerweiterung und eine verstärkte transendotheliale Passage insbesondere von Eiweißmolekülen (93). In späteren Stadien der CVI wird die Kapillardichte reduziert. Jene Veränderungen sind gemeinsam mit dem eiweißreichen Ödem verbunden mit einer verringerten Flussrate für Sauerstoff und Nährstoffe in Nutritionskapillaren bei einem insgesamt gesteigerten mikrovaskulären Fluss. Dies trägt zu einer Hypoxie des Gewebes bei und kann als eine Ursache für die Entstehung von Ulzera gesehen werden (93). Die Haut der Patient*innen mit venöser Hypertension weist eine "Halo"-Formation um die dilatierten Kapillaren auf. Diese ist assoziiert mit einem Mikroödem, perikapillärem Fibrin und anderen Proteinen. Die langfristige ambulatorische Hypertonie bedingt demnach Veränderungen in der Gefäßwandbeschaffenheit und begünstigt den Austritt des Großmoleküls Fibrinogen aus dem Kapillarraum in den Perikapillarraum. Das perikapilläre Fibrin verhindert ebenso die normale Nutrition der Hautzellen und führt zu der Entwicklung von venösen Beinulzera (55). Das vermehrt austretende Fibrinogen polymerisiert neben den Kapillaren als Fibrin und nimmt eine manschettenartige Anordnung als perikapilläre Fibrinmanschette an (3, 24). Im Normalfall wird das Fibrin durch das fibrinolytische System in lösliche Fibrinabbauprodukte gespalten. Die fibrinolytische Aktivität ist jedoch im Blut und Gewebe bei Patient*innen mit Lipodermatosklerose und postphlebitischem Syndrom signifikant reduziert (10).

Vermehrte Fibrinspaltprodukte als Zeichen eines gesteigerten Fibrinumsatzes finden sich insbesondere bei Patient*innen mit venösen Ulzera. Auch in der Lymphflüssigkeit ist das Fibrinogen erhöht als Folge erhöhten Fibrinogentransportes durch den erhöhten kapillären Druck bei höherer endothelialer Permeabilität und Plasma-Leckage im Unterschenkel mit CVI. Die Hyperfibrinogenämie bei CVI-Patient*innen provoziert rheologische Veränderungen wie eine Zunahme der Viskosität und Erythrozyten-Aggregation. Der Mechanismus der gestörten Fibrinolyse scheint bei der Mehrheit der Patient*innen in einer Vermehrung des Inhibitors des Plasminogen-Aktivators (PAI-1) ("poor responders - Typ 1") oder seltener des "Tissue Plasminogen Aktivators" ("poor responders - Typ 2") zu liegen. Darüber hinaus sind der Aggregationsgrad der

Erythrozyten, eine Hyperfibrinogenämie und eine Hypofibrinolyse vom Schweregrad einer CVI abhängig (3, 55).

Inwieweit perikapilläre Fibrinmanschetten zu einer Behinderung der Sauerstoffdiffusion beitragen, ist bisher jedoch nicht vollumfänglich geklärt. Kapilläre Thrombosierung und reduzierte Kapillardichte sind wahrscheinlich ebenfalls für die Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes (pO₂) in Nutritionskapillaren und folglich auch des transkutanen pO₂ verantwortlich (3, 54, 56).

Fibroblasten tragen zu der Synthese der extrazellulären Matrix des Ersatzgewebes in der Wundheilung bei. Weiterhin produzieren sie Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren wie z.B. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet-derived Growth Factor) und G-CSF (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor), steuern die Angiogenese und tragen nach Differenzierung zu α -SMA (α -Smooth Muscle Actin)-positiven Myofibroblasten zur Wundkontraktion bei. Im anhaltenden pro-oxidativen Mikromilieu altern Fibroblasten vermehrt und führen zur erhöhten Matrixmetalloproteasen (MMP)-Freisetzung. Die persistierende Entzündungsreaktion des chronisch venösen Ulkus führt über reaktive Sauerstoffspezies zu Telomerverkürzung und vorzeitiger Fibroblastenalterung, die einen proteolytischen Phänotyp aufweisen. Die Chemokine (chemoattraktive Zytokine) beeinflussen die Expression einzelner Leukozytensubtypen. Das Zytokin Interleukin-8 (IL-8) und das Chemokin Growth Regulated Oncogen (GRO) lösen eine frühe Neutrophilenrekrutierung aus und beeinflussen die Angiogenese und Keratinozytenproliferation (93). Wunden ohne Heilungstendenz zeigen eine höhere Konzentration an IL-8 als heilende Wunden (75).

Messungen des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcpO₂) mittels polarographischer Techniken oberhalb des medialen Knöchels zeigten bei Patient*innen mit chronisch venöser Insuffizienz im Vergleich zu Gesunden einen erniedrigten tcpO₂, der eine lineare Korrelation zur Reduktion der Kapillaren zeigt. Allerdings weisen Patient*innen mit CVI und morphologischer Veränderung der Kapillaren ohne quantitative Reduktion der Kapillaren bereits einen signifikant reduzierten tcpO₂ auf (55).

Die Persistenz der inflammatorischen Phase mit fehlendem Übergang in die Granulationsphase führt zu einer mangelhaften Epithelialisierung. Im Wundgrund von

chronisch venösen Ulzera kann eine vermehrte Anzahl an aktivierten neutrophilen Granulozyten und CD68-positiven Makrophagen nachgewiesen werden. Biopsien von Patient*innen mit chronisch venösen Ulzera und Lipodermatosklerose wiesen im Vergleich zu Biopsien von Patient*innen ohne Ulzerationen eine 40-fach erhöhte Leukozytenkonzentration auf (93).

Veränderungen der Gerinnungsparameter als Folge der venösen Pathologie oder Folge primärer Gerinnungsstörungen können unabhängig voneinander auftreten. Patient*innen, die sowohl primäre Gerinnungsstörungen als auch eine venöse Pathologie aufweisen, sind hinsichtlich des Leidens an schweren Formen der venösen Insuffizienz besonders gefährdet.

Mehrere Phänomene lassen auf eine Störung der neuralen Steuerung der Mikrozirkulation bei einer CVI. Patient*innen mit CVI weisen eine signifikant erhöhte Schwelle für das Wärme- und Vibrationsempfinden, eine erhöhte Hautdurchblutung (44, 76), eine gestörte Vasomotorik (78), einen gestörten veno-arteriolen Reflex und einen verminderten Vasokonstriktoren-Reflex auf. Darüber hinaus zeigen CVI-Patient*innen eine signifikant verminderte Reagibilität der Venen auf Noradrenalin (3). Die verminderte Reagibilität auf Noradrenalin in varikösen Venen zeigte keine signifikante Differenz zu der in Handvenen bei denselben Patient*innen (8). Als Folge ischämischer Schädigung und eines erhöhten endoneuralen Druckes ist eine Störung der A-alpha-, A-beta-, A-delta- und der thermoafferenten Fasern möglich. Diese führt zu einer Verlängerung der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peroneus, zu erhöhten Schwellen der Kalt- und Warm-Diskriminierung und einer reduzierten Vibrationsempfindlichkeit (63).

Die Lymphgefäßschäden an der unteren Extremität und der darauffolgende gestörte Abfluss der Lymphflüssigkeit haben eine Verzögerung der Abheilung von venösen Ulzera zur Folge (56).

Die venöse Hypertonie ist auch mit der Infiltration von aktivierten Leukozyten und der darauffolgenden Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies assoziiert (1, 93). Die Aktivierung, Adhäsion und Migration der Leukozyten sind Folge veränderter Scherkräfte durch die Extravasation von Makromolekülen wie Fibrinogen und α_2 -Makroglobulin sowie von Erythrozyten in das dermale Interstitium. Die Abbauprodukte der Erythrozyten und die interstitielle Proteinanreicherung sind potente Chemoattraktantien, die das

Einwandern von Leukozyten fördern. Darüber hinaus sind die zytochemischen Prozesse verantwortlich für eine gesteigerte Expression interzellulärer Adhäsionsmoleküle (ICAM-1) auf den Endothelzellen der Terminalgefäße (3). Weiterhin vermittelt die Expression von Selektinen (z.B. L-, P-, und E-Selektin) die Verlangsamung des Leukozytenflusses der Vena saphena magna und bereitet die nachfolgende B₂-Integrin-vermittelte Adhäsion über ICAM-1 an das Endothel vor (93). ICAM-1 ist das aktivierungsabhängige endotheliale Adhäsionsmolekül für Makrophagen, Lymphozyten und Mastzellen für die Diapedese. Wichtige Adhäsionsmoleküle und deren Liganden für die Emigration von Leukozyten aus dem Gefäßendothel konnten bei der chronisch venösen Insuffizienz sowohl im Blut als auch in Ulkusläsionen verändert exprimiert nachgewiesen werden (56). Leukozyten exprimieren B₂-Integrine einschließlich CD11a/CD18, das mit ICAM-1 interagiert. Diese Interaktion führt ebenso zu einer zielgerichteten Adhäsion und Migration von Leukozyten in Richtung Wundbett (93).

Eine perivaskuläre Infiltration von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten ist Zeichen der aufgetretenen Entzündung bei der chronisch venösen Insuffizienz (1). Die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen und von reaktiven Sauerstoffspezies halten den Entzündungsprozess durch die verstärkte Expression und Affinität verschiedener an der Kaskade der Leukozytenemigration beteiligten Adhäsionsmoleküle im Ulcus cruris venosum weiter aufrecht (3, 93). Neben der Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen aus dem Endothel und die darauffolgende Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selectin, ICAM-1), Chemokinen und Entzündungsmediatoren führen die erwähnten hämodynamischen Veränderungen zu einer Schädigung der Glykokalix des Endothels. Die Glykokalix ist wiederum äußerst wichtig für die Weiterleitung der Schubspannung und dürfte die Adhäsion von Leukozyten verhindern (68, 100).

Durch die persistierende Entzündungsphase chronisch venöser Ulzera setzen neutrophile Granulozyten verstärkt Sauerstoffradikale, Proteasen, Prostaglandinmetaboliten und Leukotriene frei, welche die schädigende Wirkung von Sauerstoffspezies im Gewebe erhöhen können. Singulett-Sauerstoff und Wasserstoffperoxid induzieren die Synthese von interstitiellen Fibroblastenkollagenasen (MMP-1 sowie von Stromelysin-1 (MMP-3)). Außerdem vermitteln sie die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. Interleukin-1 α , -1 β und -6) aus Fibroblasten, die wiederum neutrophile Granulozyten aktivieren (70, 93).

In Wundflüssigkeiten chronisch venöser Ulzera ist die Synthese und Aktivierung von MMP erhöht, die von Neutrophilen (MMP-8) oder Makrophagen (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13) freigesetzt werden (92, 93). Gleichzeitig ist die Konzentration der Gewebehemmer der MMP, Serinproteasen, α 1-Antitrypsin, Antileukoproteinase, α 2-Makroglobulin und anderer Proteasen vermindert (93).

Durch diesen chronischen Entzündungsprozess kommt es zu einer phänotypischen Veränderung von dermalen Fibroblasten. Das bedeutet, dass Fibroblasten einerseits ihre ursprünglichen Eigenschaften wie die Motilität verlieren und unter anderem sie als Folge einer Reduktion der Transforming Growth Factor Beta (TGF β)1- Rezeptordichte weniger ansprechbar auf TGF β 1 sind. Andererseits synthetisieren die Fibroblasten Bindegewebsproteine im Überschuss (Fibrosierungsprozess bei Dermatoliposklerose) sowie proteolytisch aggressive Enzyme (3, 56, 62). Hochaggressive Sauerstoffradikale, bindegewebsabbauende MMP, Serinproteasen und proinflammatorische Zytokine bestimmen das Wundmilieu beim Ulcus cruris venosum. Welche MMPs dabei involviert sind, wie sie aktiviert und reguliert (u.a. durch die Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases (TIMPs)) werden, ist allerdings bisher nicht geklärt. Es scheint, dass MMP-2 durch den Urokinase Plasminogen Aktivator (uPA) aktiviert werden. Erhöhte uPA und uPAR / mRNA- und Protein-Spiegel wurden in venösen Ulzerationen gefunden. Erhöhte Spiegel von aktiviertem TGF β 1 in der Haut von Patient*innen mit venöser Insuffizienz deuten auf die regulatorische Rolle von TGF β 1 für die MMP- und TIMP-Synthese und Aktivität hin. Umbauprozesse der Bindegewebsstrukturen mit Abbau der provisorischen Matrix (Ersatzgewebe) und Abbau von angiogenesefördernden Wachstumsfaktoren (VEGF) kennzeichnen das Ulcus cruris venosum und führen zu dessen Persistenz (3, 70). In diesem "hochaggressiven Mikromilieu" finden Hautzellen kaum eine Überlebenschance (3).

Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für nicht heilende venöse Ulzera zählen: frühere chirurgische Eingriffe, insuffiziente Venae perforantes, Reflux in den Leitvenen, höheres Patientenalter, Rezidiv-Ulkus, Ausmaß des Ödems, Dauer der CVI, Dauer des aktuellen Ulkus und Größe des Ulkus. Die initiale Größe des Ulkus ist der beste Indikator der Zeit bis zur Abheilung (Pearson-Korrelationskoeffizient $r = 0,55$, $p = 0,002$) (9).

Diagnostisch ist eine ausführliche vaskuläre doppler- beziehungsweise duplexsonographische Diagnostik bei venösem Ulkus zu fordern. Die phlebologischen Untersuchungen dienen neben der exakten Protokollierung des Krankheitsbildes auch der Planung eines kausalen Therapieansatzes (38).

1.2.2 Klassifikation von venösen Ulzera

Ein florides, venöses Ulkus entspricht dem C6 Stadium der CEAP-Klassifikation für CVI (Tabelle 1), die 1995 weltweit in 8 Sprachen publiziert worden ist. Die Abkürzung CEAP steht für die grundlegenden 4 Kategorien der Klassifikation: Clinical condition, Etiology, Anatomic localisation und Pathophysiology. Der Terminus CVI ist mittlerweile in der Literatur fest verwurzelt und wird benutzt, um eine funktionelle Abnormalität (Reflux) des Venensystems zu beschreiben und beschränkt sich auf chronisch venöse Erkrankungen in fortgeschrittenen Stadien einschließlich Ödem (C3), Hautveränderungen (C4) oder venöses Ulkus (C5/C6). Die revidierte Fassung der CEAP-Klassifikation von 2004 beinhaltet präzisere Beschreibungsmöglichkeiten, mit Beibehaltung der vorangehenden Struktur (3, 21, 23). Außerdem wurde die Bezeichnung „n“ (keine venöse Anomalität identifiziert), das Datum der Klassifizierung und die Wertigkeit der Untersuchung („level of investigation“) hinzugefügt. Zuletzt wurde die Definition „basic CEAP“ eingeführt, als einfache Alternative zu der kompletten „advanced CEAP“ Klassifikation (21).

Das initiale Stadium (C1) der chronischen Venenerkrankung ist nicht beweisend für das Vorliegen einer CVI und stellt für Patient*innen primär ein kosmetisches Problem dar. Patient*innen im C1 oder C2 Stadium weisen außerdem noch keine spezifischen Symptome auf (68). Sobald Beinödeme auftreten, spricht man von einer CVI (Stadium C3), welche beginnend über die Nacht von allein reversibel sind und im Verlauf aber persistieren können. Durch den venösen Hypertonus werden Erythrozyten extravasieren und dadurch wird Hämosiderin in der Dermis abgelagert. Dies verursacht die typischen Hautpigmentierungen im Stadium C4. Ebenso kann als Folge der chronischen Ödeme eine Stauungsdermatitis auftreten. Die Dermatoliposklerose entsteht durch Entzündungsvorgänge der Dermis und Subkutis bei fortgeschrittener Ausprägung der CVI und geht mit Rötung, Verhärtung, Fibrose, in akuten Phasen mit Schmerzen einher (68).

Tabelle 1. CEAP Klassifikation mit Anpassungen nach Revidierung von 2004 (23)

C: Klinischer Befund (clinical condition)	E: Ätiologie (etiology)	A: Lokalisation (anatomic localisation)	P: Pathophysiologie (pathophysiology)
C ₀ : Keine sicht- oder tastbaren Zeichen einer venösen Erkrankung	E _c : Kongenital	A _s : Oberflächliche Venen	Pr: Reflux
C ₁ : Teleangiektasien oder retikuläre Varizen*	E _p : Primär	A _d : Tiefe Venen	P _o : Obstruktion
C ₂ : Varikose der Venen ^s	E _s : Sekundär	A _p : Perforansvenen	P _{ro} : Obstruktion und Reflux
C ₃ : Ödeme ohne trophische Hautveränderungen	E _n : Unbekannte Ursache	A _n : Keine anatomische Läsion festzustellen	P _n : Kein pathophysiologischer Mechanismus festzustellen
C ₄ : Hautveränderungen			
C _{4a} : Pigmentierung oder Ekzem			
C _{4b} : Lipodermatosklerose oder Atrophie blanche			
C ₅ : Abgeheiltes venöses Ulkus			
C ₆ : Aktives venöses Ulkus			

A: Asymptomatisch

S: Symptomatisch

*: Retikuläre Varizen sind erweiterte, intradermale oder subkutane Venen mit einem Durchmesser von 1 bis 3 mm; Teleangiektasien sind erweiterte, intradermale kleinste Blutgefäße mit einem Durchmesser von unter 1 mm.

^s: Der Begriff Varize beschränkt sich auf erweiterte, normalerweise geschlängelte subkutane Venen mit einem Durchmesser von über 3 mm (gemessen im Stehen); bei einem Reflux in einer geraden Vena saphena spricht man allerdings ebenso von einer Varize

Routinemäßig wird die einfache CEAP-Klassifikation verwendet („basic CEAP“). Die Untersuchungsmethode der Wahl ist hier meist die farbcodierte Duplexsonographie (FKDS). Die „advanced CEAP“ ist eine sehr detaillierte Klassifikation, die vor allem in Studien verwendet wird. Hier werden die venösen Veränderungen umfassend erhoben und die pathophysiologischen Veränderungen können 18 definierten Venensegmenten zugeordnet werden. Die CEAP-Klassifikation ist nicht statisch und ein Patient/ eine Patientin kann jederzeit reklassifiziert werden. Deshalb können die Datumsangabe der Klassifizierung und die Angabe der Wertigkeit der Untersuchung („level of investigation“) zielführend sein. (66).

Level I: Anamnese, klinische Untersuchung inkl. Handdoppler, Farbdoppler-Untersuchung.

Level II: detaillierte, nicht invasive Untersuchungen, insbesondere farbcodierte Duplexsonographie ± Plethysmographie.

Level III: invasive bzw. aufwendige bildgebende Untersuchungen wie Phlebographie, Varikographie, venöse Druckmessungen, Computertomographie (CT)-Phlebographie und Magnetresonanztomographie (MR)-Phlebographie

Die CVI wird alternativ nach Widmer in drei Grade oder Stadien unterteilt. In der Modifikation von Marshall wird der Grad 3 in 3a (florides Ulkus) und 3b oder alternativ in Grad 4 (abgeheiltes Ulkus) unterschieden. Diese Klassifikation wird üblicherweise alltäglich in Deutschland eingesetzt. Die einfache Zuordnung wird ausschließlich nach klinischer Symptomatik durchgeführt, erfasst jedoch andere venöse Erkrankungen nicht (66).

1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT) und dynamische optische Kohärenztomographie (D-OCT)

In den letzten zwei Jahrzehnten entwickelte sich die optische Kohärenztomographie (OCT) von einem vielversprechenden, bildgebenden Verfahren zu einem Standardverfahren in einigen medizinischen Fachgebieten. Im Jahr 1991 publizierten Huang et al. (Massachusetts Institute of Technology, MIT) publizierten die erste in vitro Tomographie des menschlichen Auges im Jahr 1991. Die erste in vivo OCT-Aufnahme

wurde von Fercher et al. 1993 veröffentlicht. Die OCT in der Dermatologie wurde von Welzel et. al 1997 eingeführt (25, 35, 71, 96). Die Haut ist ein stark streuendes Medium, so dass die Medizintechnik für die Dermatologie modifiziert werden musste (97). Seitdem hat die optische Kohärenztomographie in verschiedensten Fachrichtungen wie z.B. Kardiologie, Gastroenterologie, Urologie, Chirurgie, Neurologie, Rheumatologie, Pneumologie, Gynäkologie und Zahnmedizin, sowohl zu Forschungszwecken als auch für die klinische Praxis, zunehmend an Bedeutung gewonnen (25, 71). Die Histologie gilt weiterhin als Goldstandard für die mikro-morphologische Beurteilung der Haut, jedoch sind Probebiopsien traumatisch und können nicht an der gleichen Stelle wiederholt werden. Aus diesem Grund nehmen nicht invasive bildgebende Verfahren an Bedeutung zu (25, 69).

Das OCT-System beruht auf dem über 100 Jahre alten Michelsons Interferometrie-Prinzip (94). Im Gegensatz zu den bildgebenden Verfahren, die mit Schall- oder Radiowellen arbeiten, funktioniert die OCT mit Licht und Optik. Dieses Verfahren basiert auf der Interaktion zwischen Infrarotstrahlung und Gewebe. Das Hautorgan ist einer bildgebenden Diagnostik einfach zugänglich. Allerdings sind die Lichtstreuung und Absorption der Haut durch den hohen Melanin- und Hämoglobingehalt so stark, dass nur ein geringer Anteil des eingebrachten Lichtes zurückreflektiert und zur Bildgebung genutzt werden kann. Folglich muss die Signal-to-Noise-Ratio hoch sein, um Hautstrukturen zu erkennen. Üblicherweise werden zur OCT breitbandige, kurzkohärente Superlumineszenzdiode, schwingende oder durchstimmbare Laser eingesetzt (97, 98). Die OCT basiert auf den Prinzipien der Kohärenz und der Interferenz. Von Kohärenz spricht man, wenn Lichtwellen über eine definierte Wegstrecke oder Zeit die gleiche Frequenz besitzen und sie über eine feste Phasenbeziehung verfügen. Unter Interferenz hingegen versteht man eine Superposition von kohärenten Lichtwellen, sodass die Interferenz durch die Kohärenz bedingt wird. Daher ist die Kohärenzlänge die Differenz der Wegstrecken zweier Lichtwellen, die gerade noch dazu führt, dass es zu einer Interferenz kommt. Die Kohärenzlänge der Lichtquelle gibt die axiale Auflösung vor, während die laterale Auflösung durch das optische System der Linse bestimmt wird (72).

Basis der OCT stellt die Niedrig-Kohärenz-Interferometrie (low coherence interferometry (LCI)) oder auch Teil-Kohärenz Interferometrie (partial coherence interferometry (PCI)) dar. Bei der LCI werden, äquivalent zu A-Scans bei Ultraschallmessungen, Tiefenprofile

erstellt. Die Vermessung der Tiefenstruktur eines Objektes erfolgt durch Licht mit niedriger zeitlicher und hoher räumlicher Kohärenz. In einem Strahlleiter eines Michelson-Interferometers wird breitbandiges Licht in einen Referenz- und einen Objektarm aufgespalten (7). Als Lichtquelle dienen meist breitbandige Strahler oder ultrakurz gepulste Laser, die Lichtwellen im nahen Infrarotbereich abgeben. Hierbei gilt: je höher die Wellenlänge, desto tiefer ist die Penetration in das Gewebe und damit die Eindringtiefe (88). Laserstrahlen in Form kurzkohärenten, breitbandigen Lichtes werden auf das Gewebe projiziert. Das Licht wird reflektiert, wobei der größte Teil auf seinem Weg zurück an die Oberfläche gestreut wird und nicht feststellbar ist. Ein Teil des Lichtes wird jedoch nicht gestreut und genau dieses Licht wird mit dem OCT erfasst. Dieses „kohärente“, nicht gestreute Licht wird von einem optischen Interferometer detektiert, welches das gestreute Licht verwirft und anhand der Informationen über Tiefe und Intensität ein Bild erzeugt. Bei der Interferometrie geschieht dies unter Einsatz eines Referenzarmes und eines Untersuchungsarmes, der die erhaltenen Informationen vergleicht und auswertet. Ein Bild entsteht demzufolge - vergleichbar zur Doppler-Methode bei Ultraschallmessungen - durch die Differenz der Laufzeiten des Lichtes im Referenzarm und des reflektierten Lichtes der verschiedenen Objektschichten (7). Das zu untersuchende Objekt wird Punkt für Punkt abgetastet und so ergeben sich aus den eindimensionalen Amplitudenbildern (A-Scans) nach Zusammensetzen der Informationen zweidimensionale B-Scans („brightness scan mode“) und dreidimensionale Bilder (C-Scans). Die axiale Auflösung ist unabhängig von der lateralen Auflösung (71). Die Geschwindigkeit der Abtastrate ist maßgeblich für die schnelle Erstellung der Scans verantwortlich. Die Abtastrate wird je nach System von der Schnelligkeit der Kamera oder des Referenzspiegels bestimmt (69, 88, 90). Um Untersuchern eine bessere Darstellung zu ermöglichen, wurden multimodale Laserdioden und ein sogenanntes heterodynes Messprinzip eingeführt, welches auf dem Prinzip der Aussendung zweier Signale mit unterschiedlicher Frequenz beruht. So konnte man schneller zweidimensionale Bilder mit höherer Auflösung erzielen (7, 34).

Die Interferenz wird entweder über die Zeitabweichung oder den Frequenzunterschied zwischen Referenz- und Untersuchungsstrahl berechnet; je nachdem spricht man von einem Time-Domain (TD)- oder Frequency-Domain (FD)-System. Die ursprünglich verwendete Time-Domain-OCT (TD-OCT), bei welcher das Signal in Abhängigkeit von der Zeit, in der ein periodisch schwingender Spiegel einen Lichtstrahl reflektiert,

registriert wird, verliert aufgrund der langsamen Bildgewinnung zunehmend an Bedeutung (25). Auf der anderen Seite, basiert das Messprinzip der Frequency-Domain-OCT (FD-OCT) auf der Ermittlung der Frequenzabweichung, anstatt auf der Erfassung der Zeitdifferenz wie bei der TD-OCT. Die in dieser Arbeit verwendete Swept-Source-OCT (SS-OCT) wird der FD-OCT zugeordnet. Bei der SS-OCT wird anstelle einer breitbandigen Lichtquelle ein Hochgeschwindigkeitslaser verwendet (Abbildung 1) (7). Im Gegensatz zur Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) wird das Tiefenprofil nicht durch ein Spektrometer registriert, sondern durch eine simple, auf die Laserquelle abgestimmte, Photodiode. Der Referenzarm ist fixiert. Entscheidende Vorteile der SS-OCT liegen in ihrer größeren Durchdringungskraft, die eine höhere Auflösung und bessere Eindringtiefe zur Folge hat sowie in ihrer schnelleren Messgeschwindigkeit, welche durch die Lasertechnologie ermöglicht wird (25, 94).

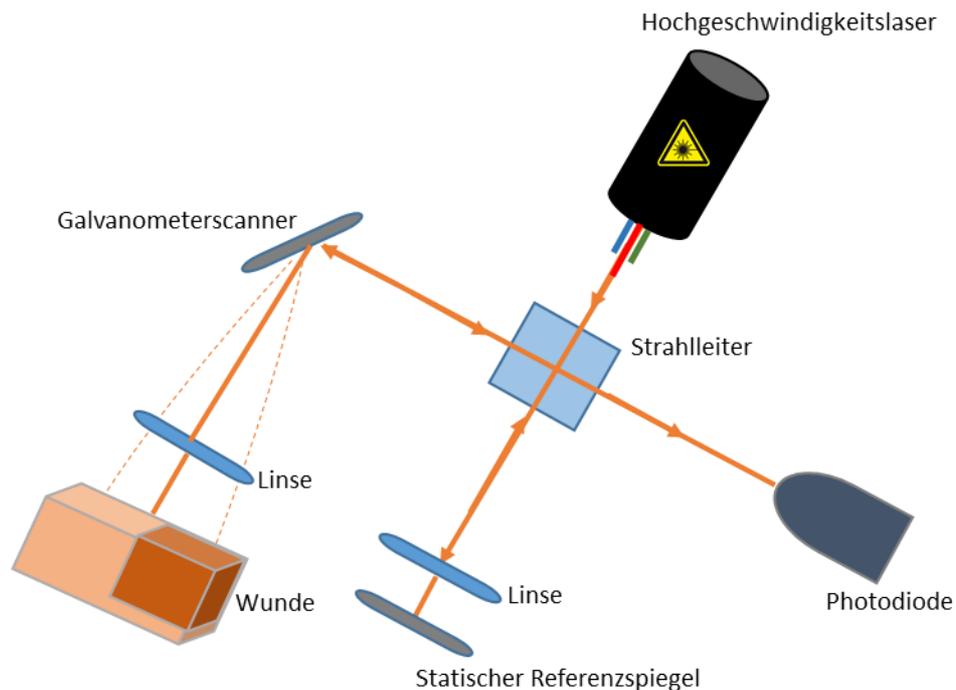


Abbildung 1. Swept-Source-OCT-System. Eindimensionale Amplitudenbilder (A-Scans) werden aufgenommen, wenn der Laser über den Bereich der Wellenlänge scannt und das aufgezeichnete Spektrum Fourier-umgewandelt wird. Darstellung der SS-OCT umgezeichnet von Jennifer Vélez, nach Gambichler et al. (7, 25).

Die laterale Auflösung ist abhängig von der numerischen Apertur der verwendeten Optik und die axiale Auflösung von der spektralen Breite des verwendeten Lichts. Somit werden leicht unterschiedliche Bildqualitäten mit den verschiedenen erhältlichen

Systemen je nach verwendeter Lichtquelle und Technik erzeugt. Zu den gängigen derzeit kommerziell erhältlichen OCT-Systemen gehört das VivoSight®-Gerät (Michelson Diagnostics, Kent, Vereinigtes Königreich) (88, 89).

Das VivoSight®-OCT-Gerät der Firma Michelson Diagnostics ist ein CE-zertifiziertes Multistrahl-OCT-System mit einer Laserwellenlänge von 1305 nm (im nahen Infrarotbereich), in der Melanin transparent ist. Aus diesem Grund können Bilder bei allen ethnischen Hauttypen und sogar bei stark pigmentierten Hautläsionen aufgenommen werden (74). Dieses Gerät gehört zum Laser-System der Klasse 1, ist somit ungefährlich für das Auge und kann in einer Praxisumgebung ohne Schutzbrille angewendet werden. Die Eindringtiefe liegt bei 1,5 – 2 mm, welches eine Abbildung von Strukturen bis zur mittleren Dermis erlaubt (89). Das OCT-Verfahren funktioniert in opakem Material, wie zum Beispiel weichem und hartem biologischem Gewebe, Silikon sowie einigen Kunststoffen und Keramikmaterialien. Das VivoSight®-OCT-Gerät dient zur nicht invasiven Erzeugung zweidimensionaler Schnittbilder der äußeren Gewebeschichten des menschlichen Körpers in Echtzeit. Die Messung ist schmerz- und nebenwirkungsfrei, da die Wärmeeffekte durch die Belichtung zu vernachlässigen sind (98). Dieses bildgebende Verfahren ermöglicht die Darstellung der mikrostrukturellen Morphologie des untersuchten Gewebes, einschließlich der Haut. Kontaktgel, Öl, Kontrastmittel und jegliche Vorbereitung der zu untersuchenden Haut sind nicht erforderlich. Das kleine, leichte Handstück kann mithilfe verschieden großer Abstandshalter platziert werden. Somit kann eine exakte Positionierung der Zielregion in der Fokusebene gewährleistet werden. Heutzutage sind sowohl vertikale als auch horizontale Bildaufnahmen möglich (74, 89). Die Auflösung entspricht 7,5 µm in der lateralen und 5 µm in der axialen Richtung. Sie ist für die Darstellung von Blutkapillaren ausreichend, jedoch nicht für einzelne Zellen. Die Scan-Zeit für einen dynamischen D-OCT-Scan beträgt 30 Sekunden für einen 3D Block, wohingegen das konventionelle OCT nur 15 Sekunden für einen Scan benötigt. Ein 3D Block entspricht 6 mm x 6 mm x 2 mm (B x L x T) gescannte Haut, bestehend aus 120 Bildern mit einer Pixelgröße von 4,3 µm (73). Die Bildaufnahme geschieht in Echtzeit mit 8 Bildern pro Sekunde, sodass Bewegungsartefakte in der Regel unproblematisch sind (98).

Die normale Haut stellt sich in der OCT in einer regelmäßigen Dreischichtung dar. Zuerst bildet das sehr signalreiche, helle Eingangssignal die erste Schicht, die den Beginn des Stratum corneums markiert. Die zweite Schicht bildet die deutlich

signalärmere, dunklere Epidermis. Die dritte Schicht zeigt die signalintensivere, superfizielle Dermis. Zwischen der dunkleren Epidermis und der helleren Dermis findet sich die dermo-epidermale Junktionszone. Tiefer stellt sich die retikuläre Dermis etwas signalärmer dar. Die Blutgefäße präsentieren sich hier durch ovalär-längliche, signallose Strukturen. Haarfollikel erscheinen als dunkle, schräg die Schichten durchlaufende Formationen (52, 88, 89). Im horizontalen Schnittbild (En-Face-Modus) wird auf Höhe der Epidermis das homogen-feingranuläre Muster der epidermalen Zellen abgebildet, auf Höhe der superfiziellen Dermis sind die hellen, netzartigen Bindegewebsfaserzüge darstellbar. Im Queranschnitt sind die Haarfollikel als rund-ovale, zentral dunkle Strukturen mit hellerem, umgebendem Ring zu erkennen (45, 71, 89, 94). Die Hauptindikation der konventionellen OCT in der Dermatologie ist die Diagnostik epithelialer Hauttumoren wie das Basalzellkarzinom. Hier ist die Anwendung bereits gut etabliert, mit einer wissenschaftlich ausreichend belegten Sensitivität (96 %) und Spezifität (75 %) (74, 87).

2015 wurden neue Software-basierte Methoden zur Erkennung des Blutflusses in OCT-Bildern entwickelt. Diese Methoden werden als „speckle-variance“-OCT, optische Mikroangiographie und kollektiv als dynamische OCT (D-OCT) bezeichnet (35).

Die Weiterentwicklung der optischen Kohärenztomographie zur dynamischen OCT (D-OCT) erlaubt die gleichzeitige Darstellung der oberflächlichen Blutgefäße, einschließlich der Kapillaren ab einem Durchmesser von 20 μm , und der Perfusionsgefäße der mittleren und oberen Dermis. Die D-OCT ermöglicht die Darstellung physiologischer Veränderungen anhand der Gefäßdichte und Durchblutung. Statisches Gewebe kann durch mehrfaches, schnelles Messen einer bestimmten untersuchten Region von sich bewegenden Teilchen des Blutes mit einer Geschwindigkeit von 0,1 bis zu 1,0 mm/s differenziert werden. Blutgefäße mit stehendem Blut oder einem sehr langsamen Blutfluss werden nicht erkannt. Ebenso wird kein Lymphfluss aufgrund der noch geringeren Geschwindigkeit detektiert (35). Die Software bildet den bewegten Blutfluss im D-OCT-Bild bis zu einer Tiefe von 0,5 mm, farbkodiert als rotes Netzwerk in der horizontalen Aufsicht über dem grau-weißen strukturellen Gewebe ab (81, 86, 97). Unterschiedliche Einflüsse auf die Durchblutung wie z.B. Vasokonstriktion, Positionsänderung, anatomische Unterschiede diverser Körperregionen oder therapeutische Effekte können mithilfe der D-OCT nachgewiesen werden.

Zusammengefasst bietet diese Fähigkeit zur Darstellung kleiner Blutgefäße in hoher Auflösung und in ausreichender Tiefe neue Möglichkeiten auf dem Gebiet der Wundheilung. Dies erlaubt die Beurteilung der Angiogenese, die eine zentrale Rolle bei nicht heilenden Wunden spielt, da eine persistierende niedrige Sauerstoffversorgung bereits als entscheidender Faktor zur verzögerten Wundheilung ausreichend bewiesen worden ist. Für die Beurteilung von Gefäßpathologien und Blutperfusion in Wunden gibt es bisher wenig nicht invasive bildgebende Verfahren wie z.B. die „Laser-Doppler-Flowmetrie“, die über eine niedrige Auflösung verfügt (35). Die Photoplethysmographie eignet sich andererseits für die Feststellung venöser Volumen-Veränderungen. Die D-OCT ermöglicht sowohl die Darstellung von Blutgefäßmorphologien als auch des Blutflusses und eignet sich somit sehr gut für die Beurteilung der Durchblutung von Wunden und ihrer umgebenden Haut, v.a. auch im Zeitverlauf (35).

Die Differenzialdiagnose zwischen chronischen Wunden verschiedener Genese stellt häufig eine Herausforderung dar. Eine Biopsie führt voraussichtlich zur endgültigen Diagnose, jedoch ist dieses Verfahren kontraproduktiv bei verzögerter Wundheilung. Zur Erforschung der Wundheilung eignen sich Biopsien nicht, da nach einer Probeentnahme keine wiederholte Biopsie an der gleichen Stelle zur Verlaufsbeurteilung möglich ist. Mithilfe der D-OCT können multiple nicht invasive in vivo „Biopsien“ der Wunde und Wundumgebung durchgeführt werden, die ein vollständiges Monitoring des Heilungsprozesses erlauben (74).

1.4 Zielsetzung der Dissertationsarbeit

Die optische Kohärenztomographie (OCT) hat sich als dermatologisches Diagnostikinstrument zur Darstellung der Mikro-Morphologie der Haut bewiesen. Die neue Möglichkeit zur Darstellung von Blutgefäßen (einschließlich Kapillaren) und des Blutflusses trägt zusätzliche, wichtige Informationen bei. So ermöglicht die dynamische OCT (D-OCT) eine nicht invasive, in vivo Untersuchung der örtlichen Gefäße und ihrer Muster, die bisher so nicht darzustellen waren (73, 89).

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung und Analyse des Gefäßnetzwerkes der Haut bei chronischen venösen Ulzera mittels D-OCT innerhalb einer Beobachtungsstudie. Dies bietet eine neue Möglichkeit zur Verlaufsuntersuchung von chronischen Wunden. Die

Messungen werden ergänzt durch folgende nicht invasive und CE- bzw. FDA-zertifizierte Untersuchungen: eine Fotodokumentation und die Temperaturmessung der Haut.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit soll die Datenerfassung mit anschließender retrospektiven statistischen Datenanalyse der bereits erfolgten klinischen Untersuchungen an chronischen Ulzera durchgeführt werden. Diese klinischen Untersuchungen (OCT-Messungen, Fotodokumentation, Temperaturmessung und Anamnese) wurden zuvor durch Prof. Dr. med. Julia Welzel (Direktorin der Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Augsburg) und Dr. med. Sandra Schuh (Oberärztin der Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Augsburg) durchgeführt. Die Datenauswertung ist bereits bei Studienplanung als ein Teil des gesamten Projektes vorgesehen worden.

Die Daten, die im Rahmen einer prospektiven nicht interventionellen Beobachtungsstudie von Beinulzera aufgrund von chronisch-venöser Insuffizienz über einen Zeitraum von 16 Wochen erhoben wurden, werden nunmehr in dieser Dissertation ausgewertet. Es traten bei der Betrachtung mit dem nicht invasiven Verfahren - der optischen Kohärenztomographie - keine Risiken oder Nebenwirkungen auf. Das geplante therapeutische Vorgehen wird durch die Untersuchungen nicht beeinflusst.

Fragestellung

Die Hypothesen lauten:

Unterschiedliche Lokalisationen der Ulzera (Ulkusumgebung, Ulkusrand und Ulkusbett) weisen verschiedene Gefäßmuster auf, die sich im zeitlichen Verlauf verändern können. Darüber hinaus gibt es Unterschiede im Gefäßmuster zwischen heilenden und nicht heilenden chronischen Wunden, die therapeutische Konsequenz haben könnten.

Die Fragestellung lautet:

1. Kann mittels D-OCT eine nicht invasive Vorhersage bezüglich der Wundheilung bei chronischen Beinulzera getroffen werden?
2. Existieren Unterschiede in Bezug auf die Gefäßmuster an unterschiedlichen Lokalisationen innerhalb der Ulzera (Ulkusumgebung, Ulkusrand und Ulkusbett) im Vergleich zur kontralateralen nicht ulzerierten Haut?

3. Verändern sich die Gefäßmuster mit der Wundheilung im zeitlichen Verlauf (Woche 0, 4, 8, 12 und 16)?
4. Besteht ein Unterschied in der Gefäßmorphologie und/oder im Gefäßmuster zwischen heilenden und nicht heilenden chronischen Wunden? Wenn ja, wie äußert sich dieser?

Das primäre Studienziel war die Evaluierung der klinischen Bedeutung der dynamischen OCT für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Wundheilungsstörungen. Im Vordergrund standen die Analyse der Gefäßmorphologie mittels optischer Kohärenztomographie an unterschiedlichen Stellen der Wundregion und die Beurteilung der Gefäßdichte sowie möglicher wiederkehrender Muster und deren Assoziation zur Wundheilung.

Als Nebenhypothese sollte die Vorhersagefähigkeit der OCT bezüglich der Wundheilung untersucht werden.

In dieser Studie werden erste Erfahrungen gesammelt, welche Gefäßmuster bei chronischen Ulzera zu sehen sind und wie diese sich bei der Wundheilung oder Wundheilungsstörung im Verlauf verändern. Basierend auf dieser Proof-of-Concept Studie soll dann eine weitere Blind- und Multicenterstudie durchgeführt werden. Durch die stetige Alterung unserer Bevölkerung wird vermutlich in Zukunft die Inzidenz an chronischen Beinulzera und Wundheilungsstörungen noch weiter steigen. Die Blutgefäße geben uns somit Auskunft über physiologische und pathologische Prozesse der Haut. Ihre Darstellung mittels D-OCT könnte daher künftig die Differenzierung von Ulzera verschiedener Genese erlauben. Dies ermöglicht eine individuellere, Patient*innen-orientiertere Therapie und ebenso das Monitoring von Wunden.

2. Material und Methoden

2.1 Patient*innen

Im Zeitraum von Mai 2017 bis Oktober 2017 wurden 12 Patient*innen (8 Frauen, 4 Männer; Altersmedian 73 Jahre alt, Spannweite 50 – 88 Jahre) mit 16 chronischen venösen Ulzera der unteren Extremitäten in der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Universitätsklinikum Augsburg in die Studie eingeschlossen. Alle Patient*innen wurden über den Ablauf der Studie vollumfänglich aufgeklärt. Ihre schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Studienteilnahme liegt vor.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung jünger als 18 Jahre alt waren. Vor Beginn der Studie wurden folgende weitere Ausschlusskriterien festgelegt: schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Karzinome (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs im Rumpfbereich), Patient*innen in onkologischer Behandlung oder auf der Warteliste für interventionelle Behandlungen. Patient*innen mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz, signifikanter Niereninsuffizienz (definiert als Verdoppelung des Kreatininwertes), Apoplex, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Raynaud-Phänomen, Charcot-Fuß oder schwangere Patientinnen. Superinfizierte Ulzera wurden ebenso ausgeschlossen oder vor Studienbeginn behandelt.

Eingeschlossen wurden volljährige Patient*innen, die sich in Behandlung in der Tagesklinik unserer dermatologischen Klinik befanden. Es wurden Patient*innen mit chronischen venösen Ulzera der unteren Extremitäten eingeschlossen, welche mindestens seit drei Monaten bestanden. Bilaterale Ulzera wurden ebenso eingeschlossen. Sechs Patient*innen litten an Diabetes mellitus Typ II. Ein Patient / eine Patientin erhielt eine Lokalbehandlung aufgrund einer Psoriasis. Ein Patient / eine Patientin erhielt einen oralen β -Blocker (Propranolol). Sechs Patient*innen wurden antikoaguliert (zwei mit Phenprocoumon, drei mit Acetylsalicylsäure und einer mit Acetylsalicylsäure/Clopidogrel).

Die eingeschlossenen Patient*innen hatten einen ABPI (Ankle Brachial Pressure Index oder Knöchel-Arminde) $\geq 0,5$ bis $< 1,2$ am ulzerierten Bein. Darunter hatten sechs

ulzerierte Beine einen ABPI unter 0,9. Alle Patient*innen wurden vor Studienbeginn einer Duplex-Sonographie als Routineuntersuchung unterzogen. Es wurde eine Veneninsuffizienz (des profunden und/oder superfiziellen Venensystems) bei allen eingeschlossenen Patient*innen nachgewiesen. Jegliche Wunden wurden entsprechend der lokalen Standardprotokolle des Universitätsklinikums Augsburg behandelt. Die vorbestehende Dauer der Ulzera lag zwischen 14 Monaten und 15 Jahren.

Es war keine Kontrollgruppe von Patient*innen ohne Ulkus cruris vorgesehen. Als interne Kontrolle diente die nicht ulzerierte Haut am kontralateralen Bein in gleicher Lokalisation.

Der ethische Standard der Deklaration von Helsinki (neueste Fassung) und internationale Leitlinien in Bezug auf klinische Studien mit Patient*innen wurden zu jedem Zeitpunkt eingehalten.

2.2 Studiendurchführung

Die Studie wurde mit der Zustimmung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt (Projektnummer 755-16).

Es handelt sich um eine prospektive, nicht randomisierte, nicht interventionelle Beobachtungsstudie im teilstationären Bereich. Das geplante therapeutische Vorgehen wurde durch die Untersuchungen dieser Studie nicht beeinflusst. Die OCT-Scans wurden in 4-wöchigen Intervallen bei den teilstationären Kontrollen zum Verbandswechsel und zur klinischen Beurteilung des Heilungsprozesses durchgeführt (Abbildung 2).

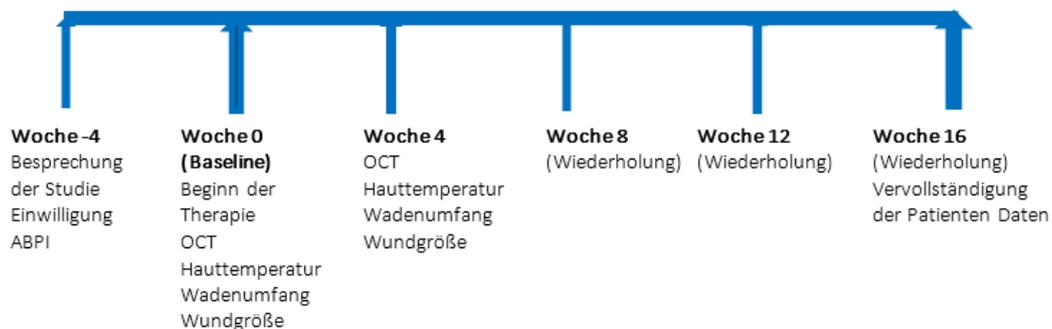


Abbildung 2. Studienplan.

Bei der „baseline“ (Woche 0) und bei jeder folgenden Untersuchung wurden OCT-Aufnahmen an den Wundrändern durchgeführt. Diese Technik untersucht lediglich kleine Hautareale, sodass mehrere Messungen notwendig sind, um eine umfassende Erfassung der Wunde zu dokumentieren. Ergänzend erfolgte die Fotodokumentation der Wundheilung mit einer Canon Powershot A1200 mit eingebautem Flash und mit einem festen Abstand von 15 cm, die Messung der Ausdehnung der Wunddefekte (längster Durchmesser, Durchmesser in der orthogonalen Richtung und vom Wundareal) sowie die Bestimmung der Hauttemperatur und Messung der Waden-Zirkumferenz. Die Waden-Zirkumferenz wurde an dem Mittelpunkt des Unterschenkels mittels Papierklebeband beim sitzenden Patienten/bei sitzender Patientin mit hochgelagerten Beinen gemessen. Die erfassten Daten wurden retrospektiv analysiert und korreliert.

Bei jeder chronischen Wunde wurden die gleichen diagnostischen Abläufe eingehalten und die Messungen der Messpunkte „WPS“ (Wundpol superior), „WPI“ (Wundpol inferior), „WPL“ (Wundpol links) und „WPR“ (Wundpol rechts) wurden durchgehend an den Wundpolen der Wundränder ausgeführt, um eine Reproduzierbarkeit der Messungen zu garantieren. Den Messstellen „WPS“ und „WPI“ entsprachen kranial und kaudal. Die Messstellen „WPL“ und „WPR“ wurden aus der Sicht des Untersuchenden definiert. Zwei Referenzmesspunkte wurden in benachbarter dermatosklerotischer Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt („BH“) und in nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde am Ulkus-Bein („KH“) festgelegt (Abbildung 3).

Alle Läsionen wurden während des kompletten Studienablaufs mit dem OCT-Gerät VivoSight® Dx von Michelson Diagnostics (Kent, Vereinigtes Königreich) untersucht. Der Studienablauf erfolgte nach einem zuvor festgelegten Zeitplan mit insgesamt fünf Messterminen je Studienteilnehmer innerhalb eines vierwöchigen Zeitraums. Die nicht-invasive Untersuchung der Haut wurde in vivo durchgeführt und war für die Patient*innen schmerzlos.

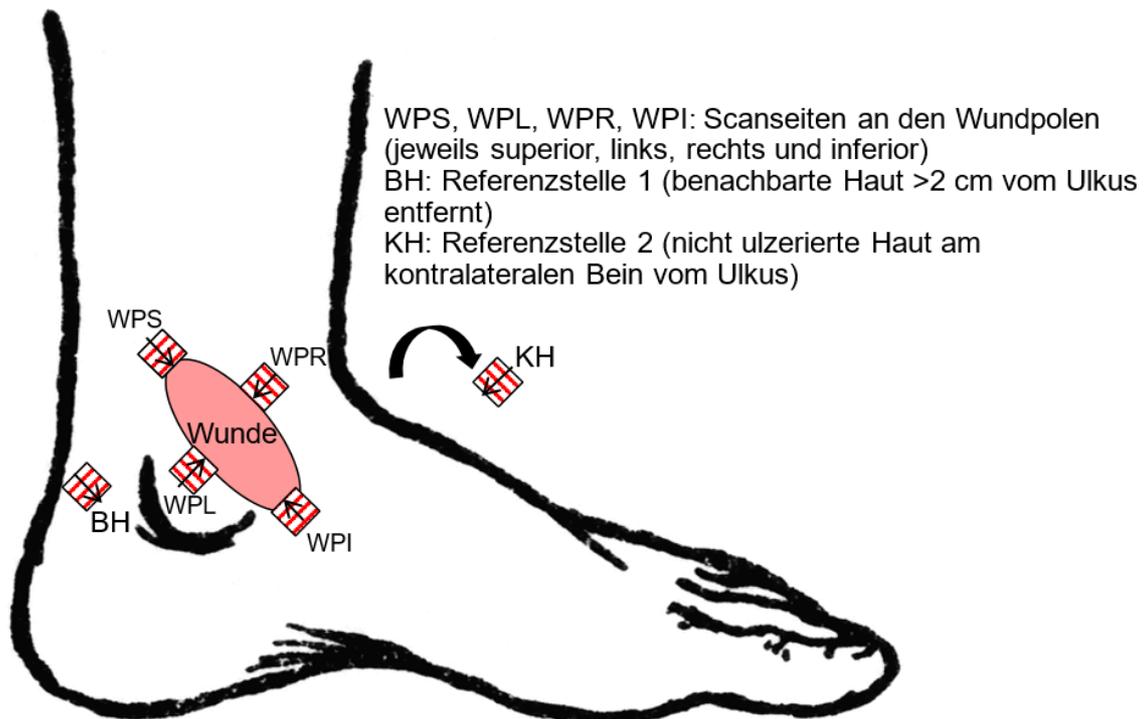


Abbildung 3. Messstellen der Studie.

2.3 Messgeräte und Messablauf

2.3.1 Optische Kohärenztomographie - VivoSight®

Das eingesetzte OCT-Gerät (Abbildung 4) ist eine mobile Einheit, die über ein flexibles, kleines, leichtes Handstück (Messkopf) verfügt, in welchem sich die optische Einheit der OCT befindet. Dies ermöglicht die Untersuchung schwer zugänglicher Hautareale. Die unterschiedlichen Abstandshalter werden je nach Befund auf die Haut aufgesetzt, um die optimale Fokusebene zu garantieren. Bei diesem Gerät erfolgt keine Vorbehandlung der Haut. Der flexible Messkopf wird per Hand auf die zu messende Stelle gehalten (89). Die Abstandshalter sind mehrfach verwendbare Plastikaufsätze, die während des Messvorgangs in unmittelbarem Kontakt zu den Wundrändern stehen und deswegen als potenzieller Risikofaktor für Kreuzinfektionen gelten. Aus diesem Grund gilt die OCT als kontraindiziert bei offenen Wunden (7). Infolgedessen wurden in dieser Studie sterilisierte, in einer versiegelten, transparenten Plastikhülle eingewickelte Aufsätze verwendet (Abbildung 5), die nach dem Anbringen der Plastikhülle fixiert wurden, um eine Messung der Wunden ohne Qualitätsverlust der gewonnenen Bilder oder jegliche

Artefakte (wie zum Beispiel Falten der Plastikhülle) zu gewährleisten. Diese sterilen Plastikhüllen wurden täglich und zwischen jedem Patienten / jeder Patientin gewechselt sowie vollständig über das Handstück und das zuführende Kabel des Messgerätes angebracht, um das Infektionsrisiko zu reduzieren. Nach jeder Verwendung wurde außerdem das Gerät wischdesinfiziert, bevor es an einem weiteren Patienten / einer weiteren Patientin zur Untersuchung eingesetzt wurde.



Abbildung 4. OCT Gerät VivoSight® (Michelson Diagnostics, Kent, Vereinigtes Königreich).

Die technischen Komponenten des Gerätes, einschließlich Handstück, Maus und Tastatur, sind durch ein wischdesinfizierbares Gehäuse verkleidet. Das VivoSight® OCT Gerät verfügt sowohl über eine CE- als auch eine ISO-Zertifizierung (7, 49).



Abbildung 5. Messkopf und steriler Aufsatz des OCT Gerätes VivoSight® in sterilisierter Plastikhülle (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Maximilian Berger).

Als Lichtquelle des Systems wird hier ein spezieller Klasse 1 Laser (HSL 2000, SANTEC CORPORATION, Komaki, Japan) eingesetzt, der nach europäischer Norm (EN) 60825-1 klassifiziert ist und somit für das menschliche Auge als ungefährlich eingestuft wird (50, 72). Die Wellenlänge des Lasersystems beträgt 1305 nm. Das System beruht auf den Prinzipien der Michelson Interferometrie (siehe Kapitel 1.3). Die Einheit weist eine optische Auflösung im Gewebe von $< 7,5 \mu\text{m}$ lateral und $< 5 \mu\text{m}$ axial auf. Der Scanbereich hat eine Größe von 6 mm x 6 mm. In der optischen Einheit wird ein Laserstrahl in 4 einzelne Lichtstrahlen aufgespalten, die jeweils eine andere Tiefenebene fokussieren. Dieses sogenannte multi-beam-System ist dem single-beam-System aufgrund seiner höheren lateralen Auflösung überlegen und ermöglicht auch eine gewebeabhängige höhere Eindringtiefe von 1,2 mm bis 2 mm. Mithilfe der multi-slice Funktion kann die Software aus der Erstellung eines vertikalen B-Scans und eines zeitgleich angefertigten En-Face Scans ein dreidimensionales Bild errechnen. Die

Aufnahme eines dreidimensionalen Bildes von 6 mm x 6 mm Fläche benötigt 30 Sekunden (7, 73, 89). Unterhalb des Gehäuses befand sich eine Fußbedieneinheit mit drei Fußtasten zur Auswahl der Optionen „Free-run“, „Multi“ und „En-Face“. Die „Free-run“-Funktion diente mit vertikalen Bildaufnahmen der vergangenen 5 - 10 Sekunden wie beispielsweise der optimalen Positionierung des Handstücks. Durch die „Multi“-Funktion konnten vertikale Aufnahmen der gewünschten Hautstellen erstellt und gespeichert werden, wobei Multi 1 mit 60 Bildern und Multi 2 mit 500 Bildern erstellt wurden. Im „En-Face“-Modus kann eine horizontale Bilddarstellung erfolgen (72).

Die dynamische OCT (D-OCT, auch „speckle-variance“-OCT) ermöglicht darüber hinaus eine gleichzeitige Darstellung der oberflächlichen Blutgefäße. Dies gelingt nicht durch den Doppler-Effekt, sondern durch schnelles repetitives Scannen derselben Stelle, wodurch sich bewegende Pixel, den zellulären Blutbestandteilen entsprechend, detektiert werden können. Das Prinzip beruht auf dem Nachweis von Bewegungsabläufen in OCT-Bildern (73). Die erzeugten Bilder werden sowohl im „Tagged image file format“ (TIFF)- als auch im „Digital Imaging and Communications in Medicine“ (DICOM)-Format auf der lokalen Festplatte gespeichert (72).

2.3.2 Messablauf

Zur Messung wurde der Messkopf des OCT-Gerätes mit dem ausgewählten Abstandshalter auf die gewünschte, zu untersuchende Hautstelle ohne notwendige Vorbereitung der Haut angebracht. Zur Verfügung standen 4 unterschiedlich große Abstandshalter für die optimale Fokussierung des gewünschten Hautareales. Sowohl die vertikale als auch die horizontale Positionierung wurden jederzeit am Monitor kontrolliert. Somit wurden Bewegungsartefakte minimiert und die Qualität der Messungen garantiert (7). Die Positionierung des Messkopfes wurde mit beiden Händen ohne Ausübung von Druck durchgeführt, um eine Vasokonstriktion der Blutgefäße zu vermeiden. 120 Einzelbilder wurden innerhalb von 30 Sekunden angefertigt, die mit Softwareunterstützung zu einem kompletten Bild zusammengefügt wurden. Eine Auswertung der Aufnahmen konnte durch den Export der Bilddateien im Tagged image file format erfolgen.

Insgesamt wurden pro Untersuchung sieben unterschiedliche Stellen der Wunde mittels OCT untersucht. Die Messungen 1 bis 4 erfolgten am Wundrand. Die fünfte Messung

erfolgte im Wundzentrum. Die sechste Messstelle befand sich an dermatosklerotischer benachbarter Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt und der siebte Messpunkt an nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde (Abbildungen 3 und 6). Bei allen Messungen am Wundrand wurde darauf geachtet, dass sich nicht ulzerierte Haut auf der linken Bildseite und das Wundbett auf der rechten Seite befindet (Scan von außerhalb der Wunde bis zum Wundzentrum). Alle OCT-Messungen wurden bei liegenden Patient*innen in Supination durchgeführt. An allen untersuchten Stellen erfolgte ebenso die kontaktlose, nicht invasive Temperaturmessung der Haut mit dem Infrarot-Thermometer „Exergen Temporal Scanner TAT-2000™“. Dieses Thermometer ist CE-zertifiziert und verfügt über Einweg-Aufsätze. Die gemessene Temperatur wird auf dem LCD-Display mit einer Genauigkeit von 0,1 Grad Celsius angezeigt.

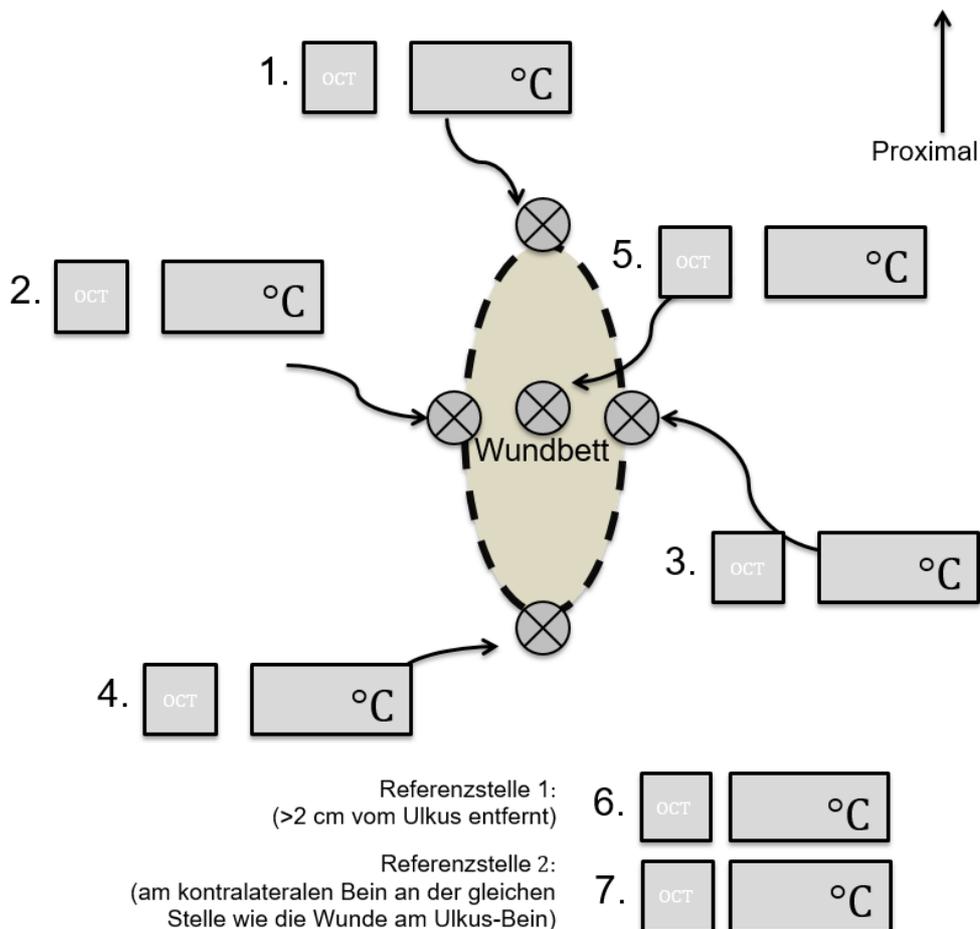


Abbildung 6. Sieben definierte Messpunkte.

Die Wundausdehnung wurde mit dem sterilen Folienverband „Opsite Flexigrid“ (Smith & Nephew) erfasst. Der Folienverband wurde auf den Ulzerationen angebracht und die Wundränder wurden mit einem sterilen Hautmarker eingezeichnet. Es erfolgte die Markierung des oberen Poles (Richtung Knie) um die Orientierung festzulegen. Anschließend wurde der Folienverband abgenommen und die Wundausdehnung (Durchmesser zwischen den Polen) sowie das Wundareal (durch Zählen der Gitterquadrate innerhalb der markierten Linie auf dem Folienverband) gemessen.

Die Waden-Zirkumferenz wurde an dem Mittelpunkt des Unterschenkels mittels Papierklebeband bei sitzenden Patient*innen mit hochgelagerten Beinen gemessen.

2.3.3 Bildanalyse

Die Auswertung der OCT-Bilder wurde mit der Funktion „Volume Viewer“ des Softwareprogrammes J® (und dem OCT-Filter V2.1 (von Marco Manfredi und Constantino Grana, Modena, Italien) (46)) für die horizontalen „En-Face“ Bildprojektionen vorgenommen. Dieses Tool bietet eine Sicht auf die Form der Blutgefäße in den gewonnenen D-OCT-Bildern in einem 6 x 6 g.

Die Aufnahme der dynamischen Blutversorgung in der OCT wird simultan mit dem strukturellen Gewebe erfasst und unverzüglich überlagernd auf den strukturellen OCT-Bildern dargestellt. Diese Überlagerung ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Gefäßen und Hautstrukturen (85).

Für die einheitliche und reproduzierbare Analyse der Bilder wird die von M. Ulrich et al. festgelegte Terminologie als Standardnomenklatur zur Auswertung der unterschiedlichen Gefäßmuster verwendet. Diese Nomenklatur wurde, um einen international einheitlichen Standard einhalten zu können, in Englisch verfasst. (7, 35, 85). Es wurde eine zusätzliche morphologische Kategorie hinzugefügt, die als „clump“ bezeichnet wurde. Dies entsprach großen, geknäuelten Blutgefäßen, die häufig in Gruppen angetroffen werden und ein „mottle“-ähnliches Erscheinungsbild aufweisen (35, 73). Die Häufigkeit jeder morphologischen Gefäßform wurde visuell auf einer Skala von 0 bis 3 eingeschätzt, wobei „0“ nicht vorhanden, „1“ wenig, „2“ mäßig und „3“ viel entsprach. Die Dichte der Blutgefäße wurde im Anschluss an u. g. Bildbearbeitung im

Volume Viewer mit dem Image J® Tool „Measure“ im Prozentwert berechnet. Dieses Tool stellt die durchschnittliche Pixel-Intensität in der projizierten Datei dar (35).

Es wurden zwei Parameter untersucht: Das Auftreten verschiedener Gefäßmorphologien und die Gefäßdichte im untersuchten Hautareal. Die Analyse der gewonnenen D-OCT-Bilder erfolgte ohne Nachbearbeitung der TIFF-Dateien. Zur Analyse der Gefäßdichte wurde das ImageJ® 3D Plugin Volume Viewer verwendet. Die Bildauswertung erfolgte bei diesem Vorgang nach vorheriger Reduzierung der Farbtiefe auf 8 Bit und einer Anpassung der Helligkeit auf ein Minimum des Wertes 85, um das sog. Hintergrundrauschen möglichst zu minimieren. Das bearbeitete Bild wurde folglich mit Volume Viewer untersucht. Die Dichte des gesamten Bildes wurde durch die Software berechnet. Die Ergebnisse wurden tabellarisch für jedes einzelne Bild in einer Excel® Tabelle dokumentiert. Die Auswertung erfolgte durch den Vergleich der einzelnen Gefäßdichteparameter des jeweiligen Patienten / der jeweiligen Patientin im Verlauf der fünf Untersuchungen.

Bei der Auswertung der Bilder sollte nicht nur die Morphologie der Gefäße, sondern auch das mikrovaskuläre Muster des gesamten Bildes analysiert werden. Dieses mikrovaskuläre Muster wurden in En-Face Bildern bewertet. Die En-Face-Analyse umfasst sowohl die Evaluation des mikrovaskulären Musters (D-Parameter) als auch die Beschreibung einzelner Gefäßformen (S-Parameter). Die D-Parameter umfassen folgende englische Begriffe: depth (Tiefe), density (Dichte), diameter (Durchmesser), direction (Anordnung) und distribution (Verteilung). Die S-Parameter beschreiben die Form der einzelnen Gefäße (vom englischen Begriff „shape of vessels“), die auf einem En-Face-Bild beschrieben werden können (85).

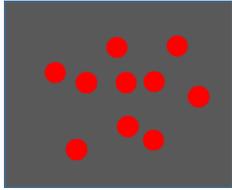
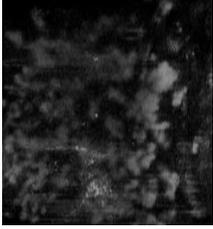
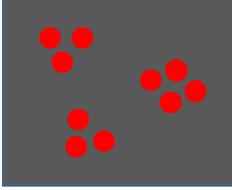
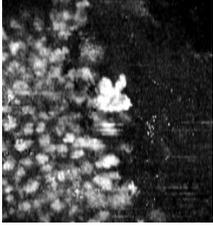
Zur Analyse der Tiefe der gewonnenen Bilder kann die automatische Funktion der Oberflächenerkennung mit der integrierten Software herangezogen werden. Dieser sog. „fitted En-Face“-Modus rekonstruiert in En-face-Bildern die Kontur der Epidermis und lässt durch eine Nivellierung der Oberfläche eine optimale Darstellung einzelner Schichten in verschiedenen Tiefen eines En-Face-Bildes zu. Damit wird eine Fehlinterpretation der Gefäßformen im Bereich von Unebenheiten der Epidermis verhindert, vor allem am Wundrand (7). Die Auswertung der En-Face-Bilder wurde in einer standardmäßigen Tiefe von 300 µm bewertet. In dieser Tiefe können sowohl

Kapillaren der papillären Dermis als auch Gefäße des tiefen dermalen Gefäßplexus analysiert werden (85).

Die Anordnung der Gefäße kann parallel zueinander, sternförmig von einem zentralen Punkt ausgehend oder ohne erkennbare Orientierung sein (85).

Die Verteilung der Gefäße kann regulär (gleiches Muster und gleiche Erscheinungsform über das komplette Bild), irregulär (chaotische Verteilung und unterschiedliche Erscheinungsformen innerhalb des Bildes) oder gruppiert (Anwesenheit von gruppiert auftretenden Gefäßen des gleichen Typs) sein (Tabelle 2).

Tabelle 2. Gefäßverteilungen in En-Face D-OCT Bildern

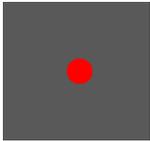
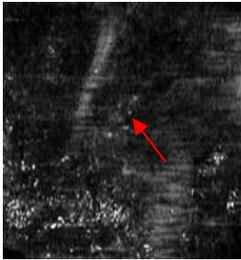
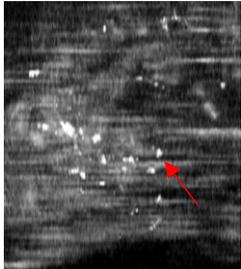
Gefäßverteilung	Schema	Beispiel
Irregulär		
Regulär		
Gruppiert		

Die S-Parameter beschreiben die Analyse der Form einzelner Gefäße in En-Face Bildern (Tabelle 3). „Dots“ sind kleine rote Punkte und entsprechen den Gefäßen mit vertikaler Ausrichtung zu der Oberfläche. Als „blobs“ beschreibt man ebenso vertikal orientierte Gefäße, die als größere runde oder ovale Globuli dargestellt werden. „Coils“ sind spiralförmige, geknäuelte Gefäße. Die „lines“ werden als feine, rote Linien

dargestellt. Als „*curved*“ werden kommaförmige Linien bezeichnet. „*Serpiginous*“ werden Gefäße genannt, die schlangenförmig verlaufen und häufig in ihrem Verlauf eine Verzweigung aufweisen (85). In dieser Studie wurde außerdem die neue morphologische Bezeichnung „*clumps*“ angeführt, die Knoten-ähnliche Gefäße beschreibt (35, 73).

Die Netzwerkformen beschreiben die Anordnung der Gefäßformen *dots*, *blobs*, *coils* und *clumps*. Diese Netzwerkformen können folgende Muster aufweisen: „*kein Muster*“, „*cluster*“, „*chaos*“, „*mesh*“ oder „*mottle*“. Ein „*mesh*“-Muster beschreibt die Bildung eines Netzwerkes linearer Gefäße. Als „*mottle*“ definiert man das Muster, bei dem die Strukturen in einigen wenigen, scharf begrenzten, Zonen auftreten. Das „*cluster*“-Muster charakterisiert sich durch die Präsenz von Arealen mit einer Gruppe von Gefäßen der gleichen Morphologie. Unter „*chaos*“-Muster versteht man eine chaotische Verteilung von Gefäßen unterschiedlicher Morphologie (Tabelle 4) (35, 73, 85).

Tabelle 3. Verschiedene Gefäßformen in En-Face D-OCT Bildern. Die Pfeile markieren die jeweiligen Gefäßformen

Bezeichnung	Schema	Beispiel
Dots		
Blobs		

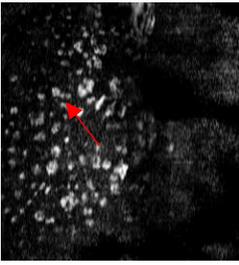
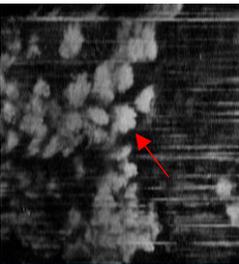
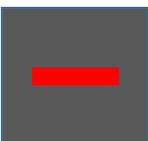
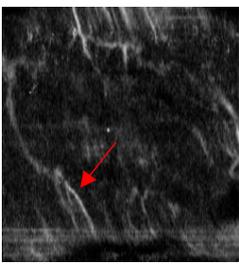
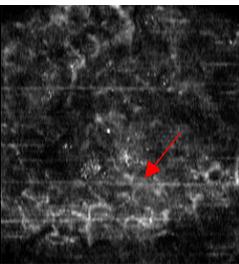
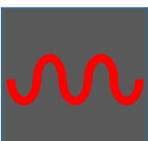
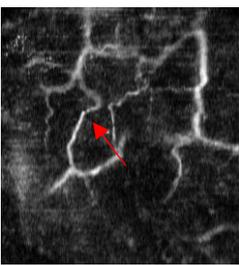
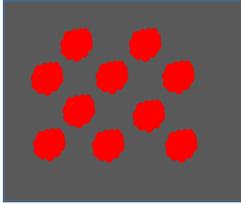
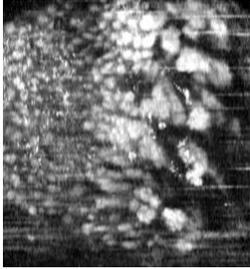
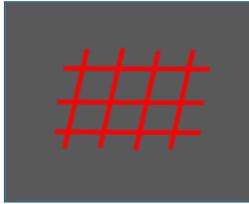
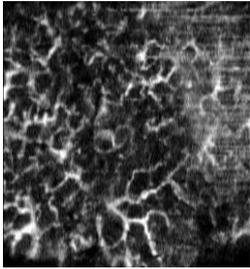
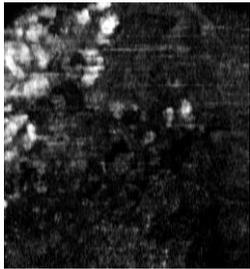
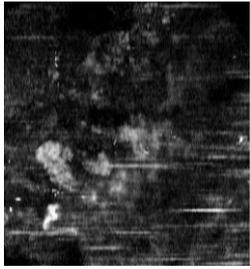
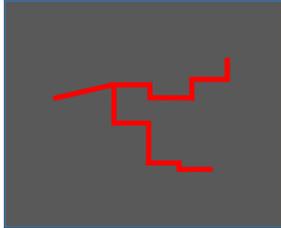
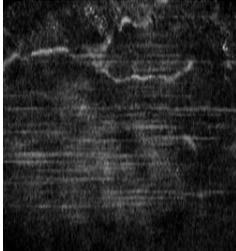
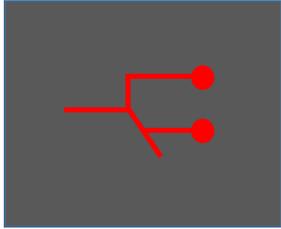
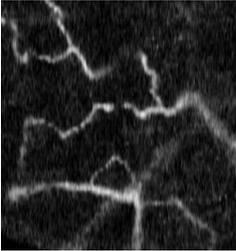
Coils		
Clumps		
Lines		
Curves		
Serpiginous		

Tabelle 4. Netzwerkformen in En-Face D-OCT Bildern

Netzwerkformen	Schema	Beispiel
Mottle		
Mesh		
Cluster		
Chaos		

Darüber hinaus können *lines*, *curves* und *serpiginous* Gefäße eine Verzweigung aufweisen, welche als „arborizing“ oder „bulging“ unterteilt werden können (Tabelle 5). „Arborizing“ steht für baumartige Verästelungen mit Abnahme der Gefäßdurchmesser mit zunehmender Verzweigung. Die „bulging“-Verzweigung beschreibt sich fortlaufend vergrößerte aneurysmatische Aussackungen der Gefäße.

Tabelle 5. Formen der Gefäßverzweigung in En-Face D-OCT Bildern

Verzweigungsform	Schema	Beispiel
Arborizing		
Bulging		

2.4 Auswertung/Statistik

Die Datensammlung aller Patientendaten und die statistischen Abbildungen erfolgten in anonymisierter Form mit Microsoft® Excel® und Microsoft® PowerPoint® 2016 für Windows 10. Für die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde in Kollaboration mit dem Lehrstuhl für Rechnerorientierte Statistik und Datenanalyse am Institut für Mathematik der Universität Augsburg die Software „R“ in der Version 4.1.2. (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.) verwendet. *P*-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant, *P*-Werte < 0,01 als sehr signifikant und *P*-Werte < 0,001 als höchst signifikant betrachtet (11).

3. Ergebnisse

3.1 Patientengut

Alle Patient*innen, die in die Studie aufgenommen wurden, waren zum Zeitpunkt der Studie über 18 Jahre alt und wiesen chronische Wunden an den unteren Extremitäten auf.

8 Studienteilnehmende waren weiblich und 4 Studienteilnehmende männlich. Das Alter der Patient*innen lag zwischen 50 und 88 Jahren. Der Altersmedian betrug 73 Jahre. Alle chronischen Ulzera wurden im Rahmen der Studie an oben erläuterten standardisierten Stellen mittels D-OCT untersucht. Die Untersuchungen wurden an den geplanten Behandlungsterminen durchgeführt. Alle Wunden wurden entsprechend der lokalen Standardprotokolle des Universitätsklinikums Augsburg behandelt. Das geplante therapeutische Vorgehen wurde durch diese Studie nicht beeinflusst.

Bei 4 Studienteilnehmer*innen bestanden jeweils bilaterale Ulzera an den Unterschenkeln. Somit wurden insgesamt 16 chronische Ulzera untersucht, wovon sich sechs am rechten und zehn am linken Unterschenkel befanden (Abbildung 7).



Abbildung 7. Zwei klinische Beispiele, aufgenommen in der Woche 0 der Studie. Rechts: Ulkus am rechten Unterschenkel. Links: Ulkus am linken Unterschenkel.

Der Median der Größe aller Ulzerationen lag bei 25,115 cm². Dabei waren 2 cm² das Minimum und 329,7 cm² stellten das Maximum dar (Abbildung 8).

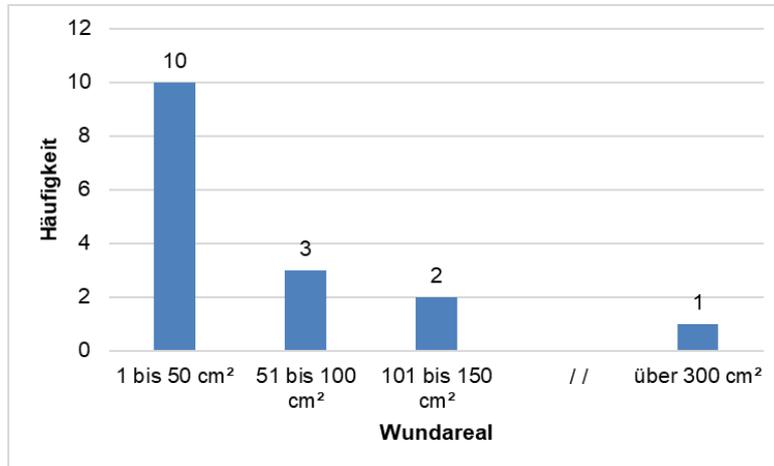


Abbildung 8. Verteilung des Wundareals der untersuchten Wunden.

3.2 Dynamische optische Kohärenztomographie VivoSight®

Es wurden jeweils die Mittelwerte der Messstellen 1 bis 7 für das durchschnittliche Auftreten der sieben Gefäßformen (*dots, blobs, coils, clumps, lines, curves und serpiginous*) in einer Tiefe von 300 µm ermittelt. Die Häufigkeit der Gefäßformen wurde auf einer Skala von 0 bis 3 eingeschätzt, wobei „0“ nicht vorhanden, „1“ wenig, „2“ mäßig und „3“ viel entsprach. Die jeweiligen Gefäßstrukturen wurden pro Patient*in bei allen sieben Messstellen ausgewertet.

Tabelle 6. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) der sieben Gefäßformen bei 300 µm aller fünf Kontrolltermine an den sieben einzelnen Messstellen (MS). WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WZ: Wundzentrum, BH: benachbarte Haut, KH: Haut des kontralateralen Beines; für alle MS gilt n = 75.

	Dots	Blobs	Coils	Clumps	Lines	Curves	Serpiginous
	MW±SD						
WPS	1.37 (0.90)	0.72 (0.81)	1.19 (1.06)	2.04 (0.97)	1.05 (0.77)	0.80 (0.75)	0.03 (0.16)
WPL	1.32 (0.90)	0.75 (0.82)	1.11 (1.03)	1.93 (0.89)	1.21 (0.79)	0.92 (0.77)	0.08 (0.32)
WPR	1.44 (0.93)	0.68 (0.72)	1.03 (1.04)	1.88 (1.08)	1.09 (0.82)	0.83 (0.72)	0.11 (0.42)
WPI	1.20 (0.84)	0.65 (0.80)	1.19 (1.13)	2.18 (0.85)	1.11 (0.79)	0.74 (0.76)	0.08 (0.43)
WZ	1.41 (0.81)	0.83 (0.76)	0.93 (0.89)	1.09 (1.11)	1.25 (0.82)	1.00 (0.81)	0.25 (1.13)
BH	0.84 (0.84)	0.35 (0.58)	0.83 (0.88)	0.59 (0.86)	1.44 (0.83)	1.04 (0.78)	1.32 (1.12)
KH	1.05 (0.93)	0.43 (0.68)	0.57 (0.82)	0.25 (0.62)	1.36 (0.90)	1.04 (0.80)	1.49 (1.02)

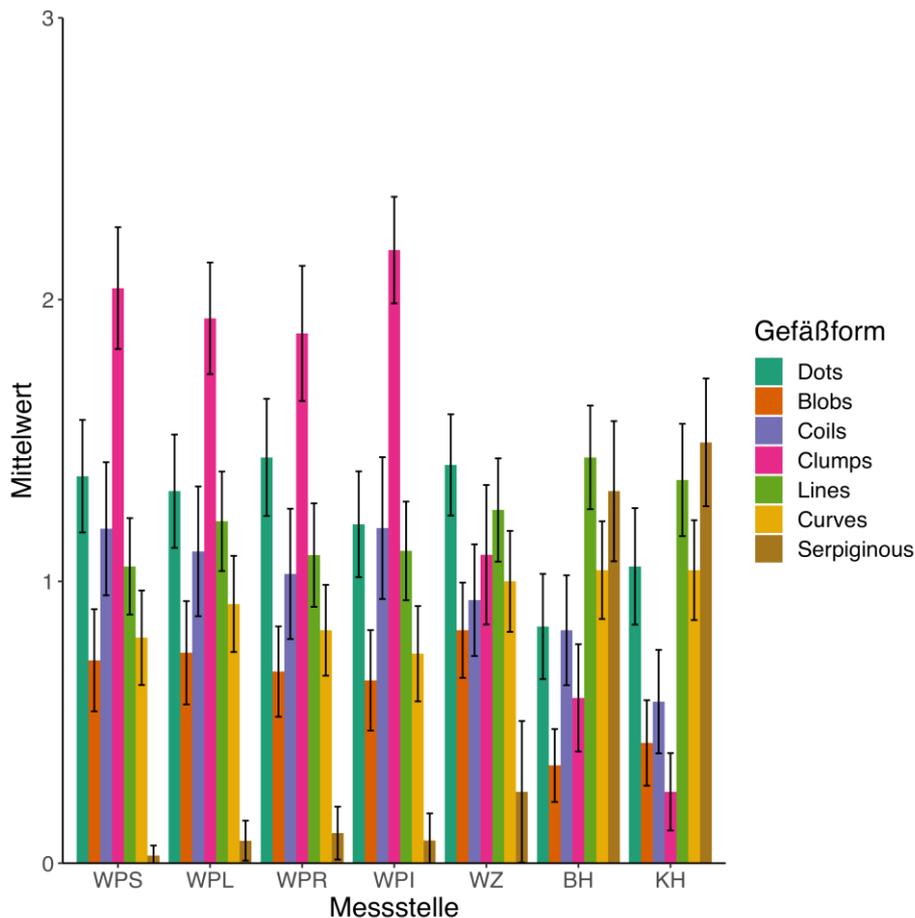


Abbildung 9. Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen an den sieben Messstellen. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WZ: Wundzentrum, BH: benachbarte Haut, KH: Haut des kontralateralen Beines.

Prinzipiell können alle Gefäßformen in den sieben unterschiedlichen Untersuchungsarealen nachgewiesen werden, wobei die *clumps* häufiger am Wundrand und im Wundzentrum als in nicht ulzerierter Haut auftreten. Im Gegensatz dazu sind die *serpiginous vessels* häufiger in nicht ulzerierter Haut als am Wundrand oder im Wundzentrum zu sehen (Tabelle 6 und Abbildung 9).

3.2.1 Morphologische Beobachtungen und statistische Auswertung der Gefäßstrukturen bei chronischen Wunden

Es wurde die Häufigkeit des Auftretens aller Gefäßformen an den unterschiedlichen Messstellen ermittelt. Darüber hinaus wurde mit dem Friedman-Test auf signifikante Unterschiede der Gefäßmorphologie zwischen den vier Messlokalisationen am Rand

(WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts und WPI: Wundpol inferior) und mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf signifikante Unterschiede zwischen dem Messpunkt in benachbarter Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt (BH) und in nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde (KH) getestet. Am Wundrand zeigten sich keine statistischen Unterschiede bei den einzelnen Gefäßformen. Im Folgenden wird daher vom „Wundrand“ für die Mittelwerte der Messungen 1 bis 4 (WPS, WPL, WPR, WPI) gesprochen. Im Gegensatz zum Wundrand, zeigten die Messungen in benachbarter Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt (BH) und in nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines (KH) statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gefäßmorphologie. Aus diesem Grund werden beide Messstellen in diesem Abschnitt getrennt dargestellt.

3.2.1.1 Gefäßstrukturen am Wundrand

Am Wundrand traten alle Gefäßformen auf (Tabelle 7). Bei der Betrachtung fällt auf, dass die Gefäßform *serpiginous* erheblich seltener als die anderen Gefäßformen am Wundrand zu sehen ist. Andererseits sind die *clumps*, *dots* und *coils* die häufigsten Gefäßformen am Wundrand (Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) in Tabelle 7 und Abbildung 10).

Mithilfe des Friedman-Tests wurde auf signifikante Unterschiede der Gefäßmorphologie zwischen den vier Messlokalisationen am Rand (Messstellen 1 - 4) getestet. Am Wundrand zeigten sich keine statistischen Unterschiede bei den einzelnen Gefäßformen (*P*-Werte der Tabelle 7). Daraufhin konnte für den „Wundrand“ ein Mittelwert der Messungen 1 bis 4 (WPS, WPL, WPR und WPI) gebildet werden.

Tabelle 7. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen aller Kontrolltermine an den vier einzelnen Messstellen am Wundrand (WR). WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior; WR: Wundrand, WP: Wundpole; für jeden WP gilt n = 75, für WR gilt n = 300.

	Dots	Blobs	Coils	Clumps	Lines	Curves	Serpiginous
	MW±SD						
WPS	1.37 (0.90)	0.72 (0.81)	1.19 (1.06)	2.04 (0.97)	1.05 (0.77)	0.80 (0.75)	0.03 (0.16)
WPL	1.32 (0.90)	0.75 (0.82)	1.11 (1.03)	1.93 (0.89)	1.21 (0.79)	0.92 (0.77)	0.08 (0.32)
WPR	1.44 (0.93)	0.68 (0.72)	1.03 (1.04)	1.88 (1.08)	1.09 (0.82)	0.83 (0.72)	0.11 (0.42)
WPI	1.20 (0.84)	0.65 (0.80)	1.19 (1.13)	2.18 (0.85)	1.11 (0.79)	0.74 (0.76)	0.08 (0.43)
WR	1.34 (0.56)	0.71 (0.57)	1.14 (0.92)	2.00 (0.65)	1.11 (0.63)	0.82 (0.59)	0.07 (0.16)
<i>P</i> -Wert vgl. der WP	0.195	0.918	0.477	0.202	0.461	0.194	0.615

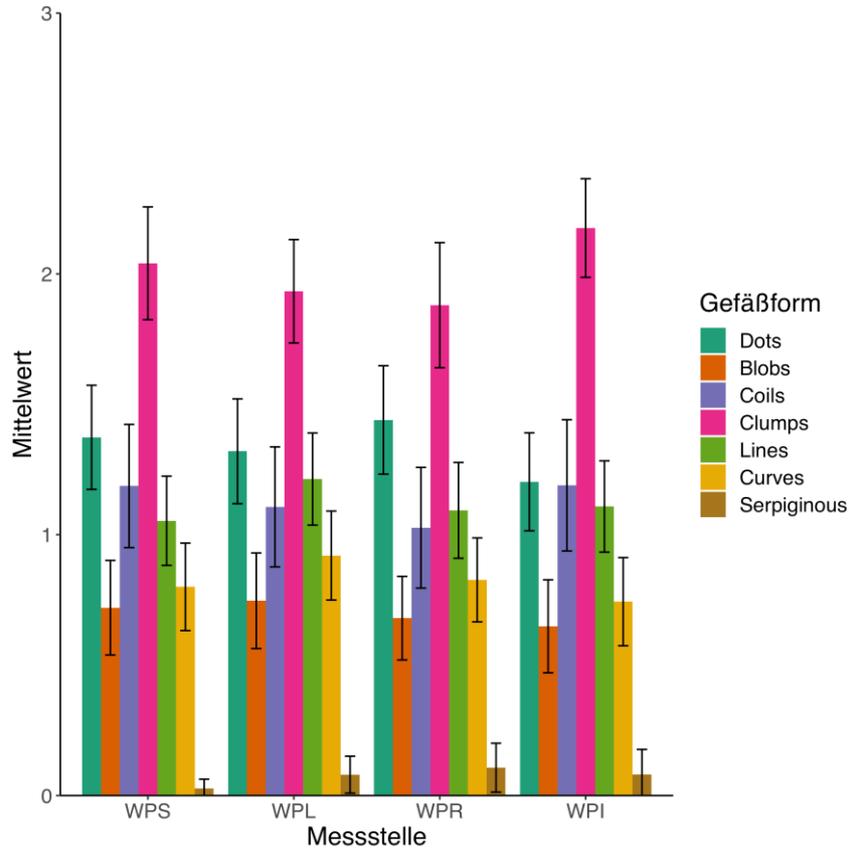


Abbildung 10. Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen an den vier Messstellen am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior.

3.2.1.2 Gefäßstrukturen im Wundzentrum

Im Wundzentrum traten alle Gefäßformen auf (Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) in Tabelle 8). Bei der Betrachtung fällt auf, dass die Gefäßform *serpiginous* seltener als die anderen Gefäßformen im Wundzentrum zu sehen ist. Andererseits sind *dots* die häufigsten Gefäßformen an diesem Messpunkt, gefolgt von *lines* und *clumps* (Abbildung 11). Die fünfte Messstelle in der Mitte der Wunde wird im Folgenden „Wundzentrum“ genannt.

Tabelle 8. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine im Wundzentrum (WZ); n = 75.

	Dots	Blobs	Coils	Clumps	Lines	Curves	Serpiginous
	MW±SD						
WZ	1.41 (0.81)	0.83 (0.76)	0.93 (0.89)	1.09 (1.11)	1.25 (0.82)	1.00 (0.81)	0.25 (1.13)

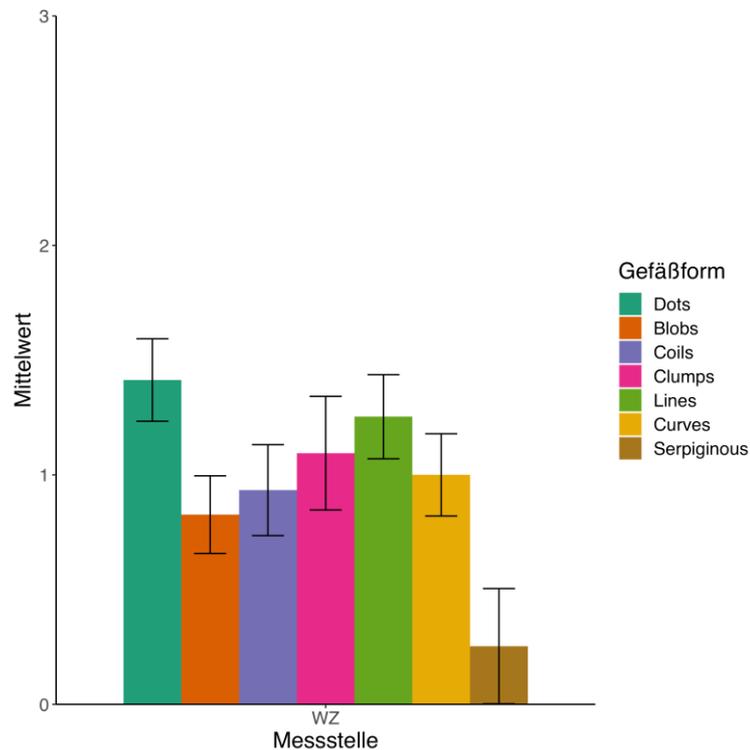


Abbildung 11. Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßformen im Wundzentrum (WZ) aller fünf Kontrolltermine.

3.2.1.3 Gefäßstrukturen in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines

Der Vergleich zwischen der dermatosklerotischen benachbarten Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt (folgend „benachbarte Haut“ genannt) und der nicht ulzerierten Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde (folgend „Haut des kontralateralen Beines“ genannt) zeigte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test statistische Unterschiede beider Messstellen hinsichtlich der *coils* ($P = 0.028$) und *clumps* ($P = 0.005$) (Tabelle 9). Aus diesem Grund werden beide Messpunkte in diesem Abschnitt getrennt aufgeführt.

Tabelle 9. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P -Werte) der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils $n = 75$.

	Dots	Blobs	Coils	Clumps	Lines	Curves	Serpiginous
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
BH	0.84 (0.84)	0.35 (0.58)	0.83 (0.88)	0.59 (0.86)	1.44 (0.83)	1.04 (0.78)	1.32 (1.12)
KH	1.05 (0.93)	0.43 (0.68)	0.57 (0.82)	0.25 (0.62)	1.36 (0.90)	1.04 (0.80)	1.49 (1.02)
P -Wert vgl. BH-KH	0.149	0.451	0.028	0.005	0.469	0.987	0.249

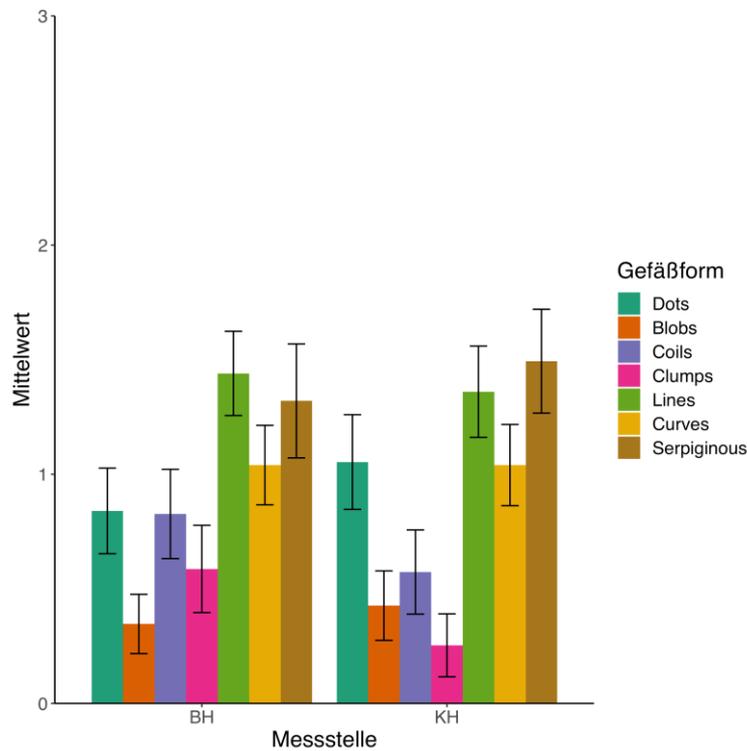


Abbildung 12. Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

An der benachbarten Haut zeigten sich häufiger *coils* und *clumps*. Bei den restlichen Gefäßformen (*dots*, *blobs*, *lines*, *curves* und *serpiginous*) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen benachbarter Haut und der Haut des kontralateralen Beines (Abbildung 12).

3.2.2 Vergleich der Gefäßstrukturen im Wundzentrum, am Wundrand, in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines

Nachfolgend wurde mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test jeweils auf Unterschiede bei den einzelnen Gefäßformen zwischen dem Wundrand, Wundzentrum, benachbarter Haut und nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines getestet.

Bei der Betrachtung der Gefäßstrukturen *dots* fällt auf, dass sie häufiger am Wundrand und im Wundzentrum im Vergleich zu normaler Haut benachbart der Wunde oder zu normaler Haut am kontralateralen Bein vorkommen, wobei die Vergleiche zwischen Wundrand mit benachbarter Haut und Wundzentrum mit benachbarter Haut die höchste

Signifikanz zeigen (Tabelle 10). Bei dem Vergleich zwischen Wundrand und Wundzentrum zeigten *dots* keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 10).

Blobs traten ebenso häufiger am Wundrand und im Wundzentrum verglichen mit nicht ulzerierter Haut sowohl benachbart des Ulkus als auch kontralateral des Ulkus in Erscheinung (Tabelle 10). Der Vergleich zwischen Wundrand und Wundzentrum zeigte genauso wie bei den *dots* keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 10).

Die *coils* wiesen keine Unterschiede in ihrem Vorkommen sowohl am Wundrand verglichen mit dem Wundzentrum als auch im Wundzentrum verglichen mit benachbarter Haut auf (Tabelle 10). Lediglich der Unterschied zwischen Wundrand und der Haut des kontralateralen Beines zeigte sich höchst signifikant (Tabelle 10).

Die Analyse der *clumps* ergab statistisch signifikante Unterschiede in jedem Vergleich, wobei diese Gefäßstrukturen am häufigsten im Wundrand vorkommen (Tabelle 10 und Abbildung 13). Einerseits stellen die *clumps* im Wundrand die häufigste Gefäßform aller Untersuchungsareale dar (Abbildung 13). Andererseits traten diese Gefäße in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines seltener als am Wundrand oder im Wundzentrum auf (Tabelle 10).

Gefäße, welche dem Typ *lines* zugeordnet werden, traten in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines häufiger als am Wundrand auf (Tabelle 10).

Die Untersuchung der *curves* zeigte, dass diese Gefäße nicht nur in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines häufiger nachweisbar sind, sondern auch im Wundzentrum (Tabelle 10).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Wundrand und dem Wundzentrum hinsichtlich der *serpiginous* Gefäßstrukturen nachvollzogen werden (Tabelle 10). Die *serpiginous* vessels am Wundrand waren die am seltensten vorkommenden Gefäßstrukturen aller Untersuchungsareale (Abbildung 13). Hier war der Unterschied zwischen Wundrand und Wundzentrum mit nicht ulzerierter Haut (sowohl benachbart als auch kontralateral) höchst signifikant (Tabelle 10).

Tabelle 10. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); n (WR = 300, WZ = 75, BH = 75, KH = 75).

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	P-Wert												
WR	1.34 (0.56)		0.71 (0.57)		1.14 (0.92)		2.00 (0.65)		1.11 (0.63)		0.82 (0.59)		0.07 (0.16)	
WZ	1.41 (0.81)	0.261	0.83 (0.76)	0.140	0.93 (0.89)	0.107	1.09 (1.11)	<0.001	1.25 (0.82)	0.168	1.00 (0.81)	0.042	0.25 (1.13)	0.410
WR	1.34 (0.56)		0.71 (0.57)		1.14 (0.92)		2.00 (0.65)		1.11 (0.63)		0.82 (0.59)		0.07 (0.16)	
BH	0.84 (0.84)	<0.001	0.35 (0.58)	<0.001	0.83 (0.88)	0.031	0.59 (0.86)	<0.001	1.44 (0.83)	0.006	1.04 (0.78)	0.040	1.32 (1.12)	<0.001
WR	1.34 (0.56)		0.71 (0.57)		1.14 (0.92)		2.00 (0.65)		1.11 (0.63)		0.82 (0.59)		0.07 (0.16)	
KH	1.05 (0.93)	0.033	0.43 (0.68)	0.002	0.57 (0.82)	<0.001	0.25 (0.62)	<0.001	1.36 (0.90)	0.022	1.04 (0.80)	0.042	1.49 (1.02)	<0.001
WZ	1.41 (0.81)		0.83 (0.76)		0.93 (0.89)		1.09 (1.11)		1.25 (0.82)		1.00 (0.81)		0.25 (1.13)	
BH	0.84 (0.84)	<0.001	0.35 (0.58)	<0.001	0.83 (0.88)	0.422	0.59 (0.86)	0.006	1.44 (0.83)	0.148	1.04 (0.78)	0.783	1.32 (1.12)	<0.001
WZ	1.41 (0.81)		0.83 (0.76)		0.93 (0.89)		1.09 (1.11)		1.25 (0.82)		1.00 (0.81)		0.25 (1.13)	
KH	1.05 (0.93)	0.011	0.43 (0.68)	<0.001	0.57 (0.82)	0.004	0.25 (0.62)	<0.001	1.36 (0.90)	0.328	1.04 (0.80)	0.664	1.49 (1.02)	<0.001

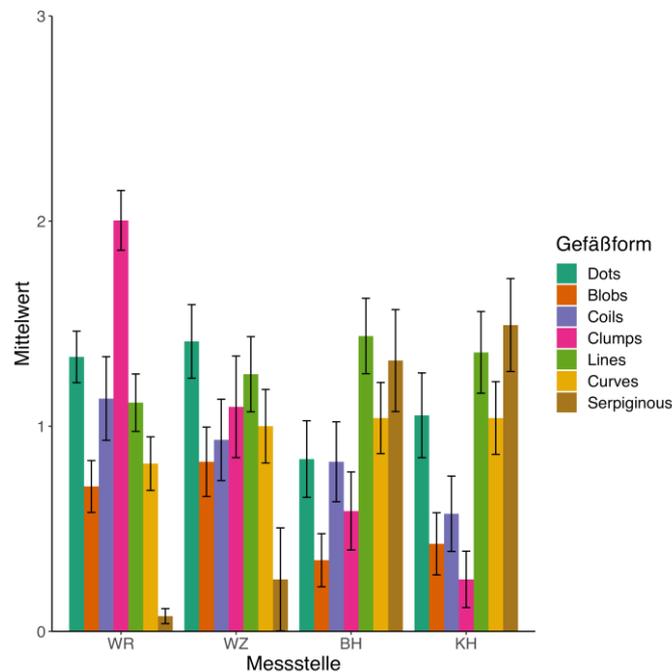


Abbildung 13. Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

3.2.3 Morphologische Beurteilung von Gefäßanordnung und Gefäßdichte von chronischen Wunden

Nachfolgend wurden die Gefäßanordnung (Gefäßmuster und Verzweigung der Gefäße) und Gefäßdichte in einer Tiefe von 300 µm statistisch analysiert. Die Untersuchung und Beschreibung der Ergebnisse erfolgte analog zu der Gefäßmorphologie und wird in den Tabellen 11 bis 19 zusammengefasst dargestellt.

Zunächst wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf signifikante Unterschiede der Gefäßmuster zwischen den vier Messlokalisationen am Rand (WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts und WPI: Wundpol inferior) getestet. Am Wundrand zeigten sich keine statistischen Unterschiede bei den einzelnen Gefäßmustern (*P*-Wert der Tabelle 11). Daraufhin konnte für den „Wundrand“ ein Mittelwert der Messungen eins bis vier (WPS, WPL, WPR, WPI) gebildet werden. Außerdem erfolgte mit demselben Test der Vergleich zwischen der dermatosklerotischen benachbarten Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt (BH) und nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde (KH). Hier zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Gefäßmuster (*P*-Wert der Tabelle 12), so dass in diesem Abschnitt ein Mittelwert beider Messpunkte zu einem einzelnen Referenzwert für „nicht ulzerierte Haut“ (NUH) gebildet werden konnte.

Tabelle 11. Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine an den 4 Messstellen (MS) am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior; für alle MS gilt n = 75.

	Kein Muster	Mottle	Mesh	Cluster	Chaos
	Häufigkeit (%)				
WPS	4 (5.3 %)	46 (61 %)	1 (1.3 %)	17 (23 %)	7 (9.3 %)
WPL	3 (4.0 %)	46 (61 %)	0 (0 %)	21 (28 %)	5 (6.7 %)
WPR	4 (5.3 %)	43 (57 %)	2 (2.7 %)	21 (28 %)	5 (6.7 %)
WPI	3 (4.1 %)	43 (58 %)	0 (0 %)	26 (35 %)	2 (2.7 %)
<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen	0.774				

Tabelle 12. Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils n = 75.

	Kein Muster	Mottle	Mesh	Cluster	Chaos
	Häufigkeit (%)				
BH	12 (16 %)	29 (39 %)	23 (31 %)	7 (9.3 %)	4 (5.3 %)
KH	17 (23 %)	28 (37 %)	20 (27 %)	7 (9.3 %)	3 (4.0 %)
<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen	0.877				

Die Betrachtung der unterschiedlichen Gefäßmuster wies einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Wundrand und Wundzentrum auf. Der Unterschied beim Vergleich der Gefäßmuster zwischen Wundrand mit nicht ulzerierter Haut und Wundzentrum mit nicht ulzerierter Haut war jeweils sogar höchst signifikant (*P*-Werte der Tabelle 13).

Ergebnisse

Obwohl der Vergleich des Gefäßmusters zwischen Wundrand und Wundzentrum statistisch signifikante Differenzen belegte, zeigte sich sowohl am Wundrand als auch im Wundzentrum das *mottle*-Gefäßmuster am häufigsten. Das Gefäßmuster *mesh* trat in beiden Untersuchungsbereichen am seltensten auf (Tabelle 13 und Abbildung 14). In nicht ulzerierter Haut konnte das *mottle*-Muster am häufigsten nachgewiesen werden. Ein netzwerkartiges Muster oder gar kein Muster waren deutlich vermehrt in nicht ulzerierter Haut als im Wundbereich zu sehen. Zuletzt dokumentierten die Muster *cluster* und *chaos* ein deutlich geringeres Auftreten in nicht ulzerierter Haut (Tabelle 13 und Abbildung 14).

Tabelle 13. Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH); n (WR = 300, WZ = 75, NUH = 150).

	Kein Muster	Mottle	Mesh	Cluster	Chaos	<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen
	Häufigkeit (%)					
WR	14 (4.7 %)	178 (59.5 %)	3 (1.0 %)	85 (28.4 %)	19 (6.3 %)	0.002
WZ	12 (16.0 %)	41 (54.7 %)	1 (1.3 %)	12 (16.0 %)	9 (12.0 %)	
WR	14 (4.7 %)	178 (59.5 %)	3 (1.0 %)	85 (28.4 %)	19 (6.3 %)	<0.001
NUH	29 (19.3 %)	57 (38.0 %)	43 (28.7 %)	14 (9.3 %)	7 (4.7 %)	
WZ	12 (16.0 %)	41 (54.7 %)	1 (1.3 %)	12 (16.0 %)	9 (12.0 %)	<0.001
NUH	29 (19.3 %)	57 (38.0 %)	43 (28.7 %)	14 (9.3 %)	7 (4.7 %)	

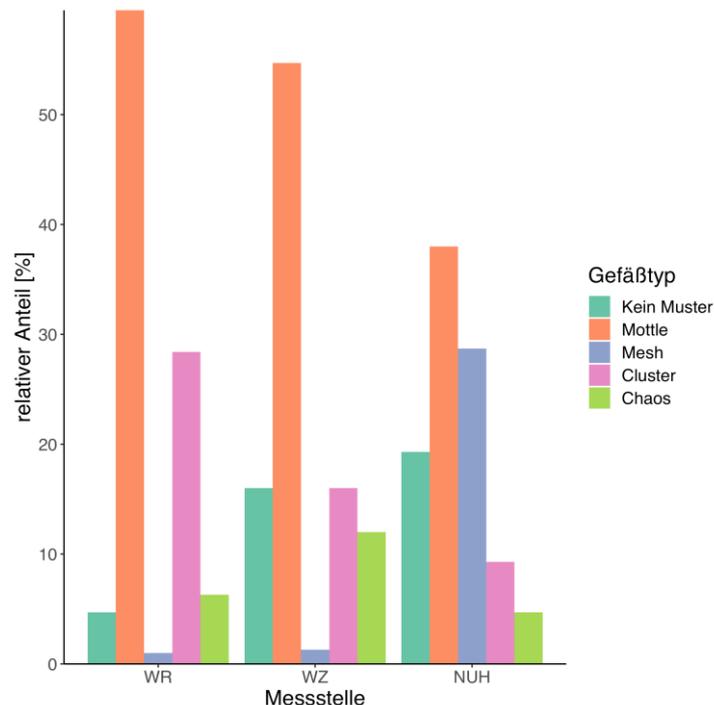


Abbildung 14. Relativer Anteil der fünf Gefäßmuster aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

Analog zu der Analyse der Gefäßmorphologie wurde mithilfe des Friedman-Tests auf signifikante Unterschiede in Bezug auf die Verzweigung vom Arborizing-Typ zwischen den vier Messlokalisationen am Rand (WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts und WPI: Wundpol inferior) geprüft. Am Wundrand zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (*P*-Wert der Tabelle 14). Daraufhin konnte für den „Wundrand“ ein Mittelwert der Messungen eins bis vier (WPS, WPL, WPR, WPI) gebildet werden. Anschließend erfolgte der Vergleich zwischen der benachbarten Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt (BH) und nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde (KH) mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Hier war weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied der Gefäßverzweigung (*P*-Wert der Tabelle 15) erkennbar, sodass in diesem Abschnitt ebenfalls ein Mittelwert beider Messpunkte zu einem einzelnen Referenzwert für „nicht ulzerierte Haut“ gebildet werden konnte.

Tabelle 14. Darstellung der Häufigkeit (%) der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine an den 4 Messstellen (MS) am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WP: Wundpole; für alle MS gilt n = 75.

	Arborizing
	n (%)
WPS	0 (0 %)
WPL	0 (0 %)
WPR	1 (1.3 %)
WPI	0 (0 %)
<i>P</i> -Wert vgl. der WP	0.392

Tabelle 15. Darstellung der Häufigkeit (%) der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils n = 75.

	Arborizing
	n (%)
BH	30 (40 %)
KH	34 (45 %)
<i>P</i> -Wert vgl. BH-KH	0.424

Die Analyse der Ramifikation der Gefäße ergab, dass eine Verzweigung vom *Arborizing*-Typ bei nicht ulzerierter Haut deutlich häufiger nachweisbar ist als in der Wunde (Tabelle 16). Im Wundzentrum konnte keine Verzweigung vom *Arborizing*-Typ nachgewiesen werden. Am Wundrand war diese Verzweigung nur in einem Bild nachweisbar (Abbildung 15).

Tabelle 16. Darstellung der Häufigkeit (%) der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH); n (WR = 300, WZ = 75, NUH = 150).

	Arborizing	
	n (%)	<i>P</i> -Wert
WR	1 (0.3 %)	1
WZ	0 (0 %)	
WR	1 (0.3 %)	<0.001
NUH	64 (42.7 %)	
WZ	0 (0 %)	
NUH	64 (42.7 %)	<0.001

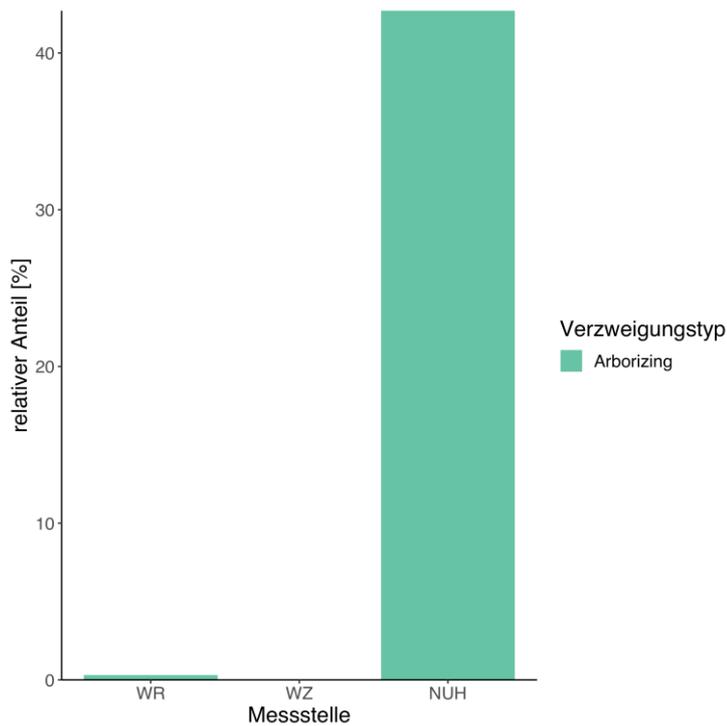


Abbildung 15. Relativer Anteil der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

Mithilfe des Friedman-Tests wurde auf signifikante Unterschiede der Gefäßdichte zwischen den vier Messlokalisationen am Rand (WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts und WPI: Wundpol inferior) getestet. Am Wundrand waren keine statistischen Unterschiede (*P*-Wert der Tabelle 17) erkennbar. Daraufhin konnte für den „Wundrand“ ein Mittelwert der Messungen 1 bis vier (WPS, WPL, WPR, WPI) gebildet werden. Zudem erfolgte mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test der Vergleich zwischen der benachbarten Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt (BH) und nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde (KH). Hier zeigte sich weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied der Gefäßdichte (*P*-Wert der Tabelle 18), sodass in diesem Abschnitt ebenfalls ein Mittelwert beider Messpunkte zu einem einzelnen Referenzwert für „nicht ulzerierte Haut“ gebildet werden konnte.

Tabelle 17. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Gefäßdichte (%) aller fünf Kontrolltermine an den 4 Messstellen (MS) am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WP: Wundpole; für alle MS gilt *n* = 75.

	Gefäßdichte (%)
	MW ± SD
WPS	32.30 (11.84)
WPL	30.39 (10.30)
WPR	34.19 (12.49)
WPI	35.25 (11.95)
<i>P</i> -Wert vgl. der WP	0.251

Tabelle 18. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Gefäßdichte (%) aller fünf Kontrolltermine an den Messstellen in benachbarter Haut (BH) und in nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines (KH); für alle BH und KH gilt jeweils *n* = 75.

	Gefäßdichte (%)
	MW ± SD
BH	25.07 (9.90)
KH	24.49 (8.52)
<i>P</i> -Wert vgl. BH-KH	0.530

Weiterhin wurde die Gefäßdichte an den unterschiedlichen Lokalisationen der Wunde statistisch analysiert. Der Vergleich zwischen der Gefäßdichte am Wundrand und im Wundzentrum zeigte keinen signifikanten Unterschied. Im Gegensatz dazu fanden sich beim Vergleich der Gefäßdichte zwischen Wundrand mit nicht ulzerierter Haut und der

zwischen Wundzentrum und nicht ulzerierter Haut höchste signifikante Unterschiede, wobei die Gefäßdichte deutlich höher im Wundzentrum und am Wundrand als in nicht ulzerierter Haut war (Tabelle 19 und Abbildung 16).

Tabelle 19. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der Gefäßdichte (%) aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in nicht ulzerierter Haut (NUH); n = (WR = 300, WZ = 75, NUH = 150).

	Gefäßdichte (%)	
	MW ± SD	P-Wert
WR	33.01 (8.23)	0.058
WZ	30.17 (11.40)	
WR	33.01 (8.23)	<0.001
NUH	24.78 (7.26)	
WZ	30.17 (11.40)	<0.001
NUH	24.78 (7.26)	

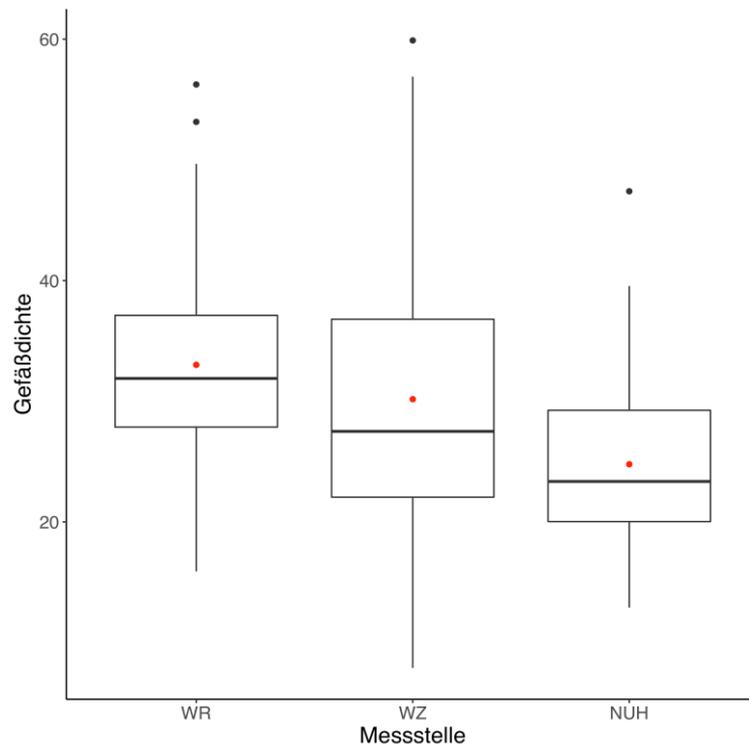


Abbildung 16. Mittelwerte der Messungen der Gefäßdichte aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

3.3 Verlaufsbeurteilung der Wundheilung

3.3.1 Gefäßstrukturen an den verschiedenen Messpunkten (am Wundrand, im Wundzentrum, in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines) im Zeitverlauf

Die Gefäßmorphologie wies Unterschiede zwischen den verschiedenen Messstellen auf. Es traten in jedem Untersuchungsbereich (Wundrand, Wundzentrum, benachbarter Haut und Haut des kontralateralen Beines) Variationen der Gefäßtypen im Laufe der fünf Kontrollmessungen auf. Exemplarisch werden im nächsten Abschnitt lediglich die Unterschiede zwischen Woche 0 und 16 gezeigt. Auffallend ist die Präsenz von *clumps* im Wundrand und der deutliche Anstieg der *serpiginous vessels* in nicht ulzerierter Haut, sowohl benachbart der Wunde als auch am Bein kontralateral von der untersuchten Wunde (Abbildung 17).

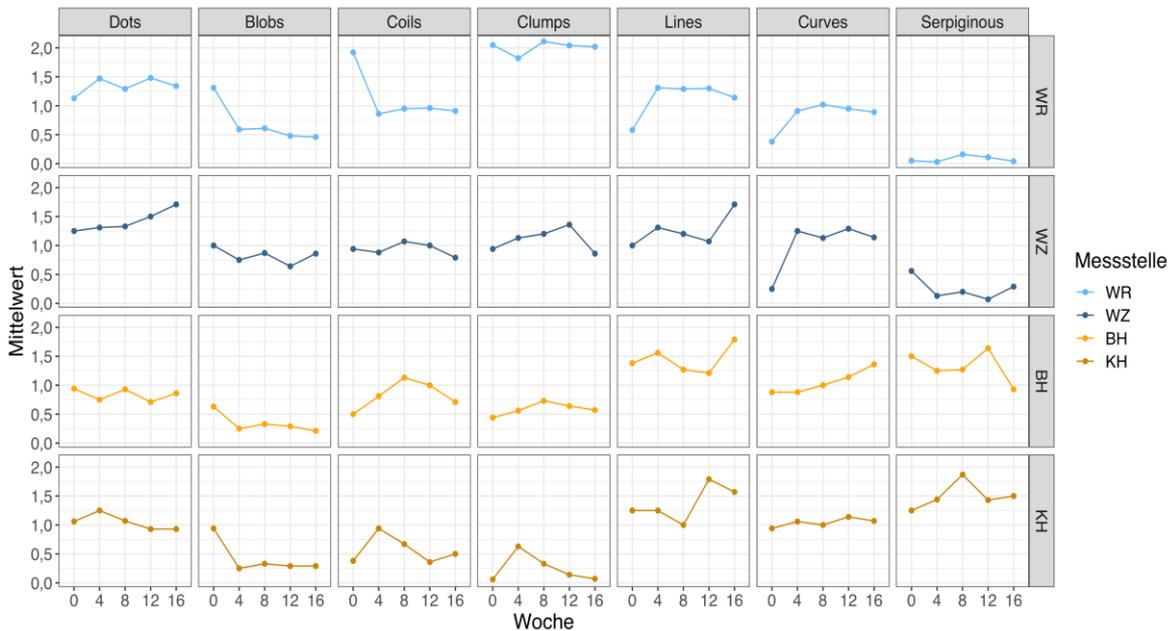


Abbildung 17. Mittelwerte der Messungen der sieben unterschiedlichen Gefäßmorphologien im Zeitverlauf am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

Die sieben Gefäßformen zeigten eine Dynamik während des Wundheilungsprozesses (Abbildung 17). Die *coils* und *clumps* kamen am Wundrand in der Woche 0 häufiger als die restlichen Gefäßformen vor. Andererseits zeigten die *dots*, *lines* und *curves* eine tendenzielle Zunahme dieser Gefäßformen im Verlauf der Wundheilung. Im

Wundzentrum nahmen die *dots*, *lines* und *curves* im Zeitverlauf zu, wobei lediglich der Anstieg der *lines* statistisch signifikant war. Bei der Betrachtung der nicht ulzerierten Haut fiel die geringere Präsenz der *blobs* und insbesondere der *clumps* in kontralateraler nicht ulzerierter Haut auf.

3.3.2 Gefäßstrukturen am Wundrand im Zeitverlauf

Das Vorhandensein der sieben Gefäßformen am Wundrand wurde mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests zwischen der Woche 0 und der Woche 16 analysiert. Hier zeigten sich statistisch signifikante Entwicklungen von drei Gefäßformen (Tabelle 20). Die *blobs* und *coils* traten am Wundrand in der Woche 16 seltener auf (*P*-Wert 0,004 und 0,019). Im Gegensatz hierzu fanden sich *curves* in der Woche 16 seltener als zu Beginn der Studie (*P*-Wert 0,014) (Tabelle 20).

Tabelle 20. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand in der Woche 0 und Woche 16; n (W0 = 64, W16 = 56).

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	<i>P</i> -Wert												
W0	1.13 (0.49)		1.31 (0.48)		1.92 (0.75)		2.05 (0.63)		0.58 (0.82)		0.38 (0.64)		0.05 (0.10)	
W16	1.34 (0.62)	0.393	0.46 (0.39)	0.004	0.91 (0.86)	0.019	2.02 (0.78)	0.969	1.14 (0.42)	0.063	0.89 (0.53)	0.014	0.04 (0.09)	0.766

Zwischen den einzelnen Messpunkten ließen sich Unterschiede zwischen dem Wundrand und dem Wundzentrum feststellen. Bei der Betrachtung der Woche 0, waren weniger *coils* und *clumps* im Wundzentrum als am Wundrand zu sehen. In den folgenden Wochen waren keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr hinsichtlich der *coils* zu sehen. Die *clumps* jedoch wiesen ein signifikant höheres Auftreten am Wundrand als im Wundzentrum in der Woche 0, 4, 8 und 16 auf. Wenngleich in der Woche 12 *clumps* am Wundrand mehr als im Wundzentrum nachweisbar waren, war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (*P*-Wert 0,086, Tabelle 21).

Der Vergleich zwischen der Woche 4 und der Woche 8 zeigte lediglich die o.g. Unterschiede bezüglich des Auftretens der *clumps*. In der Woche 12 waren keine Unterschiede festzustellen (Tabelle 21).

Letztlich wies die Analyse der Woche 16 drei Variationen in der Gefäßmorphologie auf, wobei die *clumps* ein häufigeres Auftreten am Wundrand zeigten und die *dots* und *lines* häufiger im Wundzentrum auftraten (Tabelle 21).

Ergebnisse

Tabelle 21. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand und im Wundzentrum in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; n (W0 WZ = 16, W0 WR = 64, W4 WZ = 16, W4 WR = 64, W8 WZ = 15, W8 WR = 60, W12 WZ = 14, W12 WR = 56, W16 WZ = 14, W16 WR = 56).

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert
W0 WZ	1.25 (0.77)		1.00 (0.82)		0.94 (0.85)		0.94 (1.24)		1.00 (0.97)		0.25 (0.58)		0.56 (2.25)	
W0 WR	1.13 (0.49)	0.581	1.31 (0.48)	0.131	1.92 (0.75)	0.004	2.05 (0.63)	0.013	0.58 (0.82)	0.088	0.38 (0.64)	0.374	0.05 (0.10)	0.850
W4 WZ	1.31 (0.87)		0.75 (0.68)		0.88 (0.72)		1.13 (0.99)		1.31 (0.70)		1.25 (0.68)		0.13 (0.34)	
W4 WR	1.47 (0.58)	0.548	0.59 (0.55)	0.251	0.86 (0.86)	0.937	1.82 (0.57)	0.006	1.31 (0.32)	0.950	0.91 (0.52)	0.081	0.03 (0.13)	0.414
W8 WZ	1.33 (0.82)		0.87 (0.74)		1.07 (1.16)		1.20 (1.15)		1.20 (0.86)		1.13 (0.74)		0.20 (0.56)	
W8 WR	1.29 (0.57)	0.680	0.61 (0.48)	0.147	0.95 (0.92)	0.208	2.11 (0.62)	0.021	1.29 (0.60)	0.407	1.02 (0.52)	0.392	0.16 (0.25)	1.000
W12 WZ	1.50 (0.76)		0.64 (0.63)		1.00 (0.96)		1.36 (1.15)		1.07 (0.83)		1.29 (0.83)		0.07 (0.27)	
W12 WR	1.48 (0.55)	0.964	0.48 (0.46)	0.400	0.96 (0.81)	1.000	2.04 (0.71)	0.086	1.30 (0.56)	0.343	0.95 (0.53)	0.437	0.11 (0.19)	0.854
W16 WZ	1.71 (0.83)		0.86 (0.95)		0.79 (0.80)		0.86 (1.10)		1.71 (0.61)		1.14 (0.77)		0.29 (0.83)	
W16 WR	1.34 (0.62)	0.024	0.46 (0.39)	0.123	0.91 (0.86)	0.664	2.02 (0.78)	0.014	1.14 (0.42)	0.007	0.89 (0.53)	0.264	0.04 (0.09)	0.581

Sowohl am Wundrand als auch im Wundzentrum waren die *serpiginous vessels* die seltenste Gefäßform. Am Wundrand waren die *clumps* mit Abstand die häufigste vorhandene Gefäßform (Abbildung 18).

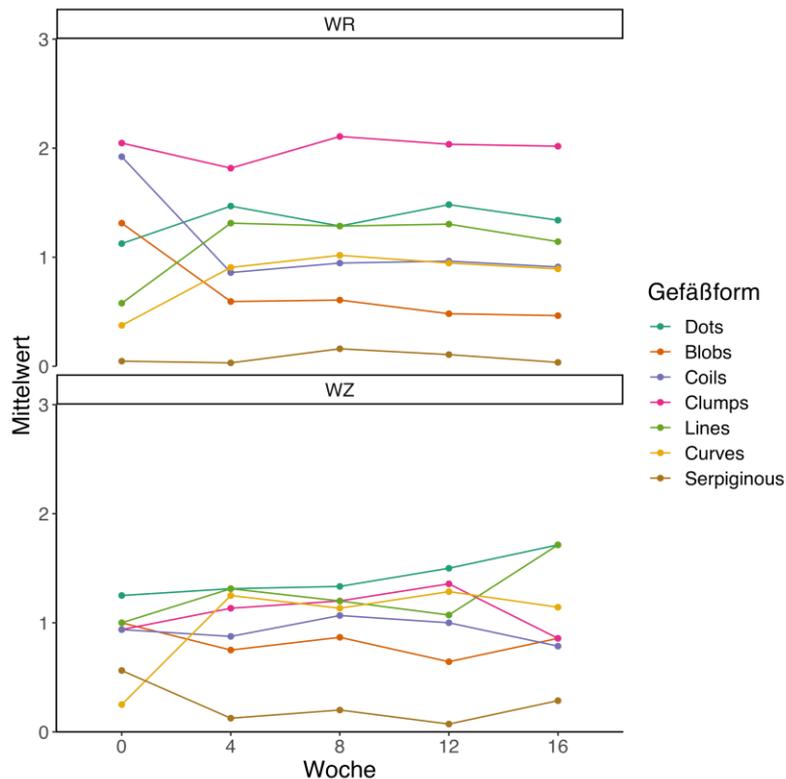


Abbildung 18. Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßtypen im Verlauf der fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ).

Clumps kamen im Wundzentrum geringer vor als am Wundrand. Im Verlauf nahmen sie im Wundzentrum bis zur Woche 12 etwas zu. In der Woche 16 sanken sie wieder

ab, wodurch der Unterschied zum Wundrand wieder signifikant wurde (Tabelle 20 und Abbildung 19).

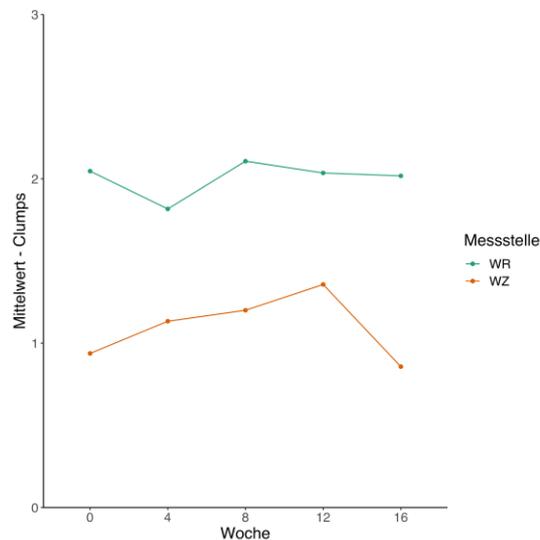


Abbildung 19. Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ).

Zwischen den Messstellen Wundrand und benachbarter Haut ließen sich die meisten statistisch signifikanten Differenzen feststellen. Alle Gefäßformen zeigten mindestens einen signifikanten Unterschied im Laufe der Wundheilung. Die *clumps* und *serpiginous vessels* wiesen signifikante Unterschiede in allen Vergleichen auf (Tabelle 22).

In der Woche 0 zeigte der Wundrand mehr *blobs*, *coils* und *clumps* als die benachbarte Haut. Dagegen waren auf der benachbarten Haut mehr *lines*, *curves* und *serpiginous vessels* zu erkennen als beim Wundrand. Bei der Betrachtung der *dots* konnten in dieser Woche keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 22)

In der Woche 4 ließen sich Unterschiede der *dots*, *blobs*, *clumps* und *serpiginous vessels* nachweisen, wobei *dots*, *blobs* und *clumps* häufiger im Randbereich und *serpiginous vessels* häufiger in benachbarter Haut vorkamen (Tabelle 22).

In der Woche 8 zeigten sich lediglich zwei signifikante Unterschiede (Tabelle 22). Hier waren *clumps* häufiger am Wundrand als in nicht ulzerierter Haut. Hingegen dazu traten *serpiginous vessels* häufiger in benachbarter Haut als am Wundrand auf.

Ergebnisse

Drei Unterschiede ließen sich in der Woche 12 nachweisen (Tabelle 22). Hier kamen *dots* und *clumps* häufiger am Wundrand vor. Gefäße des *serpiginous* Typs waren weiterhin häufiger in benachbarter Haut nachzuweisen (Tabelle 22).

Letztlich wurden in der Woche 16 *blobs* und *clumps* häufiger am Wundrand als in benachbarter Haut beobachtet, während *lines* und *serpiginous vessels* häufiger in benachbarter Haut zu sehen waren (Tabelle 22).

Tabelle 22. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand und in benachbarter Haut (BH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; n (W0 WR = 64, W0 BH = 16, W4 WR = 64, W4 BH = 16, W8 WR = 60, W8 BH = 15, W12 WR = 56, W12 BH = 14, W16 WR = 56, W16 BH = 14).

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert
W0 WR	1.13 (0.49)		1.31 (0.48)		1.92 (0.75)		2.05 (0.63)		0.58 (0.82)		0.38 (0.64)		0.05 (0.10)	
W0 BH	0.94 (0.77)	0.409	0.63 (0.72)	0.025	0.50 (0.63)	0.001	0.44 (0.73)	<0.001	1.38 (0.81)	0.007	0.88 (0.72)	0.024	1.50 (1.32)	
W4 WR	1.47 (0.58)		0.59 (0.55)		0.86 (0.86)		1.82 (0.57)		1.31 (0.32)		0.91 (0.52)		0.03 (0.13)	
W4 BH	0.75 (0.86)	0.009	0.25 (0.45)	0.007	0.81 (0.83)	0.783	0.56 (0.89)	0.003	1.56 (1.03)	0.345	0.88 (0.62)	0.886	1.25 (1.18)	0.005
W8 WR	1.29 (0.57)		0.61 (0.48)		0.95 (0.92)		2.11 (0.62)		1.29 (0.60)		1.02 (0.52)		0.16 (0.25)	
W8 BH	0.93 (0.88)	0.223	0.33 (0.49)	0.076	1.13 (1.13)	0.116	0.73 (1.03)	0.003	1.27 (0.80)	1.000	1.00 (0.76)	0.693	1.27 (1.16)	0.018
W12 WR	1.48 (0.55)		0.48 (0.46)		0.96 (0.81)		2.04 (0.71)		1.30 (0.56)		0.95 (0.53)		0.11 (0.19)	
W12 BH	0.71 (0.83)	0.007	0.29 (0.61)	0.122	1.00 (0.88)	0.838	0.64 (0.74)	0.002	1.21 (0.58)	0.497	1.14 (0.95)	0.387	1.64 (0.74)	<0.001
W16 WR	1.34 (0.62)		0.46 (0.39)		0.91 (0.86)		2.02 (0.78)		1.14 (0.42)		0.89 (0.53)		0.04 (0.09)	
W16 BH	0.86 (0.95)	0.135	0.21 (0.58)	0.047	0.71 (0.83)	0.231	0.57 (0.94)	0.002	1.79 (0.80)	0.017	1.36 (0.84)	0.095	0.93 (1.07)	0.022

Die Untersuchung des Gefäßstyps *dots* zeigte einen tendenziellen Anstieg am Wundrand und einen leichten Rückgang dieser Gefäßform in benachbarter Haut im Laufe der 16 Wochen (Abbildung 20).

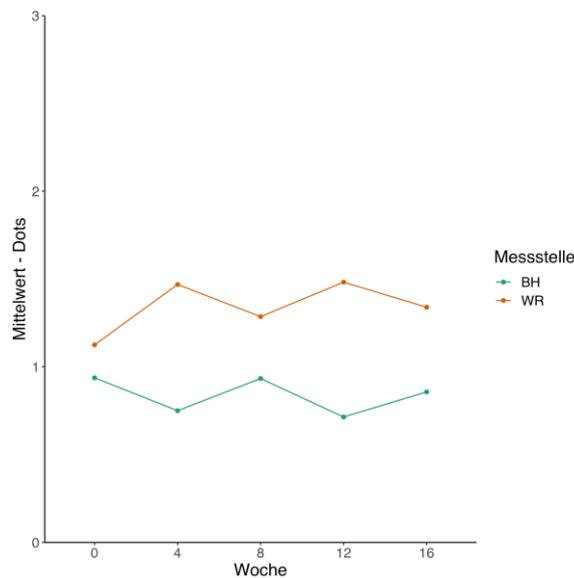


Abbildung 20. Mittelwerte der Messungen der *dots* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

Blobs-Gefäße sind anfangs sowohl am Wundrand als auch in benachbarter Haut häufiger vorhanden, doch ab der Woche 4 reduzierte sich ihre Anzahl drastisch (Abbildung 21).

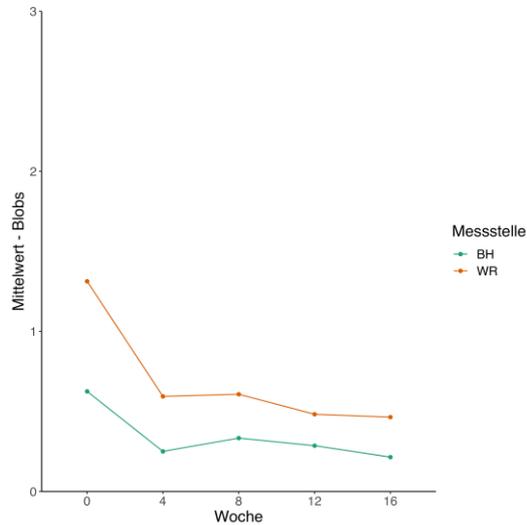


Abbildung 21. Mittelwerte der Messungen der *blobs* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

Clumps traten am Wundrand deutlich häufiger als in der benachbarten Haut auf. Am Wundrand zeigten sich diese Gefäße in der letzten Messung, trotz kleiner Variationen im Verlauf, stabil im Vergleich zu Beginn der Messungen. In benachbarter Haut kam es zu einem leichten Anstieg von *clumps* im Verlauf (Abbildung 22).

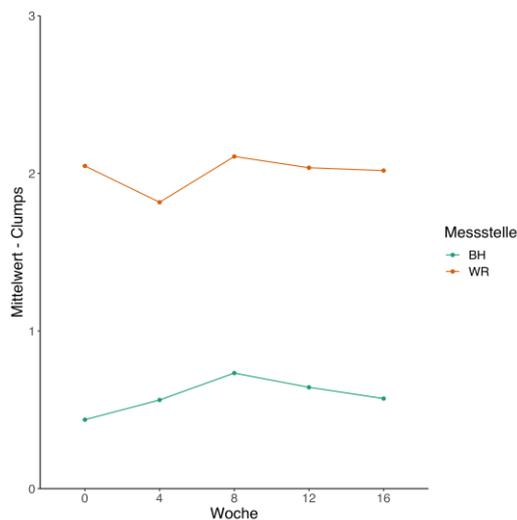


Abbildung 22. Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

Es traten im Bereich benachbarter Haut Gefäße des Typs *serpiginous* deutlich häufiger als am Wundrand auf. Im Verlauf der Wundheilung wiesen die *serpiginous vessels* einen signifikanten Rückgang auf (Abbildung 23).

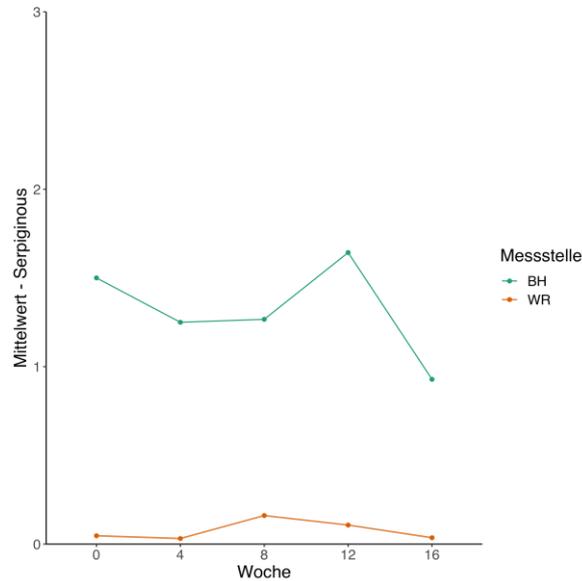


Abbildung 23. Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

Die Verlaufsanalyse der Gefäßformen zwischen dem Wundrand und Haut des kontralateralen Beines ergab zwei wichtige Unterschiede. Einerseits traten *clumps* statistisch öfter am Wundrand als in der Haut des kontralateralen Beines auf und andererseits waren *serpiginous vessels* signifikant häufiger in der Haut des kontralateralen Beines als am Wundrand aufzufinden (Tabelle 23).

Die Analyse der Wochen 0 und 12 ergab die meisten statistisch signifikanten Unterschiede bei 4 der 7 Gefäßformen, wobei in der Woche 0 *coils* und *clumps* häufiger am Wundrand und *curves* sowie *serpiginous vessels* häufiger in der Haut des kontralateralen Beines auftraten. In der Woche 12 waren zudem *coils* und *clumps* häufiger am Wundrand als in der Haut des kontralateralen Beines nachweisbar. In der Haut kontralateral kamen *serpiginous vessels* weiterhin häufiger vor. Das Vorkommen von *lines* war zum einzigen Mal in der Woche 12 in der Haut kontralateral signifikant höher als am Wundrand (Tabelle 23).

Ergebnisse

Tabelle 23. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand und in der Haut des kontralateralen Beines (KH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; n (W0 WR = 64, W0 KH = 16, W4 WR = 64, W4 KH = 16, W8 WR = 60, W8 KH = 15, W12 WR = 56, W12 KH = 14, W16 WR = 56, W16 KH = 14).

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	<i>P</i> -Wert	MW±SD	<i>P</i> -Wert	MW±SD	<i>P</i> -Wert	MW±SD	<i>P</i> -Wert						
W0 WR	1.13 (0.49)		1.31 (0.48)		1.92 (0.75)		2.05 (0.63)		0.58 (0.82)		0.38 (0.64)		0.05 (0.10)	
W0 KH	1.06 (0.57)	0.801	0.94 (0.85)	0.092	0.38 (0.72)	0.002	0.06 (0.25)	<0.001	1.25 (0.77)	0.003	0.94 (0.93)	0.032	1.25 (0.86)	0.001
W4 WR	1.47 (0.58)		0.59 (0.55)		0.86 (0.86)		1.82 (0.57)		1.31 (0.32)		0.91 (0.52)		0.03 (0.13)	
W4 KH	1.25 (1.00)	0.449	0.25 (0.58)	0.151	0.94 (0.93)	0.861	0.63 (0.96)	0.002	1.25 (1.00)	0.705	1.06 (0.85)	0.431	1.44 (1.26)	0.005
W8 WR	1.29 (0.57)		0.61 (0.48)		0.95 (0.92)		2.11 (0.62)		1.29 (0.60)		1.02 (0.52)		0.16 (0.25)	
W8 KH	1.07 (1.16)	0.609	0.33 (0.62)	0.191	0.67 (0.90)	0.283	0.33 (0.62)	0.001	1.00 (0.76)	0.207	1.00 (0.85)	0.673	1.87 (1.06)	0.002
W12 WR	1.48 (0.55)		0.48 (0.46)		0.96 (0.81)		2.04 (0.71)		1.30 (0.56)		0.95 (0.53)		0.11 (0.19)	
W12 KH	0.93 (1.07)	0.077	0.29 (0.61)	0.283	0.36 (0.63)	0.014	0.14 (0.53)	0.002	1.79 (0.70)	0.025	1.14 (0.53)	0.205	1.43 (1.02)	0.002
W16 WR	1.34 (0.62)		0.46 (0.39)		0.91 (0.86)		2.02 (0.78)		1.14 (0.42)		0.89 (0.53)		0.04 (0.09)	
W16 KH	0.93 (0.83)	0.180	0.29 (0.47)	0.301	0.50 (0.85)	0.072	0.07 (0.27)	0.001	1.57 (1.09)	0.182	1.07 (0.83)	0.687	1.50 (0.85)	0.002

GefäÙe vom *clumps*-Typ zeigten sich am Wundrand und in der Haut des kontralateralen Beines zu Beginn der Messungen (Woche 0) fast unverändert im Vergleich zu den Messungen der Woche 16, obwohl die GefäÙe eine kleine Dynamik - insbesondere in der Woche 4 - aufwiesen (Abbildung 24).

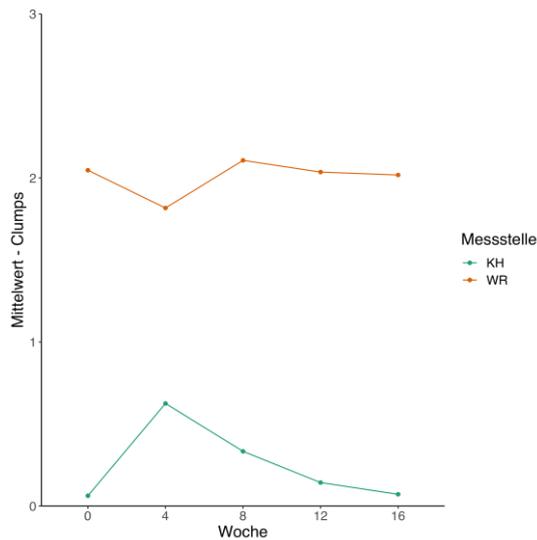


Abbildung 24. Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

Die *lines* zeigten eine Zunahme ihres Vorkommens sowohl am Wundrand als auch in der Haut des kontralateralen Beines (Abbildung 25). Signifikante Unterschiede wurden lediglich in den Messungen der Woche 12 beobachtet (Tabelle 23).

Ergebnisse

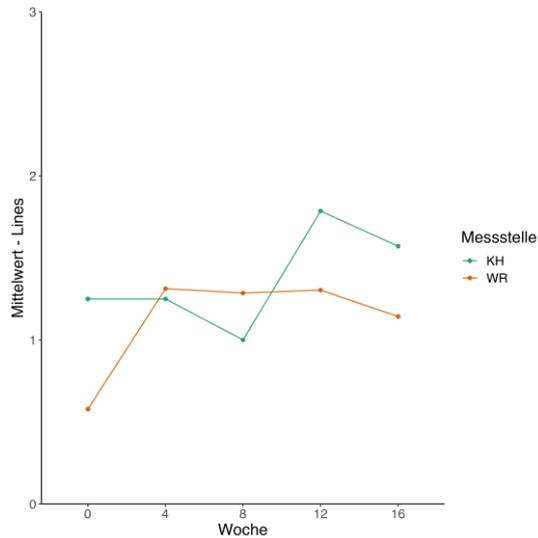


Abbildung 25. Mittelwerte der Messungen der *lines* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

Es traten im Bereich Haut des kontralateralen Beines viel häufiger Gefäße des Typs *serpiginous* auf als am Wundrand. In der Woche 8 wurde eine Spitze des Auftretens dieses Gefäßtyps an beiden untersuchten Stellen beobachtet (Abbildung 26).

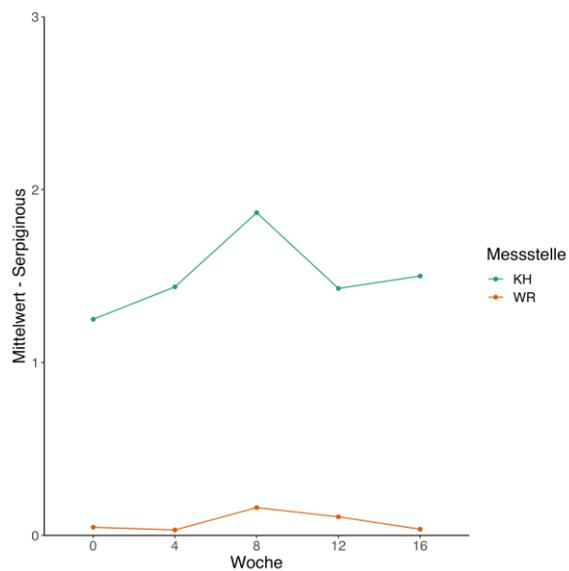


Abbildung 26. Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

3.3.3 Gefäßstrukturen im Wundzentrum im Zeitverlauf

Im Bereich des Wundzentrums konnte lediglich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen der Woche 0 und der Woche 16 nachgewiesen werden. Hier war ein Anstieg von *curves* in der Woche 16 zu beobachten. Die anderen sechs Gefäßformen wiesen keinen signifikanten Unterschied im Verlauf auf (Tabelle 24).

Tabelle 24. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundzentrum in der Woche 0 und Woche 16; n (W0 = 16, W16 = 14).

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	P-Wert	MW±SD	P-Wert										
W0	1.25 (0.77)		1.00 (0.82)		0.94 (0.85)		0.94 (1.24)		1.00 (0.97)		0.25 (0.58)		0.56 (2.25)	
W16	1.71 (0.83)	0.250	0.86 (0.95)	0.599	0.79 (0.80)	0.666	0.86 (1.10)	0.792	1.71 (0.61)	0.087	1.14 (0.77)	0.021	0.29 (0.83)	1.000

Im Wundzentrum zeigten die *dots* und *lines* das höchste Vorkommen am Ende der Woche 16. Die *serpiginous* Gefäße waren im Gegenteil die seltenste, beobachtete Gefäßform ab der Woche 4 bis zur Woche 16. Die *curves* zeigten die meisten Veränderungen, mit einem bedeutenden Anstieg ihres Auftretens ab der Woche 4 (Abbildung 27).

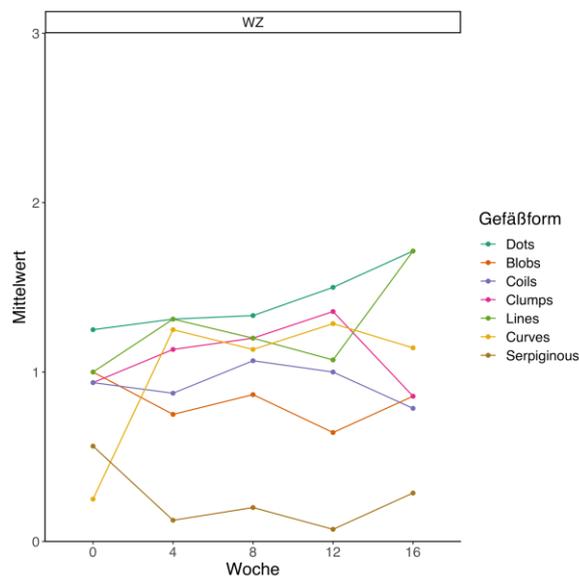


Abbildung 27. Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßtypen im Verlauf der fünf Kontrolltermine am Wundzentrum (WZ).

Der Vergleich zwischen Wundzentrum und benachbarter Haut der Wunde belegte wesentliche Unterschiede in drei Gefäßformen. Die *dots* und *blobs* wiesen eine höhere Häufigkeit im Wundzentrum als in benachbarter Haut auf. Diese Unterschiede waren

Ergebnisse

signifikant für *dots* in der Woche 12 und 16 und für *blobs* in der Woche 4, 8 und 16. Die höhere Präsenz der *curves* in benachbarter Haut in der Woche 0 ließ sich in den folgenden Messungen nicht mehr feststellen. Jedoch war das häufigere Vorkommen der *serpiginous vessels* in benachbarter Haut verglichen mit dem Wundzentrum in den Messungen der Woche 4 bis 12 statistisch signifikant (Tabelle 25).

Tabelle 25. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen im Wundzentrum und in benachbarter Haut (BH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; für alle W0 und W4 gilt $n = 16$, für alle W8 gilt $n = 15$, für alle W 12 und 16 gilt $n = 14$.

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	<i>P</i> -Wert												
W0 WZ	1.25 (0.77)		1.00 (0.82)		0.94 (0.85)		0.94 (1.24)		1.00 (0.97)		0.25 (0.58)		0.56 (2.25)	
W0 BH	0.94 (0.77)	0.319	0.63 (0.72)	0.318	0.50 (0.63)	0.120	0.44 (0.73)	0.172	1.38 (0.81)	0.187	0.88 (0.72)	0.023	1.50 (1.32)	0.051
W4 WZ	1.31 (0.87)		0.75 (0.68)		0.88 (0.72)		1.13 (0.99)		1.31 (0.70)		1.25 (0.68)		0.13 (0.34)	
W4 BH	0.75 (0.86)	0.100	0.25 (0.45)	0.015	0.81 (0.83)	0.821	0.56 (0.89)	0.304	1.56 (1.03)	0.358	0.88 (0.62)	0.129	1.25 (1.18)	0.007
W8 WZ	1.33 (0.82)		0.87 (0.74)		1.07 (1.16)		1.20 (1.15)		1.20 (0.86)		1.13 (0.74)		0.20 (0.56)	
W8 BH	0.93 (0.88)	0.253	0.33 (0.49)	0.040	1.13 (1.13)	0.850	0.73 (1.03)	0.254	1.27 (0.80)	1.000	1.00 (0.76)	0.660	1.27 (1.16)	0.013
W12 WZ	1.50 (0.76)		0.64 (0.63)		1.00 (0.96)		1.36 (1.15)		1.07 (0.83)		1.29 (0.83)		0.07 (0.27)	
W12 BH	0.71 (0.83)	0.006	0.29 (0.61)	0.152	1.00 (0.88)	1.000	0.64 (0.74)	0.095	1.21 (0.58)	0.608	1.14 (0.95)	0.791	1.64 (0.74)	<0.001
W16 WZ	1.71 (0.83)		0.86 (0.95)		0.79 (0.80)		0.86 (1.10)		1.71 (0.61)		1.14 (0.77)		0.29 (0.83)	
W16 BH	0.86 (0.95)	0.020	0.21 (0.58)	0.040	0.71 (0.83)	0.903	0.57 (0.94)	0.570	1.79 (0.80)	0.943	1.36 (0.84)	0.605	0.93 (1.07)	0.104

Bei der Betrachtung der *dots* fiel eine Zunahme des Vorkommens dieser Gefäßform im Wundzentrum im Laufe der Wundheilung auf. An der Messstelle in benachbarter Haut ließ sich im Gegenteil dazu eine leichte Abnahme dieses Gefäßtyps nachweisen (Tabelle 25 und Abbildung 28).

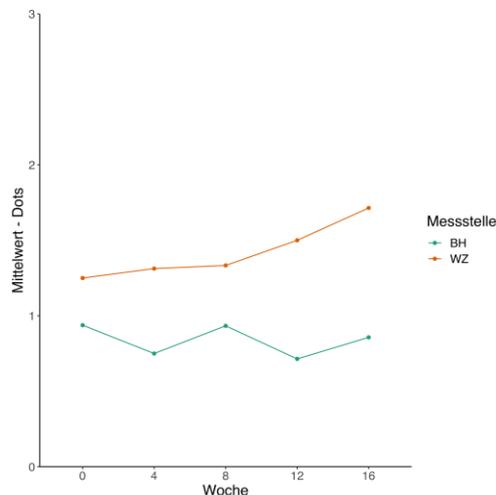


Abbildung 28. Mittelwerte der Messungen der *dots* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in benachbarter Haut (BH).

Gefäße vom Typ *blobs* traten weniger häufig sowohl im Wundzentrum als auch in benachbarter Haut auf, wobei dieser Rückgang im Wundzentrum geringer als in benachbarter Haut ausfiel (Tabelle 25 und Abbildung 29).

Ergebnisse

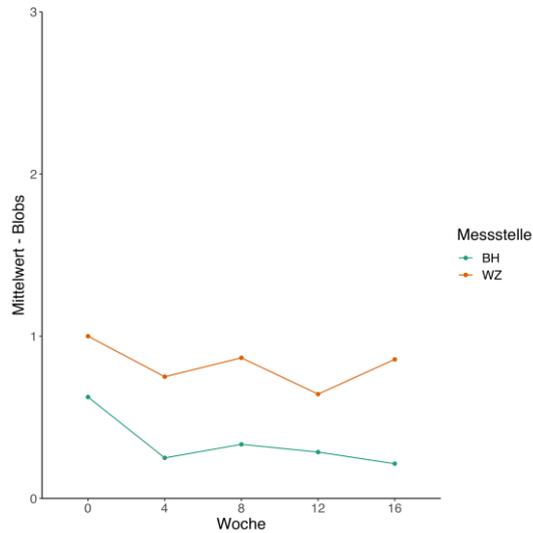


Abbildung 29. Mittelwerte der Messungen der *blobs* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in benachbarter Haut (BH).

Das Vorkommen der *serpiginous vessels* im Wundzentrum war zu Beginn am höchsten und sank im Verlauf etwas ab (Abbildung 30). In benachbarter Haut zeigte sich ebenfalls ihr Auftreten rückläufig, wenngleich die Woche 12 die höchste Erscheinungsrate zeigte (Abbildung 30).

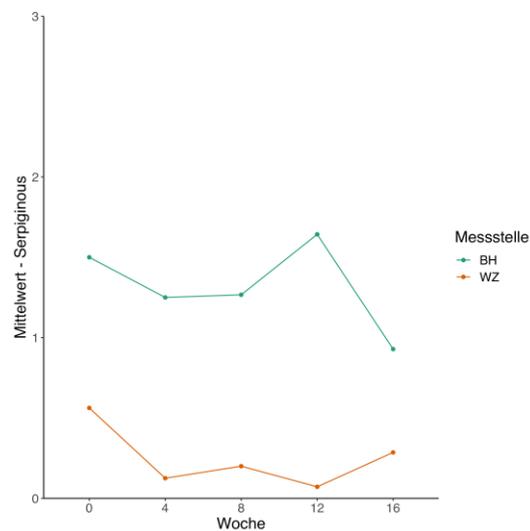


Abbildung 30. Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in benachbarter Haut (BH).

Der Vergleich der Gefäßformen im Wundzentrum und in der Haut des kontralateralen Beines ergab signifikante Unterschiede der *serpiginous* Gefäße zu allen Zeitmessungen

und der *clumps* in den Zeitmessungen der Woche 0, 8, 12 und 16. Vereinzelt signifikante Differenzen konnten bei den *dots* (Woche 16), *coils* und *lines* (Woche 12) festgestellt werden. Alle *P*-Werte in diesem Abschnitt zeigten sich entweder signifikant oder sehr signifikant. Höchst signifikante *P*-Werte konnten hier nicht nachgewiesen werden (Tabelle 26).

Tabelle 26. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen im Wundzentrum und in der Haut des kontralateralen Beines (KH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; für alle W0 und W4 gilt n = 16, für alle W8 gilt n = 15, für alle W 12 und 16 gilt n = 14.

	Dots		Blobs		Coils		Clumps		Lines		Curves		Serpiginous	
	MW±SD	<i>P</i> -Wert												
W0 WZ	1.25 (0.77)		1.00 (0.82)		0.94 (0.85)		0.94 (1.24)		1.00 (0.97)		0.25 (0.58)		0.56 (2.25)	
W0 KH	1.06 (0.57)	0.407	0.94 (0.85)	0.714	0.38 (0.72)	0.086	0.06 (0.25)	0.028	1.25 (0.77)	0.378	0.94 (0.93)	0.021	1.25 (0.86)	0.023
W4 WZ	1.31 (0.87)		0.75 (0.68)		0.88 (0.72)		1.13 (0.99)		1.31 (0.70)		1.25 (0.68)		0.13 (0.34)	
W4 KH	1.25 (1.00)	0.807	0.25 (0.58)	0.105	0.94 (0.93)	0.851	0.63 (0.96)	0.065	1.25 (1.00)	0.890	1.06 (0.85)	0.437	1.44 (1.26)	0.005
W8 WZ	1.33 (0.82)		0.87 (0.74)		1.07 (1.16)		1.20 (1.15)		1.20 (0.86)		1.13 (0.74)		0.20 (0.56)	
W8 KH	1.07 (1.16)	0.468	0.33 (0.62)	0.052	0.67 (0.90)	0.124	0.33 (0.62)	0.036	1.00 (0.76)	0.428	1.00 (0.85)	0.666	1.87 (1.06)	0.004
W12 WZ	1.50 (0.76)		0.64 (0.63)		1.00 (0.96)		1.36 (1.15)		1.07 (0.83)		1.29 (0.83)		0.07 (0.27)	
W12 KH	0.93 (1.07)	0.095	0.29 (0.61)	0.120	0.36 (0.63)	0.018	0.14 (0.53)	0.012	1.79 (0.70)	0.019	1.14 (0.53)	0.821	1.43 (1.02)	0.003
W16 WZ	1.71 (0.83)		0.86 (0.95)		0.79 (0.80)		0.86 (1.10)		1.71 (0.61)		1.14 (0.77)		0.29 (0.83)	
W16 KH	0.93 (0.83)	0.032	0.29 (0.47)	0.052	0.50 (0.85)	0.390	0.07 (0.27)	0.039	1.57 (1.09)	0.809	1.07 (0.83)	0.821	1.50 (0.85)	0.005

Die Betrachtung der *clumps* zeigte in der Haut des kontralateralen Beines eine leichte Zunahme dieser Gefäßform in der Woche 4, mit einer darauffolgenden Abnahme bis zu den initialen Werten der Woche 0. Im Wundzentrum stieg die Frequenz der *clumps* bis zur Woche 12 an und fiel anschließend in der Woche 16 signifikant ab (Tabelle 26 und Abbildung 31).

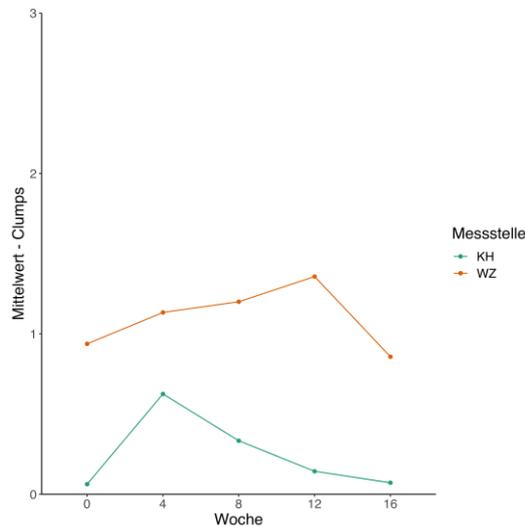


Abbildung 31. Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

Die Gefäße vom Typ *serpiginous* wiesen zwei unterschiedliche Tendenzen auf. Im Wundzentrum war eine Abnahme des Vorkommens dieses Gefäßstyps nachweisbar. Im Gegensatz dazu konnte in der Haut des kontralateralen Beines eine Zunahme der *serpiginous vessels* beobachtet werden (Abbildung 32).

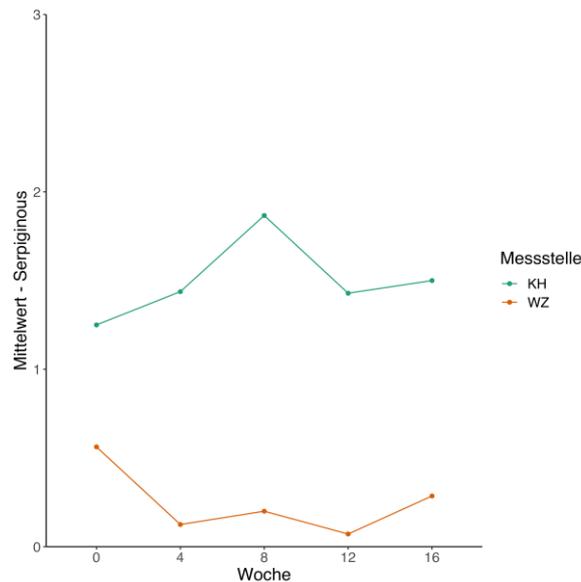


Abbildung 32. Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

3.3.4 Gefäßstrukturen in benachbarter Haut und in der Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde im Zeitverlauf

Die Verlaufsanalyse der Gefäßformen in dermatosklerotischer benachbarter Haut und in nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines zeigten erwartungsgemäß keine Variationen der Gefäßmorphologie im Zeitverlauf innerhalb der einzelnen Messstellen. In der benachbarten Haut waren die *serpiginous vessels*, als die häufigste Gefäßform zu sehen und die *clumps*, als die seltenste. In der Haut des kontralateralen Beines waren die *lines* und die *serpiginous vessels* die häufigsten Gefäßtypen, während *clumps* die seltensten waren.

3.3.5 Analyse der Gefäßmuster und Gefäßdichte im Zeitverlauf

Im Bereich des Wundrandes zeigte sich der Vergleich der Gefäßmuster bei den ersten zwei Messungen (Woche 0 und 4) und im Vergleich der Woche 0 und 16 höchstsignifikant, jeweils mit *P*-Werten < 0,001 (Tabelle 27).

In der Woche 0 lag die Präsenz des *cluster*-Musters bei 82,8 %, gefolgt vom *mottle*-Muster mit 14,1 %. In der Woche 4 und in der Woche 16 lag der Anteil am *mottle*-Muster bei 75 %, gefolgt vom *cluster*-Muster mit 14,3 %. Die restlichen Zwischenmessungen zeigten sich statistisch nicht signifikant (Tabelle 27).

Tabelle 27. Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 = 64, W4 = 64, W8 = 60, W12 = 56, W16 = 56).

	Kein Muster	Mottle	Mesh	Cluster	Chaos	<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen
	Häufigkeit (%)					
W0	0 (0 %)	9 (14.1 %)	2 (3.1 %)	53 (82.8 %)	0 (0.0 %)	<0.001
W4	3 (4.7 %)	48 (75.0 %)	0 (0.0 %)	7 (10.9 %)	6 (9.3 %)	
W4	3 (4.7 %)	48 (75.0 %)	0 (0.0 %)	7 (10.9 %)	6 (9.3 %)	0.983
W8	2 (3.4 %)	44 (74.6 %)	0 (0.0 %)	8 (13.6 %)	5 (8.5 %)	
W8	2 (3.4 %)	44 (74.6 %)	0 (0.0 %)	8 (13.6 %)	5 (8.5 %)	0.513
W12	5 (8.9 %)	35 (62.5 %)	1 (1.8 %)	9 (16.1 %)	6 (10.7 %)	
W12	5 (8.9 %)	35 (62.5 %)	1 (1.8 %)	9 (16.1 %)	6 (10.7 %)	0.438
W16	4 (7.1 %)	42 (75 %)	0 (0.0 %)	8 (14.3 %)	2 (3.6 %)	
W0	0 (0 %)	9 (14.1 %)	2 (3.1 %)	53 (82.8 %)	0 (0.0 %)	<0.001
W16	4 (7.1 %)	42 (75 %)	0 (0.0 %)	8 (14.3 %)	2 (3.6 %)	

Die Analyse der Gefäßmuster im Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut zeigte keinerlei signifikante Unterschiede im Laufe der fünf Zeitmessungen.

Die Gefäßmuster des Wundrandes und des Wundzentrums wurden im Zeitverlauf statistisch analysiert. Der Vergleich zwischen beiden Messstellen zeigte eine sehr hohe Signifikanz (*P*-Wert 0,004) in der Woche 0 und Woche 4 (*P*-Wert 0,022). In der Woche 0 war das *cluster*-Muster das am häufigsten beobachtete Muster am Wundrand, während im Wundzentrum *cluster* und *mottle* gleich häufig auftraten. In der Woche 4 war das *mottle*-Muster, das häufigste Muster sowohl am Wundrand als auch im Wundzentrum. Die folgenden Wochen zeigten keine statistisch relevante Signifikanz (Tabelle 28).

Ergebnisse

Tabelle 28. Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand und im Wundzentrum im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WZ = 16, W0 WR = 64, W4 WZ = 16, W4 WR = 64, W8 WZ = 15, W8 WR = 60, W12 WZ = 14, W12 WR = 56, W16 WZ = 14, W16 WR = 56).

	Kein Muster	Mottle	Mesh	Cluster	Chaos	<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	
W0 WZ	1 (6.2 %)	7 (44 %)	1 (6.2 %)	7 (44 %)	0 (0 %)	0.004
W0 WR	0 (0 %)	9 (14.1 %)	2 (3.1 %)	53 (82.8 %)	0 (0.0 %)	
W4 WZ	4 (25 %)	7 (44 %)	0 (0 %)	2 (12 %)	3 (19 %)	0.022
W4 WR	3 (4.7 %)	48 (75.0 %)	0 (0.0 %)	7 (10.9 %)	6 (9.3 %)	
W8 WZ	2 (13 %)	10 (67 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (20 %)	0.085
W8 WR	2 (3.4 %)	44 (74.6 %)	0 (0.0 %)	8 (13.6 %)	5 (8.5 %)	
W12 WZ	2 (14 %)	10 (71 %)	0 (0 %)	1 (7.1 %)	1 (7.1 %)	0.850
W12 WR	5 (8.9 %)	35 (62.5 %)	1 (1.8 %)	9 (16.1 %)	6 (10.7 %)	
W16 WZ	3 (21 %)	7 (50 %)	0 (0 %)	2 (14 %)	2 (14 %)	0.100
W16 WR	4 (7.1 %)	42 (75 %)	0 (0.0 %)	8 (14.3 %)	2 (3.6 %)	

Die Gefäßmusteranalyse zwischen Wundrand und nicht ulzerierter Haut zeigte in jedem Vergleich einen höchst signifikanten *P*-Wert (*P*-Wert <0,001) über alle Ausprägungen zu allen Zeitmessungen (Tabelle 29). Am Wundrand war in der Woche 0 das *cluster*-Muster das am häufigsten beobachtete Muster. Ab der Woche 4 war jedoch das *mottle*-Muster vorherrschend. Im Bereich der nicht ulzerierten Haut zeigte das *mottle*-Muster ein häufigeres Auftreten im Vergleich zu den anderen Gefäßmustern. Ab der Woche 12 waren *kein Muster* und *mesh*-Muster zunehmend (Tabelle 29).

Tabelle 29. Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WR = 64, W0 NUH = 32, W4 WR = 64, W4 NUH = 32, W8 WR = 60, W8 NUH = 30, W12 WR = 56, W12 NUH = 28, W16 WR = 56, W16 NUH = 28).

	Kein Muster	Mottle	Mesh	Cluster	Chaos	<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	
W0 WR	0 (0 %)	9 (14.1 %)	2 (3.1 %)	53 (82.8 %)	0 (0.0 %)	<0.001
W0 NUH	4 (12.5 %)	16 (50.0 %)	8 (25.0 %)	4 (12.5 %)	0 (0.0 %)	
W4 WR	3 (4.7 %)	48 (75.0 %)	0 (0.0 %)	7 (10.9 %)	6 (9.3 %)	<0.001
W4 NUH	3 (9.4 %)	16 (50.0 %)	8 (25.0 %)	3 (9.4 %)	2 (6.3 %)	
W8 WR	2 (3.4 %)	44 (74.6 %)	0 (0.0 %)	8 (13.6 %)	5 (8.5 %)	<0.001
W8 NUH	3 (10.0 %)	9 (30.0 %)	15 (50.0 %)	2 (6.7 %)	1 (3.3 %)	
W12 WR	5 (8.9 %)	35 (62.5 %)	1 (1.8 %)	9 (16.1 %)	6 (10.7 %)	<0.001
W12 NUH	10 (35.7 %)	8 (28.6 %)	6 (21.4 %)	3 (10.7 %)	1 (3.6 %)	
W16 WR	4 (7.1 %)	42 (75 %)	0 (0.0 %)	8 (14.3 %)	2 (3.6 %)	<0.001
W16 NUH	9 (32.1 %)	8 (28.6 %)	6 (21.4 %)	2 (7.1 %)	3 (10.7 %)	

Die Gegenüberstellung des Gefäßmusters im Wundzentrum mit dem in nicht ulzerierter Haut wies lediglich zwei signifikante Unterschiede auf. Der erste war in der Woche 8 höchst signifikant (*P*-Wert < 0,001) und der zweite in der Woche 12 mit einer geringeren Signifikanz zu finden (*P*-Wert 0,044). In der Woche 8 ist das *mottle*-Muster, das häufigste

Ergebnisse

Gefäßmuster im Wundzentrum. In nicht ulzerierter Haut zeigte das *mesh*-Muster das häufigste Vorkommen dieses Bereiches. In der Woche 12 blieb das *mottle*-Muster das häufigste Muster im Wundzentrum, während in nicht ulzerierter Haut *kein Muster* und das *mesh*-Muster in der Woche 12 wesentlich zunahmen (Tabelle 30).

Tabelle 30. Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) im Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WZ = 16, W0 NUH = 32, W4 WZ = 16, W4 NUH = 32, W8 WZ = 15, W8 NUH = 30, W12 WZ = 14, W12 NUH = 28, W16 WZ = 14, W16 NUH = 28).

	Kein Muster MW±SD	Mottle MW±SD	Mesh MW±SD	Cluster MW±SD	Chaos MW±SD	<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen
W0 WZ	1 (6.2 %)	7 (44 %)	1 (6.2 %)	7 (44 %)	0 (0 %)	0.083
W0 NUH	4 (12.5 %)	16 (50.0 %)	8 (25.0 %)	4 (12.5 %)	0 (0.0 %)	
W4 WZ	4 (25 %)	7 (44 %)	0 (0 %)	2 (12 %)	3 (19 %)	0.075
W4 NUH	3 (9.4 %)	16 (50.0 %)	8 (25.0 %)	3 (9.4 %)	2 (6.3 %)	
W8 WZ	2 (13 %)	10 (67 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (20 %)	<0.001
W8 NUH	3 (10.0 %)	9 (30.0 %)	15 (50.0 %)	2 (6.7 %)	1 (3.3 %)	
W12 WZ	2 (14 %)	10 (71 %)	0 (0 %)	1 (7.1 %)	1 (7.1 %)	0.044
W12 NUH	10 (35.7 %)	8 (28.6 %)	6 (21.4 %)	3 (10.7 %)	1 (3.6 %)	
W16 WZ	3 (21 %)	7 (50 %)	0 (0 %)	2 (14 %)	2 (14 %)	0.249
W16 NUH	9 (32.1 %)	8 (28.6 %)	6 (21.4 %)	2 (7.1 %)	3 (10.7 %)	

Die Gefäßdichte zeigte an den drei unterschiedlichen Messstellen (Wundrand, Wundzentrum und nicht ulzerierte Haut) keine statistisch relevanten Differenzen im Zeitverlauf. Auch der Vergleich der Gefäßdichte zwischen Woche 0 und Woche 16 ergab keinerlei signifikante Werte. Ebenso wies die Gefäßdichte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich des Wundrandes mit dem Wundzentrum im Laufe der fünf Zeitmessungen auf.

Bei dem Vergleich zwischen Wundrand mit nicht ulzerierter Haut konnten jedoch Unterschiede in der Gefäßdichte nachgewiesen werden. Es zeigte sich in der Woche 0 am Wundrand eine sehr signifikant höhere Gefäßdichte (*P*-Wert 0,002) als in nicht ulzerierter Haut. Diese Tendenz wurde mit geringerer Signifikanz in der Woche 8 (*P*-Wert 0,017) und erneut in der Woche 16 mit einem sehr signifikanten *P*-Wert (0,007) beobachtet (Tabelle 31).

Ergebnisse

Tabelle 31. Darstellung Gefäßdichte (%) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WR = 64, W0 NUH = 32, W4 WR = 64, W4 NUH = 32, W8 WR = 60, W8 NUH = 30, W12 WR = 56, W12 NUH = 28, W16 WR = 56, W16 NUH = 28).

	Gefäßdichte (%)	<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen
	MW±SD	
W0 WR	33.55 (9.08)	0.002
W0 NUH	23.79 (7.49)	
W4 WR	31.87 (6.77)	0.051
W4 NUH	26.12 (6.87)	
W8 WR	33.47 (9.16)	0.017
W8 NUH	23.61 (6.49)	
W12 WR	31.96 (8.76)	0.078
W12 NUH	24.90 (7.88)	
W16 WR	34.32 (8.13)	0.007
W16 NUH	25.50 (8.21)	

Mit geringerer Signifikanz konnten Unterschiede in der Gefäßdichte im Wundzentrum verglichen mit der Gefäßdichte in nicht ulzerierter Haut in der Woche 0 (*P*-Wert 0,029) und in der Woche 16 (*P*-Wert 0,025) nachgewiesen werden, wobei sich die Gefäßdichte immer höher im Wundzentrum zeigte (Tabelle 32).

Tabelle 32. Darstellung der Gefäßdichte (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) im Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WZ = 16, W0 NUH = 32, W4 WZ = 16, W4 NUH = 32, W8 WZ = 15, W8 NUH = 30, W12 WZ = 14, W12 NUH = 28, W16 WZ = 14, W16 NUH = 28).

	Gefäßdichte (%)	<i>P</i> -Wert über alle Ausprägungen
	MW±SD	
W0 WZ	29.02 (11.17)	0.029
W0 NUH	23.79 (7.49)	
W4 WZ	28.39 (12.08)	0.478
W4 NUH	26.12 (6.87)	
W8 WZ	31.95 (13.27)	0.277
W8 NUH	23.61 (6.49)	
W12 WZ	29.79 (9.55)	0.217
W12 NUH	24.90 (7.88)	
W16 WZ	31.97 (11.58)	0.025
W16 NUH	25.50 (8.21)	

Zusammengefasst ist die Gefäßdichte am Wundrand und im Wundzentrum insgesamt höher als in nicht ulzerierter Haut (Tabellen 42 und 43 und Abbildung 33). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Wundrand und dem Wundzentrum konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Tabelle 41).

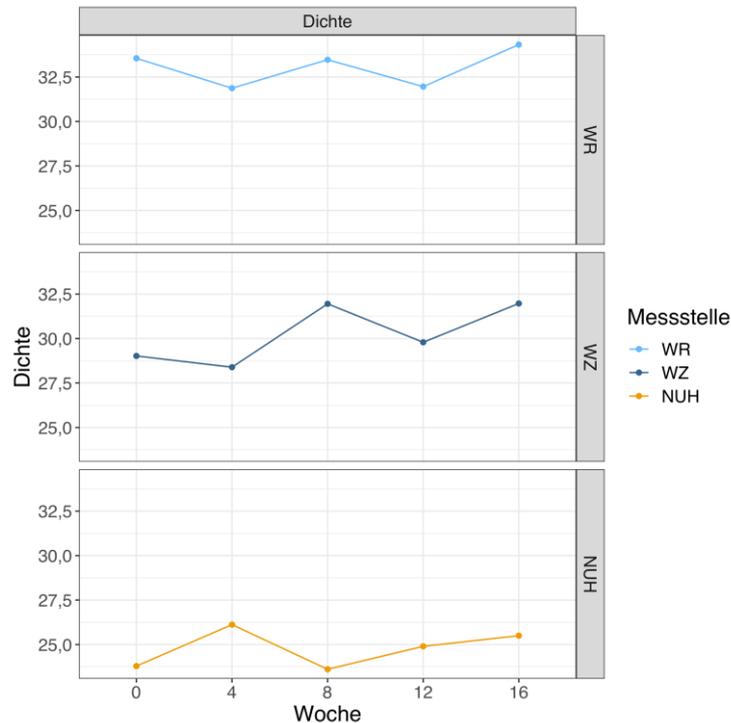


Abbildung 33. Mittelwerte der Gefäßdichte im Zeitverlauf am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

3.3.6 Gefäßstrukturen, Gefäßdichte und Gefäßmuster bei heilenden versus bei nicht heilenden Wunden

Wunden, die trotz adäquater kausaler, lokaler Therapie innerhalb von zwölf Wochen keine Heilungstendenz zeigen oder nach zwölf Monaten nicht abgeheilt sind, gelten als chronische Wunden (20). Nachfolgend wurden die Gefäßstrukturen, die Gefäßdichte und Gefäßmuster zwischen heilenden und nicht heilenden Wunden verglichen. Heilende Wunden wurden als solche definiert, wenn sie in der vierten Woche um 30 % kleiner waren. Damit besteht die Chance, dass diese Wunden bis zur zwölften Woche heilen. Dieser Gruppe konnten 11 der 16 Wunden zugeordnet werden. Wenn diese Wunden in der vierten Woche nicht um 30 % verkleinert waren, wurden sie als nicht heilend bezeichnet (4 Wunden). Lag keine Veränderung vor, wurden die Wunden als stabil (1 Wunde) bezeichnet und zwecks der Statistik der Gruppe der nicht heilenden Wunden zugeordnet. Die folgende Analyse wurde mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

Im Bereich des Wundrandes konnten zwei statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden, wobei die *dots* signifikant häufiger (P -Wert $< 0,001$) am Wundrand bei heilenden Wunden als bei nicht heilenden Wunden auftraten. Die *blobs* waren ebenso häufiger am Wundrand bei heilenden Wunden zu beobachten, hier jedoch mit einer geringeren Signifikanz (P -Wert 0,036) als bei den *dots* (Tabelle 33 und Abbildung 34).

Das Wundzentrum zeigte signifikante Unterschiede bei allen Gefäßmorphologien mit Ausnahme der *blobs*. Die *dots*, *coils*, *clumps* und *serpiginous vessels* zeigten ein häufigeres Auftreten bei heilenden Wunden (Tabelle 33 und Abbildung 34). Die *lines* dagegen zeigen ein häufigeres Vorkommen bei nicht heilenden Wunden (Tabelle 33 und Abbildung 34).

Die dermatosklerotische benachbarte Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt und die Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde wiesen jeweils eine signifikante Differenz auf: in heilenden Wunden sind die *dots* häufiger in benachbarter Haut zu beobachten und die *coils* häufiger in der Haut des kontralateralen Beines (Tabelle 33).

Tabelle 33. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P -Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand, Wundzentrum, in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR-h = 208, WR-nh = 92, WZ-h = 52, WZ-nh = 23, BH-h = 52, BH-nh = 23, KH-h = 52, KH-nh = 23).

	WR		WZ		BH		KH	
	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
Dots	1.48 (0.57)	1.01 (0.41)	1.60 (0.80)	1.00 (0.67)	0.98 (0.78)	0.52 (0.90)	1.12 (0.94)	0.91 (0.90)
P -Wert	<0.001		0.004		0.008		0.395	
Blobs	0.78 (0.53)	0.53 (0.63)	0.87 (0.79)	0.74 (0.69)	0.38 (0.60)	0.26 (0.54)	0.52 (0.73)	0.22 (0.52)
P -Wert	0.036		0.585		0.355		0.058	
Coils	1.19 (0.88)	1.01 (1.01)	1.12 (0.90)	0.52 (0.73)	0.92 (0.88)	0.61 (0.84)	0.79 (0.87)	0.09 (0.42)
P -Wert	0.388		0.007		0.135		<0.001	
Clumps	2.04 (0.71)	1.91 (0.51)	1.40 (1.14)	0.36 (0.58)	0.50 (0.78)	0.78 (1.00)	0.29 (0.67)	0.17 (0.49)
P -Wert	0.230		<0.001		0.253		0.507	
Lines	1.13 (0.65)	1.09 (0.58)	1.12 (0.81)	1.57 (0.79)	1.46 (0.85)	1.39 (0.78)	1.44 (0.87)	1.17 (0.94)
P -Wert	0.877		0.019		0.707		0.230	
Curves	0.90 (0.62)	0.63 (0.45)	1.08 (0.84)	0.83 (0.72)	1.08 (0.81)	0.96 (0.71)	1.06 (0.78)	1.00 (0.85)
P -Wert	0.092		0.246		0.611		0.821	
Serpiginous	0.09 (0.18)	0.03 (0.12)	0.37 (1.34)	0.00 (0.00)	1.44 (1.14)	1.04 (1.02)	1.46 (1.00)	1.57 (1.08)
P -Wert	0.131		0.049		0.163		0.751	

Ergebnisse

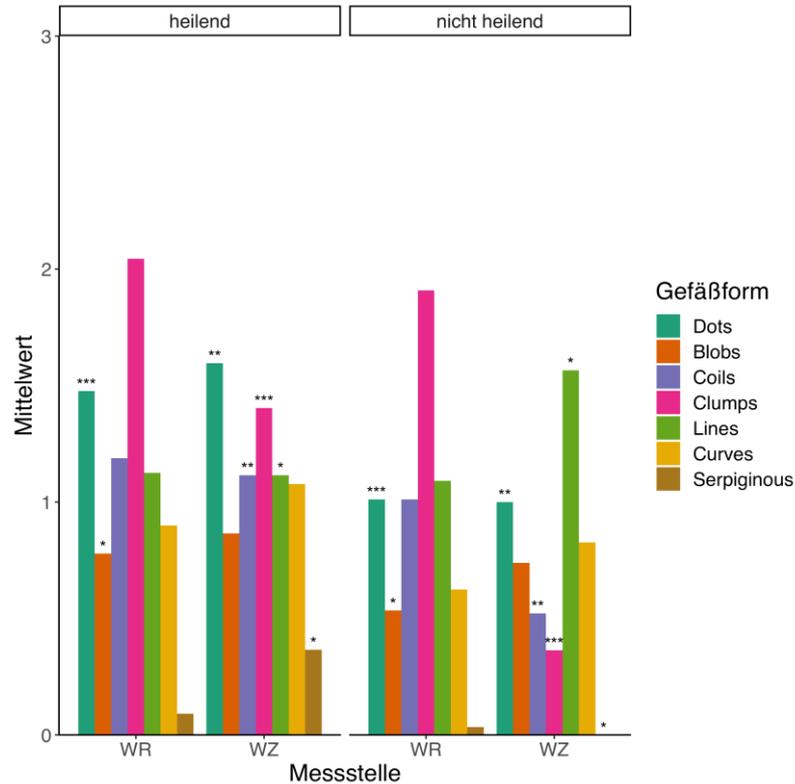


Abbildung 34. Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ) bei heilenden und nicht heilenden Wunden. Die Signifikanzen der Vergleiche der jeweiligen Gefäßform zwischen heilenden und nicht heilenden Wunden an der jeweiligen Messstelle werden mit * angegeben. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ und *** = $p < 0,001$.

Gleichermaßen wurde die Gefäßdichte bei heilenden und nicht heilenden Wunden einer statistischen Analyse unterzogen. Diese ergab jedoch bei keinem der vier Messstellen eine statistische Signifikanz zwischen heilenden und nicht heilenden Wunden (Tabelle 34).

Tabelle 34. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P -Werte) der Gefäßdichte am Wundrand, Wundzentrum, in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR-h = 208, WR-nh = 92, WZ-h = 52, WZ-nh = 23, BH-h = 52, BH-nh = 23, KH-h = 52, KH-nh = 23).

	WR		WZ		BH		KH	
	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
Gefäßdichte	33.76 (9.21)	31.24 (4.97)	30.11 (12.32)	30.30 (9.25)	23.82 (9.20)	27.89 (11.02)	23.85 (9.15)	25.91 (6.88)
P -Wert	0.500		0.462		0.114		0.183	

Auch wenn die Gefäßdichte am Wundrand bei heilenden Wunden leicht höher als bei nicht heilenden Wunden war, war dies nicht von statistischer Bedeutung (P -Wert 0,500) (Tabelle 34 und Abbildung 35).

Im Wundzentrum zeigte die Gefäßdichte bei heilenden Wunden keinen Unterschied zu der bei nicht heilenden Wunden (P -Wert 0,462) (Tabelle 34 und Abbildung 35).

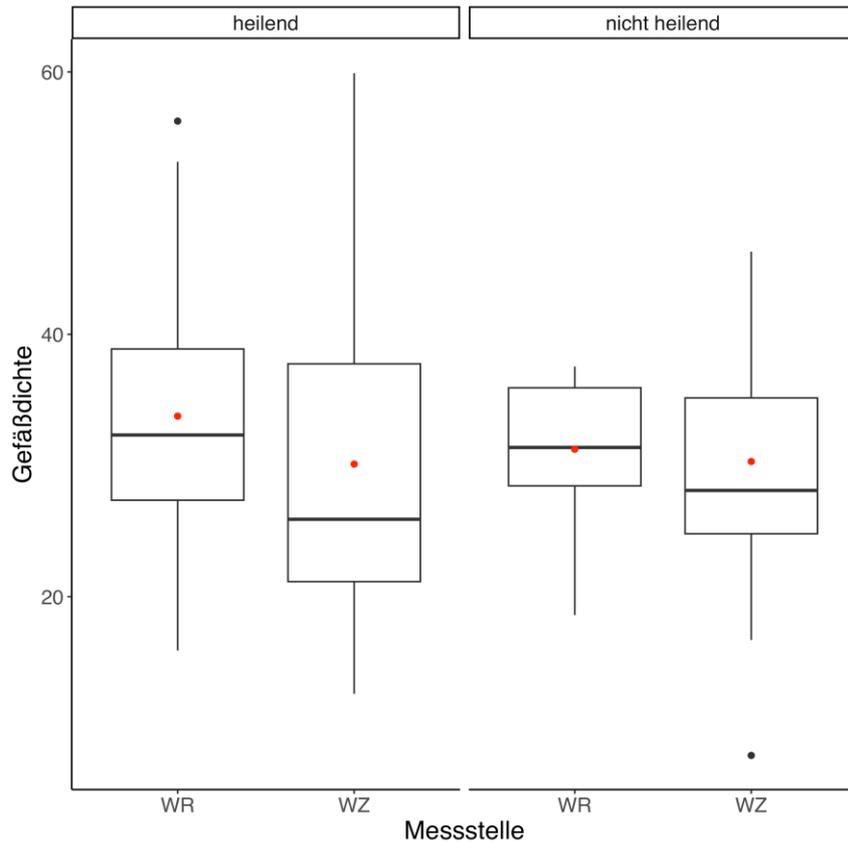


Abbildung 35. Mittelwerte der Messungen der Gefäßdichte aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ) bei heilenden und nicht heilenden Wunden.

Auf der anderen Seite zeigte die Gefäßmusteranalyse Unterschiede am Wundrand und im Wundzentrum bei dem Vergleich zwischen heilenden und nicht heilenden Wunden. Sowohl am Wundrand als auch im Wundzentrum ist das *mottle*-Muster, das häufigste beobachtete Muster bei heilenden Wunden. Bei nicht heilenden Wunden stieg am Wundrand vor allem die Präsenz des *mottle*-Musters an. Im Wundzentrum fand sich zunehmend *kein Muster* (Tabelle 35 und Abbildung 36).

Tabelle 35. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der fünf Gefäßmuster am Wundrand, Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR-h = 208, WR-nh = 92, WZ-h = 52, WZ-nh = 23, NUH-h = 104, NUH-nh = 46).

	WR		WZ		NUH	
	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend
Kein Muster	8 (3.8 %)	6 (6.6 %)	4 (7.7 %)	8 (35 %)	21 (20.2 %)	8 (17.4 %)
Mottle	131 (62.9 %)	47 (51.6 %)	34 (65 %)	7 (30 %)	39 (37.5 %)	18 (39.1 %)
Mesh	2 (1.0 %)	1 (1.1 %)	0 (0 %)	1 (4.3 %)	30 (28.8 %)	13 (28.3 %)
Cluster	50 (24.0 %)	35 (38.5 %)	8 (15 %)	4 (17 %)	8 (7.7 %)	6 (13.0 %)
Chaos	17 (8.2 %)	2 (2.2 %)	6 (12 %)	3 (13 %)	6 (5.8 %)	1 (2.2 %)
P-Wert	0.021		0.006		0.773	

Während am Wundrand und im Wundzentrum Veränderungen des Gefäßmusters auftraten, konnten in nicht ulzerierter Haut keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Gefäßmusters gefunden werden (Tabelle 35 und Abbildung 36).

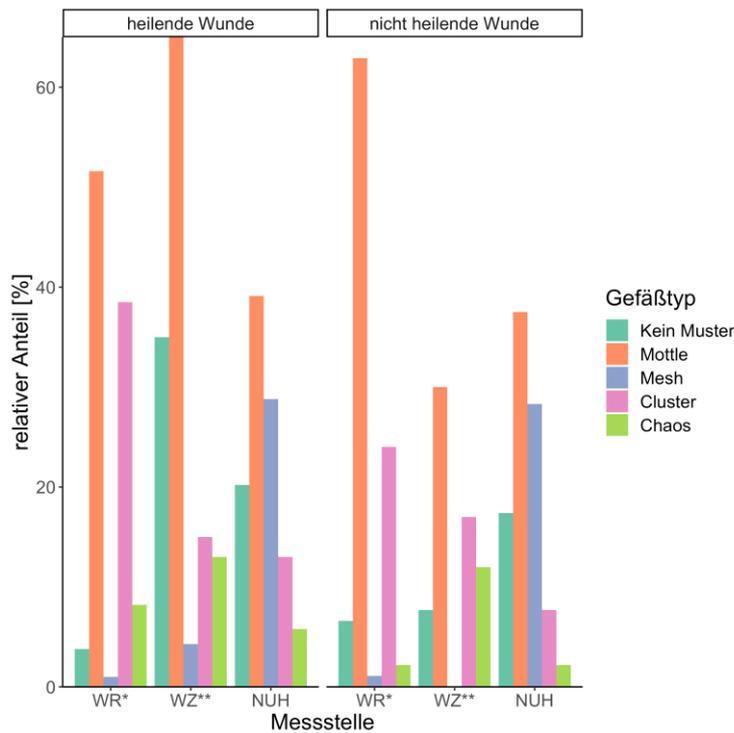


Abbildung 36. Mittelwerte der Messungen der Gefäßmuster an den fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH) bei heilenden und nicht heilenden Wunden. Die Signifikanzen der Vergleiche des Gefäßmusters über alle Ausprägungen an der jeweiligen Messstelle werden mit * angegeben. * = p < 0,05 und ** = p < 0,01.

3.4 Temperaturmessung bei chronischen Wunden

3.4.1 Temperaturmessung im Wundzentrum, am Wundrand und in nicht ulzerierter Haut sowie Temperaturmessung im Zeitverlauf

Neben den OCT-Scans und Arealmessungen wurde die Temperatur der Wunde an den sieben vorgegebenen Messstellen gemessen. Die Messungen 1 bis 4 erfolgten am Wundrand (WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts und WPI: Wundpol inferior). Die fünfte Messung erfolgte im Wundzentrum. Die sechste Messstelle befand sich an dermatosklerotischer benachbarter Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt und der siebte Messpunkt am kontralateralen Bein an der gleichen Stelle wie die Wunde (Tabelle 36).

Tabelle 36. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine an den sieben einzelnen Messstellen (MS). WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WZ: Wundzentrum, BH: benachbarte Haut, KH: Haut des kontralateralen Beines; für alle MS gilt $n = 75$.

	Temperatur
	MW \pm SD
WPS	34.20 (0.87)
WPL	34.12 (0.86)
WPR	34.21 (0.94)
WPI	34.11 (0.75)
WZ	34.00 (0.79)
BH	34.31 (0.75)
KH	34.37 (1.04)

Zuallererst wurde mithilfe des Friedman-Tests auf signifikante Unterschiede der Temperatur zwischen den vier Messlokalisationen am Wundrand (WPS, WPL, WPR, WPI) getestet. Am Wundrand zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Temperaturmessungen der vier Messstellen (P -Wert 0,539) (Tabelle 37). Dementsprechend konnte für den „Wundrand“ ein Mittelwert der Messungen eins bis vier (WPS, WPL, WPR, WPI) gebildet werden. Folgend erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests der Vergleich zwischen der benachbarten Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde (KH). Hier konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Temperatur nachgewiesen werden (P -Wert

0,929) (Tabelle 38), sodass in diesem Abschnitt ein Mittelwert beider Messpunkte zu einem einzelnen Referenzwert für „nicht ulzerierte Haut“ (NUH) gebildet werden konnte.

Tabelle 37. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine an den vier einzelnen Messstellen (MS) vom Wundrand WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WP: Wundpole; für alle MS gilt $n = 75$.

	Temperatur
	MW \pm SD
WPS	34.20 (0.87)
WPL	34.12 (0.86)
WPR	34.21 (0.94)
WPI	34.11 (0.75)
<i>P</i> -Wert vgl. der WP	0.539

Tabelle 38. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine an den Messstellen in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils $n = 75$.

	Temperatur
	MW \pm SD
BH	34.31 (0.75)
KH	34.37 (1.04)
<i>P</i> -Wert vgl. BH-KH	0.929

Bei dem Vergleich der Temperatur zwischen dem Wundrand und dem Wundzentrum und zwischen beiden mit der nicht ulzerierten Haut, konnten signifikante Unterschiede in allen Vergleichen nachgewiesen werden. Der Vergleich zwischen dem Wundzentrum und der nicht ulzerierten Haut zeigte einen höchst signifikanten Unterschied (*P*-Wert < 0,001), wobei die nicht ulzerierte Haut den höchsten Temperaturmittelwert aufwies, gefolgt vom Wundrand und zuletzt vom Wundzentrum (Tabelle 39 und Abbildung 37). Eine geringere signifikante Differenz zeigte der Vergleich zwischen dem Wundrand und dem Wundzentrum und der Vergleich zwischen dem Wundrand und nicht ulzerierter Haut, hier jeweils mit *P*-Werten < 0,05 (Tabelle 39).

Tabelle 39. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in nicht ulzerierter Haut (NUH); n (WR = 300, WZ = 75, GH = 150).

	Temperatur	
	MW±SD	P-Wert
WR	34.18 (0.67)	0.049
WZ	34.00 (0.79)	
WR	34.18 (0.67)	0.031
NUH	34.34 (0.74)	
WZ	34.00 (0.79)	<0.001
NUH	34.34 (0.74)	

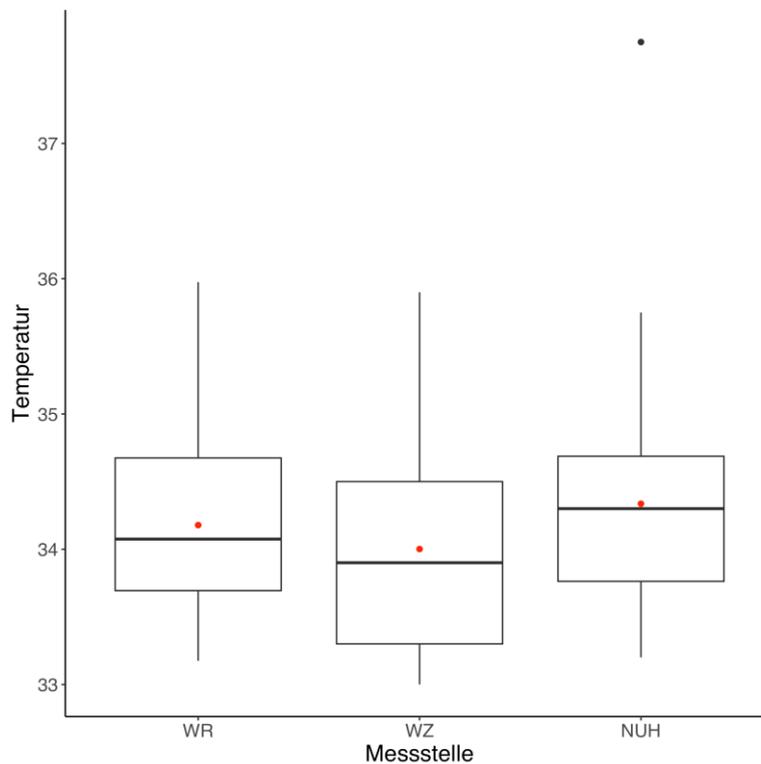


Abbildung 37. Mittelwerte der Messungen der Temperatur aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

Nachfolgend wurde auf Unterschiede der Temperaturmessungen im Zeitverlauf an jeder Messstelle geprüft. Hier konnten weder am Wundrand noch im Wundzentrum, oder in nicht ulzerierter Haut lokale Verlaufsunterschiede bezüglich der Temperaturmessungen nachgewiesen werden. Die Verlaufsanalyse der Temperatur im Laufe der fünf Zeitmessungen zeigte statistisch signifikante Differenzen in der Woche 8 und 16, die mit den Ergebnissen der Gesamtanalyse der drei Messstellen übereinstimmen (Tabelle 39).

Hier zeigte sich eine höhere Temperatur am Wundrand verglichen mit dem Wundzentrum (P -Wert 0,007) und in nicht ulzerierter Haut eine höhere Temperatur als im Wundzentrum (P -Wert 0,006) (Abbildung 38).

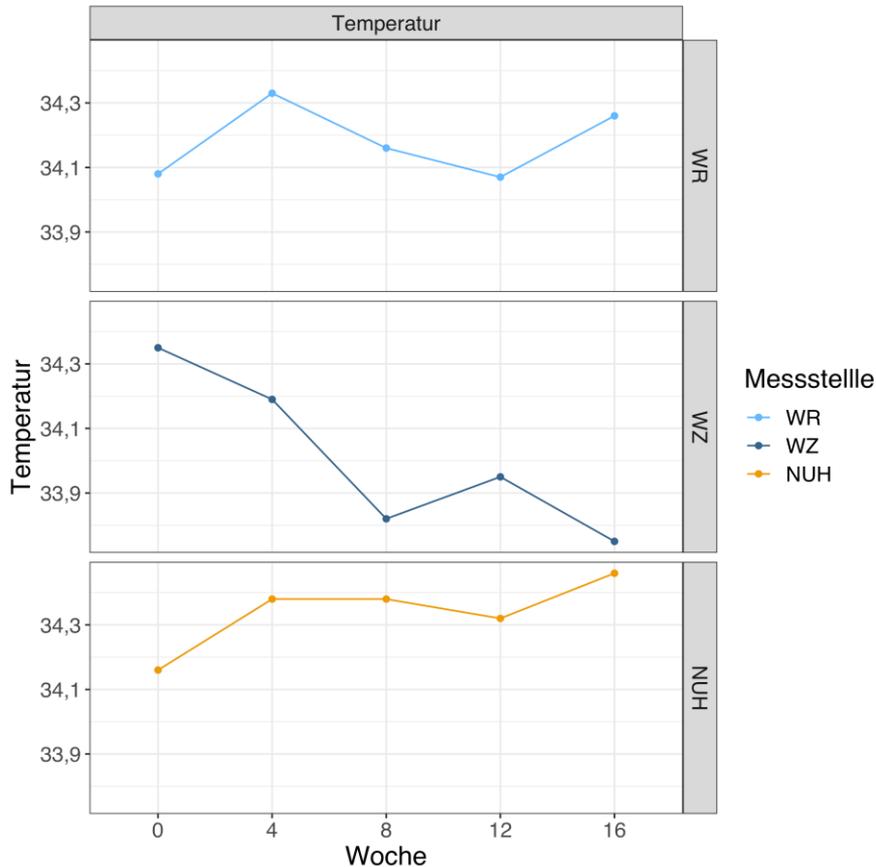


Abbildung 38. Mittelwerte der Temperatur im Zeitverlauf am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

3.4.2 Temperaturmessung bei heilenden versus bei nicht heilenden Wunden

Abschließend wurden die Temperaturmessungen zwischen heilenden und nicht heilenden Wunden statistisch analysiert. Da die einzelnen Zeitpunkte der Temperaturmessungen, vor allem bei nicht heilenden Wunden, in zu geringer Anzahl vorlagen, um relevante Aussagen zu treffen, wurde zunächst das Gesamtkollektiv analysiert. Somit konnte geprüft werden, ob eine Tendenz bezüglich der Temperaturmessungen bei heilenden und nicht heilenden Wunden vorlag (Tabelle 40).

Tabelle 40. Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (P-Werte) der Temperaturmessungen am Wundrand, Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR W0-h = 44, WR W0-nh= 20, WR W4-h = 44, WR W4-nh= 20, WR W8-h = 40, WR W8-nh= 20, WR W12-h = 40, WR W12-nh= 20, WR W16-h = 40, WR W16-nh= 16, WZ W0-h = 11, WZ W0-nh= 5, WZ W4-h = 11, WZ W4-nh= 5, WZ W8-h = 10, WZ W8-nh= 5, WZ W12-h = 10, WZ W12-nh= 4, WZ W16-h = 10, WZ W16-nh= 4, NUH W0-h = 22, NUH W0-nh= 10, NUH W4-h = 22, NUH W4-nh= 10, NUH W8-h = 20, NUH W8-nh= 10, NUH W12-h = 20, NUH W12-nh= 8, NUH W16-h = 20, NUH W16-nh= 8).

	WR		WZ		NUH	
	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend	heilend	nicht heilend
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
Woche 0	33.88 (0.32)	34.42 (0.57)	34.50 (0.78)	34.00 (0.37)	34.15 (0.63)	34.17 (0.78)
Woche 4	34.08 (0.56)	34.42 (0.94)	34.52 (0.98)	33.45 (0.51)	34.25 (0.84)	34.73 (0.57)
Woche 8	34.03 (0.62)	34.40 (0.78)	34.00 (0.76)	33.46 (0.41)	34.26 (0.53)	34.62 (0.74)
Woche 12	33.99 (0.57)	34.26 (0.67)	34.06 (0.85)	33.67 (0.66)	34.42 (0.29)	34.08 (0.62)
Woche 16	34.21 (0.79)	34.37 (0.72)	33.77 (0.76)	33.70 (0.48)	34.24 (0.61)	35.01 (1.97)
Gesamt W0 bis 16	34.12 (0.69)	34.31 (0.62)	34.16 (0.84)	33.65 (0.48)	34.26 (0.59)	34.51 (1.00)
P-Wert	0.187		0.026		0.527	

Lediglich im Wundzentrum konnte eine statistisch relevante Differenz festgestellt werden. Hier präsentierten sich die Temperaturmessungen bei heilenden Wunden höher als bei nicht heilenden Wunden (P-Wert 0,026) (Tabelle 40 und Abbildung 39). Die Analyse der Temperatur am Wundrand und in nicht ulzerierter Haut ergab keine relevanten Unterschiede (Tabelle 40).

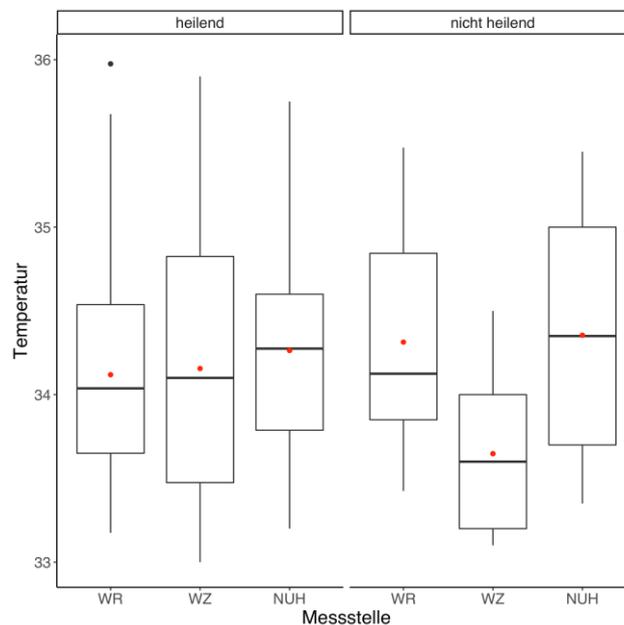


Abbildung 39. Mittelwerte der Messungen der Temperatur am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Zeitverlauf bei heilenden und nicht heilenden Wunden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden chronische Ulzera venöser Genese mit der nicht invasiven Bildgebung der dynamischen optischen Kohärenztomographie (D-OCT) untersucht. Ziel dieser Arbeit war die Darstellung und Analyse des Gefäßnetzwerkes der Haut bei chronischen Ulzera mittels D-OCT innerhalb einer Beobachtungsstudie. Die Haupthypothese lautete: Unterschiedliche Lokalisationen innerhalb der Ulzera weisen verschiedene Gefäßmorphologien und Muster auf, die sich im zeitlichen Verlauf verändern können.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer prospektiven nicht interventionellen Beobachtungsstudie von chronischen Beinulzera über einen Zeitraum von 16 Wochen. Dermatosklerotische benachbarte Haut > 2 cm entfernt von der Wunde sowie die nicht ulzerierte Haut am kontralateralen Bein in gleicher Lokalisation wie die Wunde dienten als interne Kontrolle. Es handelte sich um eine Pilotstudie, bei der zunächst anhand einer kleinen Fallzahl erste Erfahrungen gesammelt werden sollten. Basierend auf dieser Proof-of-Concept-Studie soll in naher Zukunft eine Multicenterstudie initiiert werden.

Im Zuge dieses Projektes wurde das D-OCT Gerät VivoSight® der Firma Michelson Diagnostics (Kent, Vereinigtes Königreich) verwendet, um das Gefäßnetzwerk der Haut bei chronischen venösen Ulzera nicht invasiv darzustellen. Die neue Möglichkeit der nicht invasiven in vivo Darstellung des Gefäßnetzwerkes der Haut sollte hierbei zur Verlaufsuntersuchung von chronischen Wunden eingesetzt werden. Die Messungen wurden ergänzt durch eine Fotodokumentation, Messung des Wundareals und der Temperatur der Wunden.

Die Ulzera wurden im Zeitverlauf in vierwöchigen Abständen mittels D-OCT an unterschiedlichen Stellen der Wunde untersucht (am Wundrand cranial, caudal, links und rechts, in der Mitte der Wunde, in dermatosklerotischer benachbarter Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt sowie in nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde am Ulkus-Bein). Die D-OCT Bilder wurden anschließend nach der von Ulrich beschriebenen Klassifikation in sechs morphologischen Gefäß-Kategorien (*dots*, *blobs*, *coils*, *lines*, *curves* und *serpiginous*) ausgewertet (85). Es wurde eine siebte Gefäßmorphologie für Knoten-ähnliche Gefäße hinzugefügt, die als *clumps*

bezeichnet wurde. Die Häufigkeit jeder morphologischen Gefäßform wurde visuell auf einer Skala von 0 bis 3 abgeschätzt, wobei „0“ nicht vorhanden, „1“ wenig, „2“ mäßig und „3“ viel entsprach. Folgende Parameter wurden untersucht: das Auftreten verschiedener Gefäßstypen (Häufigkeit), ihre Verteilungsmuster (*kein Muster, mottle, mesh, cluster, chaos*) und die Gefäßdichte im untersuchten Hautareal. Dazu wurde das dominierende Muster des gesamten Bildes beurteilt. An allen untersuchten Stellen erfolgte in der Studie ebenso die kontaktlose, nicht invasive Temperaturmessung der Haut.

Der Altersmedian der 12 Patient*innen in dieser Studie lag bei 73 Jahren, mit einer Altersspanne zwischen 50 und 88 Jahren, davon 8 Frauen und 4 Männer mit 16 chronischen Ulzera der unteren Extremitäten. Die Studienpopulation korreliert mit den bekannten Risikofaktoren zur Entstehung der chronisch venösen Ulzera, zu denen das fortgeschrittene Alter und das weibliche Geschlecht zählen (91). Eine CVI wird häufiger bei Patient*innen weiblichen Geschlechts als bei Männern diagnostiziert, in einem weltweit variablen Verhältnis von 1,5:1 bis 10:1 (19). Aufgrund des Alters unserer Patient*innen, entsprechen die Kontrollen an nicht ulzerierter Haut nicht den Merkmalen völlig gesunder Haut. Außerdem ist eine primäre Varikosis meist beidseitig manifest, im Gegenteil zu sekundären Varizen durch post-thrombotische Phänomene, die in der Regel zu einseitigen Ulzera führen (27). Darüber hinaus bestehen intra- und interindividuelle Differenzen durch anatomische Variationen aufgrund der Lokalisation der Wunden, des Alters, des Geschlechts und der Vorerkrankungen der Patient*innen (48), die sich in den OCT-Scans morphologisch unterschiedlich widerspiegeln können.

Histomorphologische Begutachtungen (bisher der Goldstandard für die mikromorphologische Beurteilung der Haut) sind traumatisch und können nicht an der gleichen Stelle wiederholt werden. Daher nehmen heutzutage nicht invasive bildgebende Verfahren wesentlich an Bedeutung zu (25, 69). Das OCT-Gerät ist leicht zu bedienen und die Scans sind schnell durchführbar. Weiterhin können diese Scans an der gleichen Stelle beliebig oft durchgeführt werden und sind somit im Laufe der Zeit reproduzierbar. Die OCT-Eindringtiefe von 1,5 – 2 mm erlaubt die Beurteilung der Mikrozirkulation, die durch andere Geräte wie die konfokale Lasermikroskopie (KLM), aufgrund ihrer geringeren Eindringtiefe (150 - 300 µm, bis in das Stratum papillare der Dermis) nicht möglich ist (79, 89). Trotz des Nachweises der Eignung von KLM zur Beurteilung akuter Wunden weist diese Technik multiple Limitationen auf, die eine vollständige Evaluation der Wundheilung unmöglich machen. Das Fibrin, die Exsudation

und der Zelldetritus beeinträchtigen unter anderem die Visualisierung vom Wundbett während der Untersuchung (79). Die Durchführung der KLM-Scans erfordert eine längere Aufnahmezeit und das Gerät ist in der Handhabung schwieriger als die OCT zu bedienen. Dies kann sogar durch die längere Untersuchungsdauer von 2 bis zu 10 Minuten pro Scan schmerzhaft für die Patient*innen sein (61). Des Weiteren wird nur eine Eindringtiefe von maximal 300 µm erreicht. Darüber hinaus kann mit der KLM keine sterile Untersuchung chronischer Wunden gewährleistet werden. In einer von Pimenta et al. durchgeführten Studie bei Infektionen und Durchseuchungen konnte das Infektionsrisiko durch die Anwendung eines sterilen, transparenten Plastikfilms an der Kamera minimiert werden (61). Dies wäre bei chronischen Wunden jedoch zwecklos, da für die Untersuchung ohnehin die Anwendung eines Kontaktgels benötigt wird (28). Auch bei der 20 MHz-Sonographie liegt ein Nachteil des Gerätes in der notwendigen Verwendung von Gel als Medium, welches das Risiko von Infektionen durch *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* sowie von Kontaktallergien erhöht (70 - 73). Außerdem verfügt die 20 MHz-Sonographie über eine Eindringtiefe von bis zu 6 mm mit einer niedrigeren Auflösung von 80 bis 200 µm. Diese ermöglicht, dermale und subkutane Veränderungen nachzuweisen, jedoch ohne höhere Auflösung (95). Die hochfrequente Sonographie der Haut bietet auch keinen Doppler- oder Duplexmodus, so dass Hautgefäße nicht gut beurteilt werden können. Aufgrund des oben genannten Infektionsrisikos sollte das OCT-Handstück nicht direkt auf der Wunde platziert werden. Deshalb wurde das OCT-Handstück mit einer transparenten Einmal-Plastikhülle eingewickelt, die nach dem Anbringen fixiert wurde. Außerdem wurden sterilisierbare Abstandshalter zur Aufnahme der Bilder verwendet. Somit konnte das Infektionsrisiko in dieser Studie minimiert werden. Zusammenfassend ermöglicht die D-OCT eine nicht invasive, schnelle, schmerzfreie und steril durchführbare Untersuchung. Dies ist der nachgewiesene Vorteil der Technik gegenüber den anderen gegenwärtig verfügbaren nicht invasiven Methoden wie KLM und 20-MHz-Sonographie.

Physiologische Veränderungen der Durchblutung können mithilfe der OCT dokumentiert werden, wie z.B. Vasokonstriktion, Positionsänderungen oder Unterschiede an den verschiedenen anatomischen Körperregionen (73). Im Weiteren können therapeutische Gefäßveränderungen im superfiziellen vaskulären Plexus der oberen Dermis wie z. B. durch die lokale Behandlung mit vasokonstringierenden selektiven α_2 -Adrenorezeptor-

Agonisten (Brimonidin-Gel, Mirvaso®, Galderma, Schweiz) oder nach einer Farbstofflasertherapie dargestellt werden (73, 80). Diese Informationen zu Gefäßänderungen könnten durch eine rein visuelle Einschätzung - analog zu der Gefäßmorphologie bei chronischen Wunden - nicht vollständig erzielt werden. Die OCT kann somit nicht nur Informationen zu der Gefäßmorphologie, sondern auch zur Quantifizierung ihrer Veränderungen beisteuern.

Nichtinvasive Methoden wie die D-OCT werden bereits seit längerem für die Diagnostik und Therapie von Wunden aller Art eingesetzt. Die bisherige Studienlage zeigt die erfolgreiche Anwendung der OCT zur Evaluation von Verbrennungen und infizierten Wunden (74 - 76). Die OCT kann zuverlässig durch Verbrennungen verursachte epidermale und dermale Schäden detektieren. Die epidermale Beteiligung kann klinisch leicht erkannt werden. Die dermale Beteiligung kann jedoch zu Unsicherheiten bei der klinischen Beurteilung führen. Ebenso können Veränderung des vaskulären Plexus durch die Anwendung der dynamischen Funktion der OCT genauer überprüft werden. Bei Verbrennungen im Kindesalter ist die rechtzeitige Erkennung einer tiefen dermalen Beteiligung und die Beeinträchtigung des vaskulären Plexus von vitaler Bedeutung sowohl für die Prognose der Patient*innen und deren Wundheilung als auch für die Entscheidung der bestgeeignetsten Therapie. Weitere Anwendungsmöglichkeiten der OCT wie die Beurteilung von Wunden durch Laserbehandlungen, insbesondere durch fraktionierten Laser und Narbenbehandlungen mit Laser (77, 78) wurden bereits publiziert. Hier hat sich die OCT als wichtiges Tool für die genauere Einstellung der Energiepulse zur Lasertherapie ausgedehnter Narben etabliert, da die klinische Beurteilung der Narbentiefe oft schwierig ist. Des Weiteren trägt die OCT zur Quantifizierung des dynamischen Prozesses der Wundheilung nach Laserbehandlungen bei. Bei chronischen Wunden wäre die frühzeitigere und genauere Beurteilung des Schweregrades der Ulzeration und auch der Genese von entscheidender Bedeutung zur Auswahl der passenden Therapie. Die regelmäßigen OCT-Untersuchungen zur Verlaufsevaluation wären auch ein hilfreiches, zusätzliches Werkzeug zur klinischen Beurteilung des Therapieansprechens. Dadurch könnte man bereits bei Stagnierung der mikromorphologischen Wundheilung rechtzeitig die Therapie anpassen und somit die Behandlungsdauer signifikant verkürzen. Weitere Beiträge der OCT befassen sich mit der Evaluation der Reepithelisierung von Wunden (79) und deren Therapie (80), der Beurteilung der Wundheilung bei akuten (5, 50, 81) sowie chronischen

Wunden (82, 83), wie zum Beispiel der Erfassung der Gefäßsituation von diabetischen Wunden (84). Den Kenntnissen nach ist dies die erste Studie mit der Zielstellung, die Gefäßmorphologie chronischer Wunden bei chronisch venöser Insuffizienz mittels D-OCT zu erforschen und im Verlauf der Wundheilung zu beobachten. Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien können für andere chronische Wunden extrapoliert werden. Vergleichbar zu akuten oder Wunden anderer Genese erlaubt die Beurteilung der Gewebe- und Gefäßschädigung mittels D-OCT eine individualisierte Therapie, welche sogar im Verlauf durch die Möglichkeit der reproduzierbaren, nicht invasiven, wiederholten Untersuchung an der gleichen Stelle, entsprechend dynamisch angepasst werden kann.

Bei akuten Wunden an Spalthautentnahmestellen konnte die Beobachtung der Angiogenese und Hämodynamik im Wundgebiet bereits untersucht werden (7). Diese bildgebende Untersuchung komplementiert die bisher subjektiv durchgeführten klinischen Evaluationen der Wunde. Im Wundbereich fanden sich *blobs*, *serpiginous* und vertikal verlaufende Gefäße, Gefäße mit größerem Durchmesser, komplexerer Verzweigung und höherer Dichte öfter als in nicht ulzerierter Haut. Außerdem zeigte sich eine scharfe Durchtrennung der Blutgefäße am Wundrand und eine dort erhöhte Angiogenese zentralwärts gerichtet. Im Laufe des Heilungsprozesses traten die Gefäßformen *blobs*, *coils* und *serpiginous* im Wundgebiet häufiger auf als in nicht ulzerierter Haut auf. Mit der Zeit nahm die Gefäßverzweigung ab. Die Gefäßdichte zeigte sich bis vier Wochen postoperativ erhöht und somit deutlich höher als in gesunder Haut (73). Im Gegengenteil zu chronischen Wunden zeigten hier die benachbarte Haut und die kontralaterale Haut keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der Gefäßmorphologie. Ursache hierfür kann sein, dass bei akut verwundeter Haut noch keine mikroangiologischen Prozesse an dermatosklerotischer Haut in benachbarter Umgebung der Wunde begonnen haben. Erklärtes Ziel sollte sein, akute Wunden, die einem chronischen Verlauf folgen könnten, frühzeitig mithilfe ihrer Gefäßeigenschaften zu identifizieren. Gegenstand weiterer Studien könnte die Analyse der Gefäßstrukturen chronischer Ulzera mit ihren unterschiedlichen Auslösern sein. Dabei sollte untersucht werden, ob verschiedene Genesen unterschiedliche Gefäßmerkmale aufweisen. Die Früherkennung des Auftretens dieser Merkmale bei akuten Wunden mit verzögerter Wundheilung kann Hinweise für die Ursache dafür geben. Auf dieser Basis kann ein

individueller Therapieplan mit den besten Abheilungschancen erstellt werden, um die Chronifizierung der Wunden zu verhindern.

In der vorliegenden Studie wurden die Verbände nach den internen Hausprotokollen durchgeführt, ohne Berücksichtigung der Verbandstypen bei der Datenerhebung. Derzeit sind mehr als 250 Wundauflagen unterschiedlicher Hersteller auf dem Markt, welches die Entscheidung des richtigen Wundverbandes erschwert, insbesondere bei chronischen, nicht heilenden Wunden. Einerseits trägt bei den interaktiven Verbänden die wundzugewandte Seite einer Wundaufgabe aus einer flüssigkeitsabsorbierenden Schicht zur Aufnahme von Wundsekret in die hydrokolloide Schicht und dadurch zur Erhaltung eines feuchten Wundmilieus bei: Andererseits führt der außen liegende semipermeable Polyurethanfilm zum erniedrigten pO_2 in der Wunde, mit daraus folgender Fibroblastenproliferation und Stimulation der Angiogenese (22, 26). Bioaktive Wundaufgaben wie autologe Eigenhaut, lyophilisierte Schweinehaut, autologe Keratinozyten, Wundverbände auf Kollagenbasis und der Einsatz von Wachstumsfaktoren sollten speziellen Indikationen bei chronischen Wunden vorbehalten sein (41). Ein Cochrane-Review analysierte 42 kontrollierte, randomisierte Studien hinsichtlich der Vorteile einzelner Wundaufgabenklassen. In allen Vergleichsstudien konnte kein Nachweis für eine bessere Wundheilung durch interaktive Verbände wie Hydrokolloide, Alginate, Schaumverbände oder Hydrogele festgestellt werden. Gleiche Ergebnisse wurden durch Verbände, die lediglich ein feuchtes Milieu gewährleisten konnten, erreicht (41, 57). Ein feuchtes Wundmilieu begünstigt die Heilung durch die Förderung des Zellwachstums, der Angiogenese und der Fibrinolyse (41). Die Wundheilung erfordert zudem ein funktionierendes Gefäßnetz und die Kapazität zur Adaptation der Blutgefäße durch die Angiogenese, der eine Gefäßerweiterung durch die Aktivierung von eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase) vorausgeht. Durch die erhöhte Gefäßpermeabilität treten Plasmaproteine aus den Blutgefäßen in das Gewebe, wo sie Leitbahnen für migrierende Endothelzellen bilden. Die extrazelluläre Matrix wird durch Matrix-Metallo-Proteinasen (MMPs) abgebaut, mit anschließender Platzschaffung für die migrierenden Endothelzellen. Folglich kommt es zur Ausbildung kleiner Gefäßröhrchen aus Endothelzellen (sog. „Tube formation“). Unter dem Einfluss vom Vascular endothelial growth factor (VEGF), Fibroblast growth factor (FGF) und ihrer Rezeptoren wachsen die Endothelzellen sehr schnell (6). Nach Verletzungen der Hautkontinuität werden Endothelzellen durch

Hypoxie und proangiogenetische Faktoren wie den VEGF aktiviert. Nach dem Abbau der extrazellulären Matrix beginnt die Migration, Proliferation und Wiederaufbau der Zell-Zell-Kontakte der Endothelzellen mit anschließender Bildung neuer Kapillaren (16). Die neuen Gefäße differenzieren sich zu Arterien und Venolen und reifen zu vollwertigen Gefäßen durch die Rekrutierung von Perizyten und glatten Muskelzellen aus (6, 64). Der beschriebene Prozess der Angiogenese wird durch ein feuchtes Wundmilieu unterstützt. Daher wäre die Berücksichtigung der Verbandstypen bei der Datenerhebung nicht von beachtenswerter Bedeutung gewesen. Interessant für zukünftige Studien wäre die Beurteilung der Wirkung von interaktiven und bioaktiven Wundaufgaben bei der Angiogenese und anschließender Wundheilung mithilfe der D-OCT begleitend zu untersuchen. Wenngleich keine Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Verbänden nachgewiesen werden konnten - solange ein feuchtes Milieu gewährleistet werden kann - kann mit der D-OCT überprüft werden, ob die Angiogenese durch eine bestimmte Verbandstherapie überhaupt angeregt werden kann. Das gewünschte Wundmilieu wird letztendlich nicht immer unmittelbar nach Therapiebeginn erreicht. Bei sehr ausgedehnten Ulzera können einige Areale der Wunde nicht adäquat therapiert sein, wobei es zu punktuellen Verzögerungen der Wundheilung kommen kann. In diesen Fällen könnte mittels D-OCT eine frühzeitige Stagnation der Gefäßentwicklung in diesen Arealen der Wunde zeitnah erkannt und somit so früh wie möglich die Therapie angepasst werden.

In dieser Studie treten *clumps* bei der Analyse der Gefäßmorphologie am Wundrand am häufigsten auf, gefolgt von den *dots*, während *serpiginous vessels* die seltenste beobachtete Gefäßform am Wundrand war. In benachbarter Haut der Wunde sowie in der Haut des kontralateralen Beines zeigten die *lines* das häufigste Auftreten, gefolgt von den *serpiginous vessels*. *Blobs* sind in benachbarter Haut und *clumps* in kontralateraler Haut seltener als die restlichen Gefäßformen zu erkennen. Interessant sind die Gefäßunterschiede zwischen beiden Messstellen in nicht ulzerierter Haut, mit dem häufigeren Vorkommen der *coils* und *clumps* an der Haut benachbarter Wunde. Dies zeigt, dass die mikroskopischen Gefäßveränderungen bereits in nicht ulzerierter Haut peripher der Wunde beginnen. Die *clumps* wurden in der Literatur von unserer Arbeitsgruppe in der bereits veröffentlichten Analyse der Woche 0 dieser Studie zum ersten Mal beschrieben und scheinen eine spezifische Gefäßform bei venösen Ulzera zu sein (35). Sie könnten den histopathologischen glomeruli-ähnlichen Gefäßknäueln,

die durch die venöse Hypertension entstehen, entsprechen (42). Auffallend war die Präsenz von *serpiginous vessels* in nicht ulzerierter Haut. Diese Gefäße werden selten bei Patient*innen ohne venöse Insuffizienz beobachtet und können als Mikro-Varikosen interpretiert werden, wenngleich auch andere Erklärungen möglich wären (35). In dieser Studie konnten diese Gefäße sowohl in dermatosklerotischer Haut benachbarter Wunde als auch in nicht ulzerierter Haut am kontralateralen Bein nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Studien bezüglich akuter Wunden (7) zeigen chronische Wunden Differenzen in der Gefäßmorphologie in benachbarter Haut der Wunde und in nicht ulzerierter Haut vom kontralateralen Bein, da bei chronischen Wunden von Patient*innen mit Grunderkrankungen wie zum Beispiel CVI oder Diabetes bereits mikroskopische morphologische Veränderungen an beiden Extremitäten (auch dem primär gesund erscheinenden anderen Bein) zugrunde liegen, selbst wenn noch kein Ulkus vorliegt. Aus diesem Grund wurden bei der statistischen Auswertung der Gefäßmorphologie beide Stellen getrennt untersucht. Die *coils* und *clumps* kommen in der dermatosklerotischen benachbarten Haut häufiger als in der nicht ulzerierten Haut des kontralateralen Beines vor, während die anderen Gefäßtypen keine statistisch relevanten Unterschiede zeigten. Zusammenfassend untermauert die häufigere Präsenz von *clumps* in benachbarter Haut der Wunde die Hypothese, dass die mikroangiologischen Veränderungen bei chronischen Wunden bereits in der Haut benachbart zum Wundrand auftreten. Weiterhin bedeutet das Vorkommen von *serpiginous vessels* in nicht ulzerierter Haut, dass aufgrund der Vorerkrankungen (CVI) bereits Mikro-Varikosen nachweisbar sind.

Die *dots* und *blobs* zeigten ein häufigeres Auftreten im Wundzentrum, gefolgt vom Wundrand, verglichen zu nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines und traten noch seltener in der benachbarten Haut auf. Die *coils* und *clumps* zeigten eine höhere Präsenz am Rand, gefolgt vom Wundzentrum und anschließend von der benachbarten Haut und der Haut des kontralateralen Beines. Die *lines*, *curves* und *serpiginous vessels* traten im Gegensatz dazu am seltensten im Randbereich auf und zeigten keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen der benachbarten Haut und der Haut des kontralateralen Beines. Diese Ergebnisse korrelierten mit den histopathologischen glomeruli-ähnlichen Gefäßen, die sowohl im Wundzentrum als auch am Wundrand beobachtet wurden (42). Großer Wahrscheinlichkeit nach hat die D-OCT die Fähigkeit zu überprüfen, ob die Wundheilung bei chronischen Wunden voranschreitet oder welche

Teile der Wunde heilen. Sowohl die *dots* als auch die *clumps* sind typisch für chronisch venöse Wunden und deren Wundrand bei Patient*innen mit venöser Insuffizienz. Diese Befunde sind konsistent mit den Ergebnissen in der von Holmes et al. bereits publizierten Analyse zu Beginn der Studie (Woche 0) (35).

Unterschiede der Gefäßtypen an ulzerierten Arealen könnten durch das Fehlen des oberflächlichen dermalen Gefäßplexus in der Wunde erklärt werden. Im Wundzentrum lassen sich die *curves* statistisch signifikant häufiger nachweisen, welches auf einen tieferen Ursprung dieser Gefäße hinweisen könnte, da im Wundzentrum die Angiogenese aus der Tiefe und nicht aus der benachbarten Haut erfolgen kann. Im Wundzentrum können Nährstoffe aus benachbarten intakten Hautarealen schwieriger per Diffusion zugeführt werden. Blutgefäße aus dem tieferen dermalen Plexus, die in Richtung Oberfläche ziehen, scheinen sich als effektiveres Versorgungssystem der verletzen Haut zu eignen (7). Ausgehend von verletztem Gefäßendothel werden neue Gefäße gebildet, die zu der Nähr- und Sauerstoff-Versorgung der Wunde und zur anschließenden Wundheilung dienen (7, 16). Die Migration der Endothelzellen und ihre Proliferation werden durch VEGF gefördert. In der initialen Phase der Wundheilung wird VEGF als Reaktion auf die Hypoxie durch die Thrombozyten freigesetzt. VEGF hat eine parakrine Wirkung auf Endothelzellen, Keratinozyten und Immunzellen und fördert die Reepithelialization, die Angiogenese und stellt die Sauerstoff-Perfusion wieder her. Nicht heilende Wunden bleiben häufig in einer prolongierten inflammatorischen Phase. Infolgedessen löst das Ungleichgewicht von Wundproteasen und deren Inhibitoren in chronischen Wunden die Degradierung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen in der Wunde aus, mit darauffolgender Verzögerung der Wundheilung (59). Die Stimulation von VEGF im Wundbettbereich könnte somit sowohl die Angiogenese als auch die Reepithelialization von chronischen Wunden fördern. Aus einem Review von Bao et al. geht hervor, dass exogen verabreichtes VEGF die Perfusion und damit die Oxygenierung der Wunden über die Angiogenese verbessern würde. Darüber hinaus könnte VEGF eine weitere Rolle bei der Epithelisierung und Kollagenablagerung spielen (4). Die Schweizer Richtlinie zum Einsatz von Hautersatzverfahren bei schwer heilenden Wunden empfiehlt die Anwendung von aus angiogenetischen Faktoren bestehenden Faktoren Hautersatzverfahren wie NuShield® (eine komplette Plazentamembrane) und Apligraf® (zweischichtiges, mit modernen biologischen Methoden („tissue engineered“) hergestelltes lebendes Zell-Konstrukt) bei schwer heilenden Wunden. Die bisher

gesammelten Erfahrungen dieser Verfahren bei Wunden venöser Genese haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt, analog zu den Ergebnissen prospektiver Studien bei anderen Produkten auf Basis von Plazentamembranen mit ähnlichem Zytokinprofil (wie zum Beispiel Epifix®) (12). Der Einsatz der D-OCT zur Erfolgsbeurteilung und objektive Quantifizierung der Neoangiogenese scheint ein vielversprechendes Verfahren bei schwer therapierbaren Wunden zu sein.

Gibt es einen Unterschied bei dem Vergleich der sieben unterschiedlichen Gefäßformen an den verschiedenen Hautbereichen? In dieser Studie zeigten sich zwischen den Messstellen bei allen Gefäßformen Unterschiede. Im Vergleich zwischen dem Wundrand und dem Wundzentrum konnten lediglich zwei Unterschiede festgestellt werden. Die *clumps* zeigten ein deutlich häufigeres Auftreten am Wundrand und die *curves* ein leichtes, aber statistisch signifikant, häufigeres Auftreten im Wundzentrum. Grund dafür könnte sein, dass diese Gefäße aus dem tiefen dermalen Plexus aussprossen, da in diesem Bereich keine Angiogenese aus benachbarter gesunder Haut möglich ist und der oberflächliche Plexus aufgrund der Hautdiskontinuität durch die Wunde nicht mehr vorhanden ist. Die Gefäße des Typs *serpiginous* wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Wundrand und Wundzentrum auf. Der Vergleich zwischen Wundrand mit benachbarter und kontralateraler nicht ulzerierter Haut ergab Unterschiede bei allen Gefäßformen, wobei die *lines*, *curves* und *serpiginous vessels* häufiger in nicht ulzerierter Haut als am Wundrand vorkommen. Dies spricht einerseits dafür, dass lineare und geschlängelte Gefäße wie *lines*, *curves* und *serpiginous* ein frühes, mikrovaskuläres CVI-Zeichen an scheinbar gesund aussehender Haut sein könnten. Auf der anderen Seite zeigten sich die *clumps* vermutlich aufgrund des erhöhten Blutflusses häufiger am Wundrand, gefolgt vom Wundzentrum und dann von nicht ulzerierter Haut. Da diese Gefäßform bei akuten Wunden noch nicht beschrieben worden ist (7), ist davon auszugehen, dass die *clumps* ein Merkmal chronischer Wunden sind. Interessant wäre zu erforschen, inwieweit oder ob bei Ulzera anderer Genese (zum Beispiel diabetische Ulzera, bei pAVK oder Dekubitus) *clumps* auch nachweisbar sind. Ihre Früherkennung könnte daher wichtige Informationen zur Chronifizierung von Wunden einschließlich ihrer möglichen Ursache liefern und erlauben, frühzeitig diese Wunden entsprechend gezielt und individuell zu behandeln (40, 60).

Weiterhin fanden sich in dieser Studie Unterschiede in der Gefäßanordnung in allen untersuchten Bereichen. Am Wundrand kamen das *mottle*- und *cluster*-Muster häufiger

vor, welches sich durch die höhere Präsenz von *clumps* in diesem Bereich erklären lässt. Im Wundzentrum trat das *cluster*-Muster seltener auf im Vergleich zum Wundrand. Dies ist durch ein signifikant geringeres Auftreten vom *clumps* im Wundzentrum erklärbar. Die nicht ulzerierte Haut zeigte erwartungsgemäß einen signifikanten Anstieg des *mesh*-Musters aufgrund der höheren Präsenz von *serpiginous* Gefäßen. Die Verästelung der Gefäße vom *arborizing*-Typ konnte nahezu ausschließlich in nicht ulzerierter Haut festgestellt werden. Eine einzige Ausnahme konnte am Wundrand beobachtet werden. Im Wundzentrum konnte dies kein einziges Mal beobachtet werden. Dies könnte durch die Diskontinuität des Gewebes und ihre dazugehörigen Gefäße im Bereich der ulzerierten Haut erklärt werden, welches die vollständige Vernetzung der Gefäße erschwert. Die Gefäßdichte, sowohl am Wundrand als auch im Wundzentrum, zeigte sich deutlich erhöht im Vergleich zu nicht ulzerierter Haut. Diese Beobachtung korreliert mit bereits publizierten Erkenntnissen, dass die Kapillarmenge auf ihrem Höhepunkt bei heilenden Wunden das drei- oder sogar mehrfache des normalen unverletzten Gewebes erreichen kann (17). Diese neuen Kapillaren versorgen die Wunde nicht nur mit Sauerstoff, sondern auch mit Nährstoffen und Immunzellen (18). Somit wäre die Überwachung der Gefäßdichte als Kontrollparameter des Therapieansprechens, vor allem nach der Umstellung eines Verbandsmaterials, durchaus eine sinnvolle Anwendung der D-OCT.

In der Abheilungsphase sind die Fibroplasie und Angiogenese co-abhängige wichtige Prozesse für die Entwicklung von extrazellulärer Matrix und Granulationsgewebe (30). Die Angiogenese ist ein Wachstumsprozess, der bereits bei akuten Wunden ausführlich auf Molekularebene beschrieben werden konnte, bei dem neue Gefäße durch das Einsprosseln von bereits existierenden Gefäßen von benachbarter Wunde einwachsen (43, 82). Als Reaktion auf das Trauma bei akuten Wunden initiieren die Endothelzellen einen angiogenen Prozess. Die Neovaskularisation und Angiogenese wird durch Kapillarsprossung aktiviert, dazu beginnt die Einwanderung lokaler Fibroblasten entlang des Fibrinnetzwerks und die Reepithelialisierung von den Wundrändern ausgehend (64). Bereits am vierten Tag nach Verletzungen gehen Kapillarsprossen aus diesen „Mutter“-Gefäßen am Wundrand aus und dringen in das Wundgerinnsel in Richtung Wunde ein (82). Dieser Prozess ist aber auch in geringerem Maße im Bereich des Wundbettes sichtbar (7). Das schnelle Wachstum des Kapillarbetts führt zu abnormalen geschlängelten, erweiterten, unreifen Kapillaren (31). In der aktuellen Literatur ist derzeit

wenig zu dem molekularen Prozess der Granulation und Angiogenese bei chronischen Wunden beschrieben. Die meisten Studien beschränken sich auf akute Verletzungen durch unterschiedliche Traumata. Daher wäre es großer Bedeutung zuzuschreiben, diese Informationen bei chronischen Wunden unterschiedlicher Genese in Begleitung der D-OCT zu erheben. Somit könnte nicht nur der molekulare Prozess besser verstanden, sondern auch dieser mit der Klinik besser verbunden werden, um anschließend bei jeder Wunde die optimale individualisierte therapeutische Entscheidung zu treffen. Vergleichbar zu der Angiogenese ist die Wundreepithelialisierung, ein dynamischer Prozess, bei dem die Bildung von neuem Epithel ein aktives Signalwerk zwischen Wachstumsfaktoren und verschiedenen Zelltypen umfasst. Die Hauptakteure dieses Prozesses sind die Keratinozyten, die von den Wundrändern über das Wundbett zur Wiederherstellung der epidermalen Barriere wandern (5), weshalb die Reepithelialisierung schneller am Wundrand stattfindet. Einzige Ausnahme bei der die Keratinozyten vom Wundzentrum aus zur Reepithelialisierung beitragen können wäre bei Erhalt der Adnexe. Dieses ist bei tieferen Ulzera nicht der Fall. Der von den dermalen Fibroblasten produzierte Keratinozytenwachstumsfaktor (KGF) fördert durch parakrine Signale sowohl die Migration als auch die Proliferation von Keratinozyten (5). Die Beurteilung von einzelnen Keratinozyten ist mit der OCT aufgrund ihrer Auflösung nicht zu erreichen, jedoch ist die Keratinozytenproliferationsaktivität indirekt durch die Messung der Dicke der epidermalen und dermalen Schicht möglich. Andere Geräte wie die konfokale Lasermikroskopie verfügen über eine zelluläre Auflösung, sind aber im Alltag aufwändiger und aufgrund des Risikos einer Kreuzinfektion problematisch in ihrer Anwendung bei Wunden (s.o.). Zusammenfassend eignet sich die D-OCT hervorragend - wenngleich keine zelluläre Auflösung möglich ist - für die alltägliche Beurteilung der Granulation, Reepithelialisierung und der Angiogenese. Auch bei ausgedehnten Ulzera bietet die D-OCT die Möglichkeit einer punktuellen genauen Beurteilung der Wunde, vor allem spezifisch an solchen Wund-Lokalisationen, die einen stagnierenden Verlauf aufweisen. Diese Möglichkeit erlaubt nicht nur eine interindividuelle Therapie, sondern auch eine an den unterschiedlichen Stellen der Wunde angepasste Therapie bei demselben Patienten / derselben Patientin.

In dieser Studie zeigte der Wundrand im Laufe des Abheilungsprozesses die meisten Veränderungen im Zeitverlauf beim Vergleich der Ausgangssituation mit dem

Gefäßstatus nach 16 Wochen. Die *blobs* und *coils* kamen häufiger in der Woche 0, *curves* häufiger in der Woche 16 vor. Im Wundzentrum waren lediglich Verlaufsunterschiede bezüglich der *curves* vorhanden, wobei diese in der Woche 16 zunehmend auftraten. Die benachbarte Haut und die Haut des kontralateralen Beines zeigten erwartungsgemäß keine Verlaufsvariationen der Gefäßmorphologie. Gefäße des Typs *curves* können daher ein guter Parameter für das Ansprechen einer Therapie sein, da diese sowohl am Wundrand, als auch im Wundzentrum mit zunehmender Behandlungszeit vermehrt auftraten. Der wöchentliche Vergleich zwischen den unterschiedlichen Messstellen ergab eine Persistenz der Unterschiede bei drei Gefäßtypen im Zeitverlauf: die *dots* traten im Wundzentrum, die *clumps* am Wundrand gefolgt vom Wundzentrum und die *serpiginous vessels* in nicht ulzerierter Haut häufiger auf.

Diese Ergebnisse ergeben Anhaltspunkte für die zu erwartenden Gefäße im Laufe der Wundheilung chronischer Wunden venösen Ursprungs. Unbekannt ist jedoch, ob Ulzera anderer Genese den gleichen morphologischen Gefäßverlauf nachweisen. Darüber hinaus nimmt mit der Alterung unserer Bevölkerung die Anzahl an multimorbiden Patienten zu, mit der daraus resultierenden Erschwernis in Bezug auf die eindeutige Erkennung der Ursache des Ulkus. Durch die Gefäßverlaufsanalyse mittels D-OCT könnte folglich die führende Ursache der Chronifizierung einer Wunde bei multimorbiden Patienten nachträglich überprüft werden und ggf. die Therapie frühzeitig angepasst werden. Ein wesentlicher Nachteil dieser Untersuchung liegt jedoch an dem Fehlen einer automatisierten Analyse der Gefäßmorphologie. Diese manuelle Analyse erfordert aktuell einen erhöhten Zeitaufwand und die Expertise der Beobachter*innen, deren Beurteilung - im Gegenteil zur maschinellen Auswertung – subjektiv bleibt.

Die Gefäßanordnung am Wundrand zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Woche 0 und der Woche 16. Zu Beginn der Studie prädominierte eindeutig das *cluster*-Muster mit einer Häufigkeit von über 80%, wohingegen am Ende der Studie das prädominante Muster vom *mottle*-Typ war, mit einer Häufigkeit von 75%. Es lässt sich somit die Aussage treffen, dass im Laufe der Wundheilung eine gleichmäßige Verteilung von sich neu bildenden Gefäßen vom *mottle*-Typ auftritt. Eine Erklärung hierfür wäre, dass vor Beginn einer passenden Wundtherapie, die Neovaskularisation nur an bestimmten Arealen nachzuweisen ist. Im Laufe der Therapie wird jedoch eine gleichmäßige Neovaskularisation über das gesamte Wundareal angeregt, welche im

OCT-Bild als *mottle*-Muster dargestellt wird. Diese Tendenz war ebenfalls im wöchentlichen Vergleich nachzuweisen. Von Interesse sind die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Wundrand und nicht ulzerierter Haut, da hier zu allen Zeitpunkten höchst signifikante Unterschiede nachweisbar waren. Einerseits fand sich im Wundrand zunächst ein *cluster*-Muster, welches im Verlauf zu einem *mottle*-Muster wurde, während andererseits die nicht ulzerierte Haut *kein Muster, mottle* bzw. *mesh*-Muster aufwies. Die Präsenz vom *mottle*-Muster in nicht ulzerierter Haut lässt sich durch den Einschluss der Haut benachbart der Wunde erklären, da diese geknäuelten Gefäße bereits in der Haut peripher der Wunde nachweisbar sind. Dies verleiht der Schlussfolgerung Nachdruck, dass die Wundheilung hauptsächlich vom Wundrand aus in Richtung Wunde erfolgt und dass diese mikrovaskulären Gefäßveränderungen bereits in dermatosklerotischer benachbarter Haut zu sehen sind.

Die Gefäßdichte zeigte keine statistischen Differenzen im Zeitverlauf innerhalb der drei Messbereiche (Wundrand, Wundzentrum und nicht ulzerierte Haut). Im Gegenteil dazu präsentierte sich die Gefäßdichte in der Woche 0, 8 und 16 am Wundrand signifikant höher als die von nicht ulzerierter Haut. Im Wundzentrum war dieser Unterschied - auch wenn bei allen Zeitmessungen vorhanden - lediglich in der Woche 0 und 16 von statistischer Signifikanz, mit höherer Dichte im Bereich des Wundzentrums als in nicht ulzerierter Haut. Umgekehrt lässt sich die Aussage treffen, dass die Gefäßdichte am Wundrand und im Wundzentrum, durch den angiogenetischen Prozess in diesen Wundbereichen, höher als die von nicht ulzerierter Haut ist. Die D-OCT kann daher bei Zeitmangel in der klinischen Praxis zur raschen Überprüfung der Gefäßdichte und Evaluierung der angewendeten Therapie benutzt werden. Derzeit ist dies jedoch praktisch nicht umsetzbar, da die Berechnung der Gefäßdichte erst nach Analyse mit ImageJ® 3D Plugins Volume Viewer möglich ist. Die Aufnahme dieses Tools in die Standardausstattung des D-OCT-Geräts - vergleichbar mit der Messung der Tumordicke bei Basalzellkarzinomen - wäre daher effektiv, zeitsparend und subsidiär für den alltäglichen Einsatz des Gerätes. Eine automatisierte Erkennung kritischer Gefäßmuster und der Gefäßdichte mithilfe künstlicher Intelligenz könnte die Gefäßanalyse nicht nur erleichtern, sondern auch deren hochqualitative Standardisierung ermöglichen.

Klinische Entscheidungsunterstützungssysteme (Clinical Decision Support Systems, CDSS) wurden entwickelt, um das medizinische Personal bei der diagnostischen und therapeutischen Entscheidungsfindung zu unterstützen (77). Hierbei ist darauf zu achten,

dass die Qualität des Systems gewährleistet werden kann, damit es vertrauensvoll und sicher genutzt werden kann. CDSS haben sich in den letzten 25 Jahren drastisch entwickelt und werden sich in den nächsten Jahren rasant weiterentwickeln können (51), sodass sie sowohl qualitativ als auch finanziell der menschlichen Analyse überlegen sein werden könnten.

Abschließend wurden die Gefäße anhand der Heilungstendenz der Wunden untersucht. Zu Beginn der Untersuchungen wurde die Gefäßmorphologie analysiert. Hier ließ sich erkennen, dass Patient*innen mit nicht heilenden Wunden am Wundrand weniger *dots* und *blobs*, im Wundzentrum weniger *dots*, *coils*, *clumps*, *lines* und *serpiginous vessels* und in nicht ulzerierter Haut benachbart der Wunde weniger *dots* aufweisen. Unerwartet war das Faktum, dass bei nicht heilenden Wunden keine *serpiginous vessels* im Wundzentrum nachweisbar waren. Dies könnte durch die Tiefe der Wunde erklärt werden; ein Parameter der in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde. Bei tieferen Wunddefekten kann die Abwesenheit der *serpiginous* Gefäße durch das Fehlen beider dermalen Gefäßplexus erklärt werden. Möglich wäre, dass die Bildung von diesen Gefäßen ein Merkmal für das Voranschreiten der Gefäßneubildung ist. Bisher galten diese Gefäße als charakteristisch für die gesund erscheinende Haut bei CVI-Patienten, jedoch könnten diese neuen Erkenntnisse uns Hinweise geben, dass die Neubildung von *serpiginous vessels* unerlässlich für die Wundheilung im Wundzentrum ist. Darüber hinaus wäre auch möglich, dass die *serpiginous* Gefäße erst nach der Woche 16 - vor allem bei Wunden, die nicht oder schlecht heilen – auftreten. Letztendlich benötigt das Auftreten dieser Gefäßform eine entsprechend großflächigere Gewebe- und Gefäßkontinuität als die anderen kleineren Gefäßformen wie zum Beispiel *dots* und *blobs*. Eine weitere Beobachtung war, dass bei nicht heilenden Wunden die meisten Unterschiede im Wundzentrum festgestellt wurden und nicht am Wundrand, wo die Reepithelialisierung und Angiogenese eigentlich beginnt. Diese Beobachtung lässt Raum für weitere Untersuchungen und neue Therapieansätze im Bereich des Wundzentrums bei verzögerter Wundheilung. Bemerkenswert ist die höhere Präsenz von *coils* in nicht ulzerierter Haut kontralateral der Wunde und von *dots* in der Haut in Nachbarschaft der Wunde bei heilenden Wunden. Ob dieser Befund durch Zufall oder durch inter- und intraindividuelle Abweichungen zu erklären ist, bleibt unbekannt. Möglicherweise gibt es hier anderweitige Erklärungen. Auch wenn die Gefäßdichte am Wundrand und im Wundzentrum höher als die von nicht ulzerierter Haut war, zeigte

diese keine Unterschiede zwischen heilenden und nicht heilenden Wunden und scheint bei Verzögerung des Abheilungsprozesses bei chronischen Wunden nicht von großer Bedeutung zu sein. Letztlich lassen sich Unterschiede hinsichtlich des Gefäßmusters am Wundrand und im Wundzentrum nachweisen. Am Wundrand zeigten nicht heilende Wunden seltener ein *mottle*-Muster und häufiger ein *cluster*-Muster im Vergleich zu Wunden, die eine Heilungstendenz aufwiesen. Im Wundzentrum fand sich bei nicht heilenden Wunden eine Abnahme des *mottle*-Musters und zeigte eher kein nachvollziehbares Muster. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Bildung des *mottle*-Musters von essenzieller Bedeutung für die Wundheilung von chronischen Wunden ist. Vergleichbar zur Gefäßdichte wäre die Erkennung des Musters mittels D-OCT ein einfacher Parameter, um die Heilungstendenz zügig im Alltag zu beurteilen, da die Analyse des Gefäßtyps bis dato noch nicht automatisiert werden konnte, zeitaufwändig und beobachterabhängig ist. In diesem Punkt muss erneut darauf hingewiesen werden, dass es sich hier nur um eine kleine Stichprobenanzahl handelt und diese Aussage in weiteren Studien bestätigt werden muss. Trotz der Untersuchung einer begrenzten Anzahl von Wunden während der Studie wurde versucht zu identifizieren, ob eine Tendenz hinsichtlich der Gefäßmorphologie, Dichte und Muster bei heilenden und nicht heilenden Wunden festzustellen ist.

Neben der Beurteilung der Mikrozirkulation der Wunden wurde deren Temperatur an den sieben zuvor festlegten Messstellen, an den gleichen Stellen wie die OCT-Scans, gemessen. Die Analyse der Temperaturmessungen zeigte höhere Temperaturen in nicht ulzerierter Haut als am Wundrand und höhere Temperaturwerte am Wundrand als im Wundzentrum. Diese Ergebnisse konnten ebenfalls im Zeitverlauf beobachtet werden. Erklärt werden kann dies durch die Diskontinuität des Blutflusses in den ulzerierten Arealen. Andere nicht untersuchte Erklärungen dafür könnten zum Beispiel die Unterschiede des Milieus im Wundbett chronischer Wunden im Vergleich mit der nicht ulzerierten Haut sein. Die Haut reguliert ihre Temperatur durch Blutgefäße und den Prozess des Schwitzens (65). Die drei entscheidenden Faktoren zur Regulierung der Hauttemperatur sind die Umgebungstemperatur, die Geschwindigkeit des Wasserverlustes von der Hautoberfläche und die Diffusion von Wärmeenergie aus dem Körperinneren. Der Abfall der Hauttemperatur nach Verletzungen konnte als Hinweis der Beeinträchtigung der Hautbarriere in Mausmodellen nachgewiesen werden (29). Bei Pferden zeigte sich die Wundtemperatur bei Wunden an den Extremitäten während des

gesamten Heilungsprozesses geringer als bei Wunden am Körperstamm (14). Die Untersuchung therapeutischer Ansätze im diesem Bereich wäre von immenser Bedeutung. In der Literatur werden bereits durch Temperatur aktivierbare Wundauflagen beschrieben. Yao et al. schlugen eine programmierbare und durch die Hauttemperatur aktivierte elektromechanische synergistische Wundauflage vor, die an Ratten erfolgreich eine effektive Wundheilung demonstrieren konnte (99). Analog zu diesem Modell, können „smarte“ Wundauflagen für chronische Wunden entwickelt werden, welche die Temperatur des Wundbettes entsprechend der physiologischen Temperatur der nicht ulzerierten Haut erhöhen könnten.

Eine weitere Studie prüfte die Reduktion der Wundtemperatur beim Verbandswechsel. Die Temperaturen vor dem Eingriff zeigten, dass die Wundbetten unmittelbar nach dem Abnehmen des Verbandes im Durchschnitt geringfügig unter dem Schwellenwert von 33 °C lagen (Mittelwert: 32,7 °C). Dieser Wert sank infolge des Verbandwechsels im Durchschnitt um zwei weitere Grad. Eine Temperaturschwelle von 33°C wird die für normale zelluläre Aktivität benötigt und Temperaturen unter dieser Schwelle sorgen für eine verzögerte Wundheilung (47). Die Erhaltung der Normothermie des Wundbettes beim Verbandswechsel wäre ein interessanter Ansatz für zukünftige Forschung. Beispielweise könnte diese Normothermie durch die Anwendung von „Verbandswechselkasten“ oder Beleuchtungs- und Wärmelampen über den Wunden erreicht werden. Möglicherweise wären andere mechanische, preisgünstige Maßnahmen wie zum Beispiel die Abdeckung der Wunde mit aufgewärmten Kompressen, das Anwärmen von Desinfektionsmittel, die Anwendung von wärmenden Gels oder Gels zur Erhöhung der Durchblutung wie zum Beispiel Nicotinat oder die einfache Polsterung der Wunde mit Kompressen von Nutzen, um die Erhaltung der Normothermie zu gewährleisten. Nicht zu vernachlässigen wären weitere biotechnologische Maßnahmen wie die Manipulation des Wundmilieus und die Transplantation oder Kultur von Bakterien mit temperaturerhöhender Flora.

Letztendlich konnte der Vergleich der Temperatur an den drei Messstellen nach Wundstatus nur Unterschiede im Bereich des Wundzentrums nachweisen, wo die Temperaturen bei nicht heilenden Wunden signifikant niedriger waren. Dies korreliert mit den Erkenntnissen von Govil et al. in Mausmodellen und kann ein wichtiges Element zur Früherkennung von schlecht heilenden Wunden sein.

Zu den Einschränkungen dieser Studie gehörten die geringe Anzahl der Stichproben und die Lokalisationen der Wunden, die sich lediglich auf chronische Wunden der unteren Extremitäten beschränkten. Ein weiterer Aspekt, welcher möglicherweise zukünftig durch künstliche Intelligenz positiven Veränderungen folgen könnte, ist die Subjektivität der Beurteilung der Gefäßprävalenz durch das menschliche Auge. Gegenstand zukünftiger Studien wäre die histologische Korrelation der Ergebnisse, wobei diese nicht an der gleichen Stelle reproduzierbar wären, oder ihre Validation durch andere bildgebende Untersuchungen mit zellulärer Auflösung. Chronische Wunden anderer Genese, deren Vergleich untereinander und mit der Haut von gesunden Patient*innen sollten weiterhin in multizentrischen Studien untersucht werden, mit dem Ziel der rechtzeitigen Erkennung von Wunden mit erhöhtem Chronifizierungsrisiko, oder keiner Heilungstendenz. Deren frühzeitige Erkennung und Behandlung könnte somit sowohl zu einer Entlastung der Kapazitäten als auch der finanziellen Belastung der spezialisierten Wundzentren und unseres Gesundheitssystems führen.

Ziel zukünftiger Studien wäre die multizentrische Untersuchung multipler Parameter (z.B. Gefäßform, Anordnung, Dichte), deren objektive Quantifizierung mittels automatisierter Analyse z.B. mittels künstlicher Intelligenz und ihr Vergleich gegenüber physiologischer, normaler Wundheilung. Darüber hinaus ist die Differenzierung zwischen chronischen Wunden unterschiedlicher Genese noch Gegenstand weiterer wissenschaftlichen Arbeiten.

Zusammengefasst erbrachte diese Pilotstudie wichtige Informationen und eine klare Übersicht über die Mikrozirkulation von chronischen Wunden venöser Genese an den Wundrändern, im Wundzentrum und sogar in Bereichen von nicht ulzerierter Haut. Weitere Untersuchungen zur Sammlung zusätzlicher quantitativer Daten im Rahmen größerer Studien sind für die weitere Erforschung der Wundheilung dringend erforderlich.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Mikrozirkulation chronischer Beinulzera venöser Genese mithilfe der dynamischen optischen Kohärenztomographie (D-OCT).

In den D-OCT Scans zeigten sich am Wundrand die *clumps* als am häufigste auftretende Gefäßform, während in benachbarter Haut die *lines* und *serpiginous vessels* am häufigsten auftraten. Die *clumps* und *coils* wiesen eine höhere Präsenz am Wundrand auf, gefolgt vom Wundzentrum. Im Wundzentrum ließen sich die *curves* statistisch signifikant häufiger nachweisen. Am Wundrand zeigten das *mottle*- und *cluster*-Muster ein häufigeres Vorkommen. Die nicht ulzerierte Haut wies im Gegenteil dazu einen signifikanten Anstieg des *mesh*-Musters auf. Die Gefäßdichte war sowohl am Wundrand als auch im Wundzentrum deutlich erhöht im Vergleich zu nicht ulzerierter Haut. Im Laufe des Abheilungsprozesses wies der Wundrand die meisten Gefäßveränderungen auf, während im Wundzentrum lediglich eine Zunahme der *curves* zu beobachten war. Zu Beginn der Studie prädominierte eindeutig das *cluster*-Muster wohingegen am Ende der Studie das prädominante Muster vom *mottle*-Typ war. Die Gefäßanalyse in Bezug auf die Wundheilungstendenz konnte nachweisen, dass bei nicht heilenden Wunden am Wundrand weniger *dots* und *blobs* zu beobachten, im Wundzentrum weniger *dots*, *coils*, *clumps*, *lines* und *serpiginous vessels* vorhanden waren und in der Haut benachbart der Wunde weniger *dots* auftraten. Bei nicht heilenden Wunden wurden die meisten signifikanten Unterschiede im Wundzentrum festgestellt.

Die Analyse der Temperaturmessung zeigte höhere Temperaturen in nicht ulzerierter Haut, gefolgt vom Wundrand und niedrigere Temperaturen im Wundzentrum. Bei nicht heilenden Wunden wurden im Bereich des Wundzentrums die niedrigsten Temperaturen nachgewiesen.

Diese Ergebnisse unterstreichen den Nutzen der D-OCT zur Untersuchung und Verlaufsbeurteilung von chronischen Wunden und sollen als Vorlage für weitere Multicenterstudien dienen. Durch die stetige Alterung unserer Bevölkerung wird künftig die Inzidenz an chronischen Beinulzera weiterhin steigen. Die Darstellung der Blutgefäße ermöglicht somit die frühzeitige Erkennung von Störungen in der Wundheilung, die Differenzierung von Ulzera verschiedener Genese und die Anpassung einer individuelleren, patientenorientierten Therapie.

Summary

This study investigated the microcirculation of chronic venous leg ulcers using dynamic optical coherence tomography (D-OCT).

In the D-OCT scans, *clumps* were the most common vessel type at the wound borders, whereas *lines* and *serpiginous vessels* were the most common in non-ulcerated skin. *Clumps* and *coils* showed a higher presence at the wound margin, followed by the wound center. In the wound center, *curves* could be detected statistically significantly more often. At the wound margin, the *mottle* and *cluster* patterns demonstrated a more frequent occurrence. On the contrary, the non-ulcerated skin showed a significant increase of the *mesh* pattern. Vessel density was significantly increased at the wound border as well as in the wound center compared to non-ulcerated skin. During the healing process, the wound border proved the most vascular changes while only an increase in the frequency of *curves* was observed in the wound center. At the beginning of the study, the *cluster* pattern clearly predominated while at the end of the study the predominant pattern was of the *mottle* type. The vascular analysis based on the healing tendency of the wounds showed that non-healing wounds had fewer *dots* and *blobs* at the wound borders, fewer *dots*, *coils*, *clumps*, *lines* and *serpiginous vessels* were present at the wound center, and fewer *dots* appeared in dermatosclerotic skin adjacently to the wound. In non-healing wounds, the most significant differences were found in the wound center.

The analysis of temperature measurements indicated higher temperatures in non-ulcerated skin, followed by the wound margin and lower temperatures in the wound center. Non-healing wounds showed the lowest temperatures in the wound center area.

These results highlight the utility of D-OCT for the examination and progression of chronic wounds and should serve as a template for further multicenter studies. Due to the steady aging of our population, the incidence of chronic leg ulcers will continue to increase in the future. Imaging of the blood vessels will therefore allow to detect disorders of wound healing at an early stage, differentiate ulcers of different genesis and to tailor more individualized, patient-oriented therapy.

6. Literaturverzeichnis

1. Agren MS, Eaglstein WH, Ferguson MW, Harding KG, Moore K, Saarialho-Kere UK, et al. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 2000;210:3-17.
2. Arnoldi C. The influence of posture upon the pressure in the veins of the normal human leg at rest and during rhythmic muscular exercise. *Acta Chir Scand*. 1966;131(5):423-31.
3. AWMF. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum [Web page]. [https://www.akademie-zwm.ch/uploads/media/allgemeines/AWMF-Leitlinien-Register; 2008](https://www.akademie-zwm.ch/uploads/media/allgemeines/AWMF-Leitlinien-Register_2008.pdf) [24.06.2021].
4. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko M, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009;153(2):347-58.
5. Bártolo I, Reis RL, Marques AP, Cerqueira MT. Keratinocyte Growth Factor-Based Strategies for Wound Re-Epithelialization. *Tissue Eng Part B Rev*. 2021;28(3):665-76.
6. Bauer AT. Gewinnung und Analyse Hypoxie-indizierter Faktoren aus humanen peripheren Blutzellen zur Induktion von Angiogenese und Zellmigration: Technische Universität München; 2018.
7. Berger M, Welzel J, Andratschke A. Dynamische optische Kohärenztomographie von akuter Wundheilung nach Spalthautentnahme: Universität zu Lübeck; 2019.
8. Blöchl-Daum B, Schuller-Petrovic S, Wolzt M, Korn A, Böhler K, Eichler HG. Primary defect in alpha-adrenergic responsiveness in patients with varicose veins. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49(1):49-52.
9. Brizzio EO, Blattler W, Rossi G, Chirinos A, Cantero I, Idiazabal G, et al. Healing venous ulcers with different modalities of leg compression. *Phlebologie*. 2006;35(5):249-55.
10. Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. *Lancet*. 1982;320(8292):243-5.
11. Bühl A. SPSS 16: Einführung in die moderne Datenanalyse. 11. überarb. und erw. Aufl. ed2008.

12. Bundesamt für Gesundheit BAG. Richtlinien zum Einsatz von Hautersatzverfahren bei schwer heilenden Wunden. https://www.safw.swiss/images/2021/HEV_Richtlinien_Hautersatzverfahren_DE_2021.pdf; BAG; 2021 [18.04.2023].
13. Burnand KG, O'Donnell TF, Jr., Thomas ML, Browse NL. The relative importance of incompetent communicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers. *Surgery*. 1977;82(1):9-14.
14. Celeste CJ, Deschesne K, Riley CB, Theoret CL. Skin temperature during cutaneous wound healing in an equine model of cutaneous fibroproliferative disorder: kinetics and anatomic-site differences. *Vet Surg*. 2013;42(2):147-53.
15. Charles H. Does leg ulcer treatment improve patients' quality of life? *J Wound Care*. 2004;13(6):209-13.
16. Demidova-Rice TN, Durham JT, Herman IM. Wound Healing Angiogenesis: Innovations and Challenges in Acute and Chronic Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(1):17-22.
17. DiPietro LA. Angiogenesis and scar formation in healing wounds. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):87-91.
18. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol*. 2016;100(5):979-84.
19. Dissemond J. Kompressionstherapie bei Patienten mit Ulcus cruris venosum. *Dtsch Arztebl*. 2005;102(41):A 2788–92.
20. Dissemond J. Wann ist eine Wunde chronisch? *Hautarzt*. 2006;57(1):55.
21. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1248-52.
22. Eming SA. Wundauflagen im Therapiekonzept chronischer Wunden. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*. 2006;1(1):Doc21.
23. Engelberger RP, Kern P, Ney B, Dabiri A, Merminod T, Mazzolai L. Chronisch-venöse Insuffizienz. *Swiss medical forum*. 2016;16(15):337-43.
24. Falanga V, Kirsner R, Katz MH, Gould E, Eaglstein WH, McFalls S. Pericapillary fibrin cuffs in venous ulceration. Persistence with treatment and during ulcer healing. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(5):409-14.

25. Gambichler T, Jaedicke V, Terras S. Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(7):457-73.
26. Gillitzer R. Modernes Wundmanagement. *Hautarzt.* 2002;53:130-47.
27. Goel RR, Hardy SC, Brown T. Surgery for deep venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD001097.
28. Goldgeier M, Alessi C, Muhlbauer JE. Immediate noninvasive diagnosis of herpesvirus by confocal scanning laser microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(5):783-5.
29. Govil SK, Flynn AJ, Flynn GL, Ackermann C. Relationship of hairless mouse skin surface temperature to wound severity and maturation time. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16(5):313-23.
30. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013;72(3):206-17.
31. Han C, Barakat M, DiPietro LA. Angiogenesis in Wound Repair: Too Much of a Good Thing? *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022;14(10):a041225.
32. Harrison MB, Vandenkerkhof EG, Hopman WM, Graham ID, Carley ME, Nelson EA. The Canadian Bandaging Trial: Evidence-informed leg ulcer care and the effectiveness of two compression technologies. *BMC Nursing.* 2011;10:20.
33. Heyer K, Herberger K, Protz K, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen.* 2016;24(2):434-42.
34. Hitzemberger CK. Low-coherence interferometry from: *Handbook of Visual Optics.* In: Artal P, editor.: CRC Press, Boca Raton; 2017. p. 37-59.
35. Holmes J, Schuh S, Bowling FL, Mani R, Welzel J. Dynamic Optical Coherence Tomography Is a New Technique for Imaging Skin Around Lower Extremity Wounds. *Int J Low Extrem Wounds.* 2019;18(1):65-74.
36. Hopman WM, Vandenkerkhof EG, Carley ME, Kuhnke JL, Harrison MB. Factors associated with health-related quality of life in chronic leg ulceration. *Qual Life Res.* 2014;23(6):1833-40.
37. Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner H-M. Microcirculatory Dysfunction in Chronic Venous Insufficiency (CVI). *Microcirculation.* 2000;7(6 Pt 2):3-12.

38. Kahle B, Hermanns H-J, Gallenkemper G. Evidence-Based Treatment of Chronic Leg Ulcers. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(14):231-7.
39. Karrer S. Diabetisches Fußsyndrom. *Hautarzt.* 2011;62(7):493-503.
40. Kuck M, Strese H, Alawi SA, Meinke MC, Fluhr JW, Burbach GJ, et al. Evaluation of optical coherence tomography as a non-invasive diagnostic tool in cutaneous wound healing. *Skin Res Technol.* 2014;20(1):1-7.
41. Kujath P, Michelsen A. Wunden – von der Physiologie zum Verband. *Dtsch Arztebl.* 2008;105(13):239-48.
42. Laaff H, Vandscheidt W, Weiss JM, Schaefer HE, Schoepf E. Immunohistochemical investigation of pericytes in chronic venous insufficiency. *Vasa.* 1991;20(4):323-8.
43. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2000;25(1):9-18.
44. Luetolf O, Bull RH, Bates DO, Mortimer PS. Capillary underperfusion in chronic venous insufficiency: a cause for leg ulceration? *Br J Dermatol.* 1993;128(3):249-54.
45. Maier T, Braun-Falco M, Laubender RP, Ruzicka T, Berking C. Actinic keratosis in the en-face and slice imaging mode of high-definition optical coherence tomography and comparison with histology. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):120-8.
46. Manfredi MG, C.; Pellacani, G. Skin Surface Reconstruction and 3D Vessels Segmentation in Speckle Variance Optical Coherence Tomography. *Proceedings of the 11th Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications (VISIGRAPP 2016).* 2016. p. 234-40.
47. McGuinness W, Vella E, Harrison D. Influence of dressing changes on wound temperature. *J Wound Care.* 2004;13(9):383-5.
48. Mehta HH, Nikam VV, Jaiswal CR, Mehta HB. A cross-sectional study of variations in the biophysical parameters of skin among healthy volunteers. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(4):521.
49. MichelsonDiagnostics. VivoSight OCT scanner – Gesetzliche Auflagen <https://de.vivosight.com/forschungs-anwender/gesetzliche-auflagen/>. (o. J.) [21.09.2021].

50. MichelsonDiagnostics. VivoSight OCT scanner – Technische Daten <https://de.vivosight.com/forschungs-anwender/vivosight-scanner/#technische-daten>. (o. J.) [21.09.2021].
51. Middleton B SD, Wright A. Clinical Decision Support: a 25 Year Retrospective and a 25 Year Vision. *Yearb Med Inform.* 2016;Suppl 1(Suppl 1):103-16.
52. Mogensen M, Morsy HA, Nurnberg BM, Jemec GB. Optical coherence tomography imaging of bullous diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(12):1458-64.
53. Morbach S, Muller E, Reike H, Risse A, Rumenapf G, Spraul M. Diagnosis, Treatment, Follow Up and Prevention of the Diabetic Foot. *Diabetol Stoffwechs.* 2009;4(5):301-25.
54. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesenner M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs guidelines according to scientific evidence part I. *Int Angiol.* 2018;37(3):181-254.
55. Nicolaidis AN. Investigation of Chronic Venous Insufficiency. *Circulation.* 2000;102(20):e126-63.
56. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2008;27(1):1-59.
57. Palfreyman SJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD001103.
58. Partsch H. Pathogenesis of the venous leg ulcer. *Hautarzt.* 1985;36(4):196-202.
59. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014 3(7):445-64.
60. Paul DW, Ghassemi P, Ramella-Roman JC, Prindeze NJ, Moffatt LT, Alkhalil A, et al. Noninvasive imaging technologies for cutaneous wound assessment: A review. *Wound Repair Regen.* 2015;23(2):149-62.
61. Pimenta R, Soares-de-Almeida L, Arzberger E, Ferreira J, Leal-Filipe P, Bastos PM, et al. Reflectance confocal microscopy for the diagnosis of skin infections and infestations. *Dermatol Online J.* 2020;26(3):1-12.

62. Raffetto JD, Mendez MV, Marien BJ, Byers HR, Phillips TJ, Park HY, et al. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid. *J Vasc Surg.* 2001;33(6):1233-41.
63. Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, Radespiel-Trogger M, Hilz MJ, Heuss D, et al. Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve.* 2000;23(6):883-7.
64. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43.
65. Romanovsky AA. Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(3):498-507.
66. Salmhofer W. Ätiologie, Nomenklatur und Pathophysiologie der chronisch venösen Insuffizienz. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(9-10):264-9.
67. Sándor T. Pathomechanism of chronic venous insufficiency and leg ulcer. *Acta Physiol Hung.* 2004;91(2):131-45.
68. Santler B, Goerge T. Die chronische venöse Insuffizienz - Eine Zusammenfassung der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(5):538-57.
69. Sattler E, Kästle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061224.
70. Scharffetter-Kochanek K, Schüller J, Meewes C, Hinrichs R, Eich D, Eming S, et al. Das chronisch venöse Ulcus cruris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1(1):58-68.
71. Schmitz L, Reinhold U, Bierhoff E, Dirschka T. Optical coherence tomography: its role in daily dermatological practice. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(6):499-507.
72. Schuh S. Optische Kohärenztomographie von aktinischen Keratosen und Basalzellkarzinomen morphologische Charakterisierung und Signalintensitäten im Gerätevergleich: Zentrale Hochschulbibliothek Lübeck; 2018.
73. Schuh S, Berger M, Brunmeier G, Welzel J. Dynamic OCT - What do the Vessels Tell us? *Aktuel Dermatol.* 2020;46(4):158-70.
74. Schuh S, Holmes J, Ulrich M, Themstrup L, Jemec GBE, De Carvalho N, et al. Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence

Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(2):187-202.

75. Senet P, Bon F-X, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F, et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg*. 2003;38(6):1342-8.

76. Shami SK, Shields DA, Farrah J, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Peripheral nerve function in chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Surg*. 1993;7(2):195-200.

77. Souza-Pereira L, Ouhbi S, Pombo N. Quality-in-use characteristics for clinical decision support system assessment. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;207:106169.

78. Stücker M, Steinbrügge J, Memmel U, Avermaete A, Altmeyer P. Disturbed vasomotion in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2003;38(3):522-7.

79. Terhorst D, Maltusch A, Stockfleth E, Lange-Asschenfeldt S, Sterry W, Ulrich M, et al. Reflectance confocal microscopy for the evaluation of acute epidermal wound healing. *Wound Repair Regen*. 2011;19(6):671-9.

80. Themstrup L, Ciardo S, Manfredi M, Ulrich M, Pellacani G, Welzel J, et al. In vivo, micro-morphological vascular changes induced by topical brimonidine studied by Dynamic optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):974-9.

81. Themstrup L, Welzel J, Ciardo S, Kaestle R, Ulrich M, Holmes J, et al. Validation of Dynamic optical coherence tomography for non-invasive, in vivo microcirculation imaging of the skin. *Microvasc Res*. 2016;107:97-105.

82. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):40-6.

83. Traub O, Berk BC. Laminar Shear Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(5):677-85.

84. Travers JP, Brookes CE, Evans J, Baker DM, Kent C, Makin GS, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(2):230-7.

85. Ulrich M, Themstrup L, De Carvalho N, Ciardo S, Holmes J, Whitehead R, et al. Dynamic optical coherence tomography of skin blood vessels - proposed

terminology and practical guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):152-5.

86. Ulrich M, Themstrup L, De Carvalho N, Manfredi M, Grana C, Ciardo S, et al. Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology.* 2016;232(3):298-311.

87. Ulrich M, von Braunmuehl T, Kurzen H, Dirschka T, Kellner C, Sattler E, et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):428-35.

88. Von Braunmühl T. Optical coherence tomography. *Hautarzt.* 2015;66(7):499-503.

89. Von Braunmühl T. Optische Kohärenztomographie. In: Welzel J, Sattler E, editors. *Nichtinvasive physikalische Diagnostik in der Dermatologie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. p. 49-62.

90. Von Braunmühl T, Welzel J. Nichtinvasive bildgebende Diagnostik in der Dermatologie. *Hautarzt.* 2015;66(7):492.

91. Weber B, Deinsberger J. Ulcus cruris venosum. *Hautnah.* 2022;21(1):43-50.

92. Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, Sorsa T, Konttinen YT. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol.* 1996;106(5):1119-24.

93. Welt K, Gall N, Sindrilaru A, Scharffetter-Kochanek K. Pathogenese des chronisch-venösen Ulcus cruris. *Phlebologie.* 2005;34(02):81-6.

94. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol.* 2001;7(1):1-9.

95. Welzel J, Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S SW, Sattler E. Leitlinie: Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie https://derma.de/fileadmin/derma/1_derma.de_WebRoot/Aerzte/Leitlinien/013-076l_S1_Konfokale_Lasermikroskopie_der_Haut_2017-08.pdf2017 [08.02.2023].

96. Welzel J, Lankenau E, Birngruber R, Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(6):958-63.

97. Welzel J, Schuh S. Noninvasive diagnosis in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(10):999-1016.

98. Welzel J, Schuh S. Optische Kohärenztomographie bei Pathologien der Haut. *Ophthalmologie*. 2018;115(6):524-7.
99. Yao G, Mo X, Yin C, Lou W, Wang Q, Huang S, et al. A programmable and skin temperature-activated electromechanical synergistic dressing for effective wound healing. *Sci Adv*. 2022;8(4):eabl8379.
100. Zhao Y, Chien S, Weinbaum S. Dynamic Contact Forces on Leukocyte Microvilli and Their Penetration of the Endothelial Glycocalyx. *Biophys J*. 2001;80(3):1124-40.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ABPI	Ankle Brachial Pressure Index (Knöchel-Armindex)
CVI	Chronische venöse Insuffizienz
D-OCT	Dynamische optische Kohärenztomographie
et al.	et alii (und andere)
BH	Benachbarte Haut (dermatosklerotische Haut > 2 cm vom Ulkus entfernt)
IL	Interleukin
KH	Kontralaterale Haut (nicht ulzerierte Haut des kontralateralen Beines an der gleichen Stelle wie die Wunde)
KLM	Konfokale Lasermikroskopie
MMP	Matrixmetalloproteasen
MS	Messstelle
MW	Mittelwert
NUH	Nicht ulzerierte Haut (benachbarte Haut und kontralaterale Haut)
OCT	Optische Kohärenztomographie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
SD	Standardabweichung
TIFF	Tagged image file format
tcpO ₂	Transkutaner Sauerstoffpartialdruck

WP	Wundpol /Wundpole
WPI	Wundpol inferior
WPL	Wundpol links
WPR	Wundpol rechts
WPS	Wundpol superior
WR	Wundrand
WZ	Wundzentrum
W0	Woche 0
W4	Woche vier
W8	Woche acht
W12	Woche zwölf
W16	Woche sechzehn

II Abbildungsverzeichnis

1. **Abbildung 1.** Swept-Source-OCT-System. Eindimensionale Amplitudenbilder (A-Scan) werden aufgenommen, wenn der Laser über den Bereich der Wellenlänge scannt und das aufgezeichnete Spektrum Fourier-umgewandelt wird. Darstellung der SS-OCT umgezeichnet von Jennifer Vélez, nach Gambichler et al. (7, 25).
2. **Abbildung 2.** Studienplan.
3. **Abbildung 3.** Messstellen der Studie.
4. **Abbildung 4.** OCT Gerät VivoSight® (Michelson Diagnostics, Kent, Vereinigtes Königreich).
5. **Abbildung 5.** Messkopf und steriler Aufsatz des OCT Gerätes VivoSight® in sterilisierter Plastikhülle (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Maximilian Berger).
6. **Abbildung 6.** Sieben definierte Messpunkte.
7. **Abbildung 7.** Zwei klinische Beispiele, aufgenommen in der Woche 0 der Studie. Rechts: Ulkus am rechten Unterschenkel. Links: Ulkus am linken Unterschenkel.
8. **Abbildung 8.** Verteilung des Wundareals der untersuchten Wunden.
9. **Abbildung 9.** Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen an den sieben Messstellen. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WZ: Wundzentrum, BH: benachbarte Haut, KH: Haut des kontralateralen Beines.
10. **Abbildung 10.** Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen an den vier Messstellen am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior.
11. **Abbildung 11.** Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßformen im Wundzentrum (WZ) aller fünf Kontrolltermine.
12. **Abbildung 12.** Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).
13. **Abbildung 13.** Mittelwerte der Messungen aller fünf Kontrolltermine der sieben Gefäßformen am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).
14. **Abbildung 14.** Relativer Anteil der fünf Gefäßmuster aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

15. **Abbildung 15.** Relativer Anteil der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

16. **Abbildung 16.** Mittelwerte der Messungen der Gefäßdichte aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).

17. **Abbildung 17.** Mittelwerte der Messungen der sieben unterschiedlichen Gefäßmorphologien im Zeitverlauf am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

18. **Abbildung 18. Abbildung 18.** Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßtypen im Verlauf der fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ).

19. **Abbildung 19.** Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ).

20. **Abbildung 20.** Mittelwerte der Messungen der *dots* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

21. **Abbildung 21.** Mittelwerte der Messungen der *blobs* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

22. **Abbildung 22.** Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

23. **Abbildung 23.** Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in benachbarter Haut (BH).

24. **Abbildung 24.** Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

25. **Abbildung 25.** Mittelwerte der Messungen der *lines* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

26. **Abbildung 26.** Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf am Wundrand (WR) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).

27. **Abbildung 27.** Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßtypen im Verlauf der fünf Kontrolltermine am Wundzentrum (WZ).

28. **Abbildung 28.** Mittelwerte der Messungen der *dots* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in benachbarter Haut (BH).

29. **Abbildung 29.** Mittelwerte der Messungen der *blobs* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in benachbarter Haut (BH).

30. **Abbildung 30.** Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in benachbarter Haut (BH).

31. **Abbildung 31.** Mittelwerte der Messungen der *clumps* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).
32. **Abbildung 32.** Mittelwerte der Messungen der *serpiginous vessels* im Zeitverlauf im Wundzentrum (WZ) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH).
33. **Abbildung 33.** Mittelwerte der Gefäßdichte im Zeitverlauf am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).
34. **Abbildung 34.** Mittelwerte der Messungen der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ) bei heilenden und nicht heilenden Wunden.
35. **Abbildung 35.** Mittelwerte der Messungen der Gefäßdichte aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR) und im Wundzentrum (WZ) bei heilenden und nicht heilenden Wunden.
36. **Abbildung 36.** Mittelwerte der Messungen der Gefäßmuster an den fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH) bei heilenden und nicht heilenden Wunden.
37. **Abbildung 37.** Mittelwerte der Messungen der Temperatur aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).
38. **Abbildung 38.** Mittelwerte der Temperatur im Zeitverlauf am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH).
39. **Abbildung 39.** Mittelwerte der Messungen der Temperatur am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Zeitverlauf bei heilenden und nicht heilenden Wunden.

III Tabellenverzeichnis

1. **Tabelle 1.** CEAP Klassifikation mit Anpassungen nach Revidierung von 2004 (23)
2. **Tabelle 2.** Gefäßverteilungen in En-Face D-OCT Bildern
3. **Tabelle 3.** Verschiedene Gefäßformen in En-Face D-OCT Bildern
4. **Tabelle 4.** Netzwerkformen in En-Face D-OCT Bildern
5. **Tabelle 5.** Formen der Gefäßverzweigung in En-Face D-OCT Bildern
6. **Tabelle 6.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) der sieben Gefäßformen bei 300 µm aller fünf Kontrolltermine an den sieben einzelnen Messstellen (MS). WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WZ: Wundzentrum, BH: benachbarte Haut, KH: Haut des kontralateralen Beines; für alle MS gilt n = 75.
7. **Tabelle 7.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen aller Kontrolltermine an den vier einzelnen Messstellen am Wundrand (WR). WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior; WR: Wundrand, WP: Wundpole; für jeden WP gilt n = 75, für WR gilt n = 300.
8. **Tabelle 8.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine im Wundzentrum (WZ); n = 75.
9. **Tabelle 9.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils n = 75.
10. **Tabelle 10.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); n (WR = 300, WZ = 75, BH = 75, KH = 75).
11. **Tabelle 11.** Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine an den 4 Messstellen (MS) am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior; für alle MS gilt n = 75.
12. **Tabelle 12.** Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils n = 75.
13. **Tabelle 13.** Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im

Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH); n (WR = 300, WZ = 75, NUH = 150).

14. **Tabelle 14.** Darstellung der Häufigkeit (%) der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine an den 4 Messstellen (MS) am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WP: Wundpole; für alle MS gilt n = 75.

15. **Tabelle 15.** Darstellung der Häufigkeit (%) der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils n = 75.

16. **Tabelle 16.** Darstellung der Häufigkeit (%) der Verzweigung vom *Arborizing*-Typ und Signifikanzwerte (*P*-Werte) aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ) und in nicht ulzerierter Haut (NUH); n (WR = 300, WZ = 75, NUH = 150).

17. **Tabelle 17.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Gefäßdichte (%) aller fünf Kontrolltermine an den 4 Messstellen (MS) am Wundrand. WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WP: Wundpole; für alle MS gilt n = 75.

18. **Tabelle 18.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Gefäßdichte (%) aller fünf Kontrolltermine an den Messstellen in benachbarter Haut (BH) und in nicht ulzerierter Haut des kontralateralen Beines (KH); für alle BH und KH gilt jeweils n = 75.

19. **Tabelle 19.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Gefäßdichte (%) aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in nicht ulzerierter Haut (NUH); n = (WR = 300, WZ = 75, NUH = 150).

20. **Tabelle 20.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand in der Woche 0 und Woche 16; n (W0 = 64, W16 = 56)

21. **Tabelle 21.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand und im Wundzentrum in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; n (W0 WZ = 16, W0 WR = 64, W4 WZ = 16, W4 WR = 64, W8 WZ = 15, W8 WR = 60, W12 WZ = 14, W12 WR = 56, W16 WZ = 14, W16 WR = 56).

22. **Tabelle 22.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand und in benachbarter Haut (BH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; n (W0 WR = 64, W0 BH = 16, W4 WR = 64, W4 BH = 16, W8 WR = 60, W8 BH = 15, W12 WR = 56, W12 BH = 14, W16 WR = 56, W16 BH = 14).

23. **Tabelle 23.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand und in der Haut des

kontralateralen Beines (KH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; n (W0 WR = 64, W0 KH = 16, W4 WR = 64, W4 KH = 16, W8 WR = 60, W8 KH = 15, W12 WR = 56, W12 KH = 14, W16 WR = 56, W16 KH = 14).

24. **Tabelle 24.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundzentrum in der Woche 0 und Woche 16; n (W0 = 16, W16 = 14).

25. **Tabelle 25.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen im Wundzentrum und in benachbarter Haut (BH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; für alle W0 und W4 gilt n = 16, für alle W8 gilt n = 15, für alle W 12 und 16 gilt n = 14.

26. **Tabelle 26.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen im Wundzentrum und in der Haut des kontralateralen Beines (KH) in der Woche 0, 4, 8, 12 und 16; für alle W0 und W4 gilt n = 16, für alle W8 gilt n = 15, für alle W 12 und 16 gilt n = 14.

27. **Tabelle 27.** Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 = 64, W4 = 64, W8 = 60, W12 = 56, W16 = 56).

28. **Tabelle 28.** Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand und im Wundzentrum im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WZ = 16, W0 WR = 64, W4 WZ = 16, W4 WR = 64, W8 WZ = 15, W8 WR = 60, W12 WZ = 14, W12 WR = 56, W16 WZ = 14, W16 WR = 56).

29. **Tabelle 29.** Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WR = 64, W0 NUH = 32, W4 WR = 64, W4 NUH = 32, W8 WR = 60, W8 NUH = 30, W12 WR = 56, W12 NUH = 28, W16 WR = 56, W16 NUH = 28).

30. **Tabelle 30.** Darstellung der Häufigkeit (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) im Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WZ = 16, W0 NUH = 32, W4 WZ = 16, W4 NUH = 32, W8 WZ = 15, W8 NUH = 30, W12 WZ = 14, W12 NUH = 28, W16 WZ = 14, W16 NUH = 28).

31. **Tabelle 31.** Darstellung Gefäßdichte (%) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) am Wundrand und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WR = 64, W0 NUH = 32, W4 WR = 64, W4 NUH = 32, W8 WR = 60, W8 NUH = 30, W12 WR = 56, W12 NUH = 28, W16 WR = 56, W16 NUH = 28).

32. **Tabelle 32.** Darstellung der Gefäßdichte (%) der fünf Gefäßmuster und Signifikanzwerte (*P*-Werte) im Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) im Verlauf der fünf Kontrolltermine; n (W0 WZ = 16, W0 NUH = 32, W4 WZ = 16, W4 NUH = 32, W8 WZ = 15, W8 NUH = 30, W12 WZ = 14, W12 NUH = 28, W16 WZ = 14, W16 NUH = 28).

33. **Tabelle 33.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der sieben Gefäßformen am Wundrand, Wundzentrum, in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR-h = 208, WR-nh = 92, WZ-h 3 = 52, WZ-nh = 23, BH-h = 52, BH-nh = 23, KH-h = 52, KH-nh = 23).

34. **Tabelle 34.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Gefäßdichte am Wundrand, Wundzentrum, in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR-h = 208, WR-nh = 92, WZ-h 3 = 52, WZ-nh = 23, BH-h = 52, BH-nh = 23, KH-h = 52, KH-nh = 23).

35. **Tabelle 35.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der fünf Gefäßmuster am Wundrand, Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR-h = 208, WR-nh = 92, WZ-h = 52, WZ-nh = 23, NUH-h = 104, NUH-nh = 46).

36. **Tabelle 36.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine an den sieben einzelnen Messstellen (MS). WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WZ: Wundzentrum, BH: benachbarte Haut, KH: Haut des kontralateralen Beines; für alle MS gilt n = 75.

37. **Tabelle 37.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine an den vier einzelnen Messstellen (MS) vom Wundrand WPS: Wundpol superior, WPL: Wundpol links, WPR: Wundpol rechts, WPI: Wundpol inferior, WP: Wundpole; für alle MS gilt n = 75.

38. **Tabelle 38.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine an den Messstellen in benachbarter Haut (BH) und in der Haut des kontralateralen Beines (KH); für BH und KH gilt jeweils n = 75.

39. **Tabelle 39.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Temperaturmessungen aller fünf Kontrolltermine am Wundrand (WR), im Wundzentrum (WZ), in nicht ulzerierter Haut (NUH); n (WR = 300, WZ = 75, GH = 150).

40. **Tabelle 40.** Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte (*P*-Werte) der Temperaturmessungen am Wundrand, Wundzentrum und in nicht ulzerierter Haut (NUH) bei heilenden (-h) und bei nicht heilenden (-nh) Wunden; n (WR W0-h = 44, WR W0-nh= 20, WR W4-h = 44, WR W4-nh= 20, WR W8-h = 40, WR W8-nh= 20, WR W12-h = 40, WR W12-nh= 20, WR W16-h = 40, WR W16-nh= 16, WZ W0-h = 11, WZ W0-nh= 5, WZ W4-h = 11, WZ W4-nh= 5, WZ W8-h = 10, WZ W8-nh= 5, WZ W12-h = 10, WZ W12-nh= 4, WZ W16-h = 10, WZ W16-nh= 4, NUH W0-h = 22, NUH W0-nh= 10, NUH W4-h = 22, NUH W4-nh= 10, NUH W8-h = 20, NUH W8-nh= 10, NUH W12-h = 20, NUH W12-nh= 8, NUH W16-h = 20, NUH W16-nh= 8).

IV Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Julia Welzel für das Vertrauen und die Überlassung des Dissertationsthemas, für ihre stetige Unterstützung und hervorragende Betreuung.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Sandra Schuh für die sehr aktive Betreuung, ihren persönlichen Einsatz und ihre fachliche und moralische Unterstützung rund um die Uhr bedanken. Sie war immer für mich da und war mir definitiv die beste Betreuerin, die ich mir vorstellen konnte.

Weiterhin danke ich Herrn Stefan Schiele, Mitarbeiter am Lehrstuhl für rechnerorientierte Statistik und Datenanalyse am Institut für Mathematik der Universität Augsburg, für den tollen Beitrag und Kooperation bei der statistischen Auswertung, sowohl bei dieser Dissertation als auch bei den daraus entstandenen Publikationen und den Vortrag in Siena, Italien.

Weiteren Dank möchte ich allen vier Großeltern meiner Tochter aussprechen, die für uns so viel während dieser Zeit geopfert haben. Meinen Schwiegereltern für die ausgezeichnete Kinderbetreuung, alle organisatorische Bemühungen und für die Korrekturen meiner Dissertation. Meinen Eltern danke ich für die aufopferungsvolle und tapfere Betreuung unserer Tochter in einem - für sie - fremden Land. Mein spezieller Dank gebührt meinem Papa für die geerbte Begeisterung für die Medizin und für seinen weisen Rat, mich dermatologisch weiterzubilden. Dank ihm arbeite ich nun in meinem absoluten Traumberuf. Meiner Mama verdanke ich den Ehrgeiz und die Zielstrebigkeit, welche sie mir beigebracht hat. Weiterer Dank gilt meinen Brüdern, die immer hinter mir standen und mich moralisch in allen Belangen unterstützt haben*.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Ehemann bedanken. Nicht nur für die zahlreichen Korrekturen, sondern auch für die liebevolle Kinderbetreuung. Ich konnte in all dieser Zeit mit gutem Gewissen an meiner Dissertation arbeiten, weil ich wusste, dass unsere Tochter bei ihm bestens betreut war. Du bist einfach der beste Papa der Welt!

(*) También quiero agradecerle a los cuatro abuelos de mi hija, que tanto se sacrificaron por nosotros durante este tiempo. A mis suegros por el excelente cuidado, todos los esfuerzos organizativos y también por las correcciones de mi tesis. A mis padres por su abnegado y valiente cuidado de su nieta en un país - para ellos- extranjero. Mi agradecimiento especial a mi padre por heredarme la pasión por la Medicina y por su sabio consejo de especializarme en Dermatología. Gracias a él, ejerzo el trabajo de mis sueños. A mi madre le agradezco la ambición y la perseverancia que cultivó en mí. También quisiera darle las gracias a mis hermanos, que siempre han estado ahí para mí y me han apoyado moralmente en todos mis proyectos.

V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen

Eigene Veröffentlichungen (Auszug)

2024	“ <i>Dynamic optical coherence tomography of chronic venous ulcers</i> ”. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38:223–231.
2024	“ <i>Dynamic optical coherence tomography for acute wound healing</i> ” – eingereicht in International Wound Journal.
10/2016	„ <i>Segmental Neurofibromatosis</i> ”. Revista Piel – Elsevier. Piel 2016;31:542-5.
09/2015	„ <i>Anti-inflammatory doses of Doxycycline in the treatment of Rosacea</i> ”. Revista Piel – Elsevier. Piel 2016;31:341-3.
02/2013	„ <i>Escrofuloderma: The forgotten tuberculosis</i> ”. Revista ANACEM Chile. Volumen 7 N°1 de 2013. ISSN 0718-7041.
12/2012	„ <i>Arterial blood pressure measurement: Standardized technique and its application in rural health care centers of Pichidegua, Chile</i> ”. Revista ANACEM Chile. Vol 6 N°3 de 2012. ISSN 0718-7041.
10/2012	„ <i>Trichobezoar: on purpose of a clinical case</i> ”. Poster. XV Jornada Científica Nacional de Alumnos Ayudantes de Ciencias Médicas – Universidad de Santiago de Chile.
07/2012	„ <i>Anorectal Malignant Melanoma and Pregnancy</i> ”. Mündliche Präsentation. XXXV Congreso Científico Nacional de Estudiantes de Medicina.- Concepción, Chile.
04/2012	„ <i>Verrucous Lupus, a rare form of Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus</i> ”. Poster. XI Congreso Chileno de Dermatología – Vina del Mar, Chile.

Teilnahme an Fortbildungen als Referentin

2022

11/2022	XXXIV. Symposium Augustanum of the German-Italian Dermatological Society – Siena, Italien - Referentin zum Vortrag “D-OCT of chronic wounds“
---------	---