

Vaidotas Lukas Macys
Dr. med. dent.

Kontrastmittelverstärkter Ultraschall bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit zur Beurteilung der Muskelperfusion unter konservativer und medikamentöser Therapie

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Marc-André Weber M.Sc.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war den Erfolg der zwei Therapieformen (entweder konservativ – strukturiertes Gehtraining oder medikamentös – Einnahme von Cilostazol (Pletal®)) bei Patienten mit einer pAVK durch den Vergleich der Änderungen der Mikrozirkulation der Wadenmuskulatur mittels eines kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (CEUS) zu beurteilen und die Ergebnisse mit in der Diagnostik derzeit etablierten Untersuchungen wie Knöchel-Arm-Index und Laufbandtest zu vergleichen. 40 Patienten, die an pAVK Stadium IIa-b nach Fontaine litten, wurden in 2 Gruppen je 20 Patienten unterteilt: Gruppe I – Patienten mussten eine dreimonatige medikamentöse Therapie mittels Cilostazol (Pletal®), Gruppe II – Patienten eine dreimonatige konservative Therapie im Sinne eines strukturierten Gehtrainings durchlaufen. Das in der Symptomatik führende Bein wurde mittels CEUS (7 MHz; MI 0,28) während der über 5-minütigen kontinuierlichen intravenösen Verabreichung von 4,8 ml SonoVue® – eines Kontrastmittels mit Schwefelhexafluorid enthaltenen Mikrobläschen – untersucht. Um physische Belastung zu simulieren, wurde transiente arterielle Okklusion auf Höhe des Oberschenkels verwendet. Die Durchblutung der Unterschenkelmuskulatur wurde mit Hilfe von CEUS vor, während und nach der arteriellen Okklusion aufgezeichnet. Mehrere CEUS-Parameter wurden dabei errechnet. Von besonderer Bedeutung waren dabei die Zeit zwischen Ende der Okklusion und maximalem CEUS Signal (t_{max}), die maximale CEUS-Signalintensität (max), die gesamte vaskuläre Antwort nach der Okklusion (AUC_{post}) sowie die Steigung zum Maximum (m_2). Als vergleichende Untersuchungs- bzw. Diagnostikmethode wurde der Knöchel-Arm-Index (ABI) erhoben und standardisierte Laufbandtests durchgeführt. Die Untersuchungen wurden

jeweils kurz vor Beginn der jeweiligen Therapie und nach dreimonatiger Therapie durchgeführt.

Nach Auswertung der CEUS-Daten konnte man keine signifikanten Unterschiede in der Durchblutung der Wadenmuskulatur in beiden Patientengruppen feststellen: sowohl die CEUS-Parameter \max und AUC_{post} , die bekanntlich am meisten durch die Mikrozirkulation beeinflusst werden, als auch t_{\max} und m_2 , die ein Indikator für die Makrovaskularisation sind, waren nach dreimonatiger Therapie nicht signifikant verändert. Die maximale CEUS-Signalintensität (\max) betrug bei den Gruppe I – Patienten $104 \pm 69 \sim \text{mL}$ vor der Therapie und stieg auf $114 \pm 68 \sim \text{mL}$ nach dreimonatiger Cilostazol-Therapie ($p=0,26$). In Gruppe II lag der Wert bei $70 \pm 39 \sim \text{mL}$ und stieg auf $72 \pm 47 \sim \text{mL}$ ($p=0,72$). Das Gleiche gilt auch für AUC_{post} (Gruppe I $3975,38 \pm 2856,52 \sim \text{mLs}$ zu $4210,98 \pm 2816,33 \sim \text{mLs}$, $p=0,39$; Gruppe II $3355,68 \pm 1893,52 \sim \text{mLs}$ zu $3150,82 \pm 1793,18 \sim \text{mLs}$, $p=0,52$), m_2 (Gruppe I $6,06 \pm 5,55 \sim \text{mL/s}$ zu $5,12 \pm 3,30$, $p=0,62$; Gruppe II $3,98 \pm 2,38 \sim \text{mL/s}$ zu $3,31 \pm 2,41 \sim \text{mL/s}$, $p=0,32$) und t_{\max} (Gruppe I $34 \pm 20 \text{ s}$ zu $36 \pm 23 \text{ s}$, $p=0,51$; Gruppe II $25 \pm 11 \text{ s}$; zu $27 \pm 7 \text{ s}$, $p=0,39$). Zudem zeigten 10 von den ursprünglich 20 Gruppe I – Patienten schon frühe (innerhalb der ersten 14 Tage) Nebenwirkungen der Medikation mit Cilostazol und mussten sofort mit der Therapie aufhören.

Auch die ABI bzw. der standardisierte Laufbandtest zeigten bei den Gruppe I – Patienten keine signifikanten Unterschiede nach 3-monatiger Therapie. Der mittlere ABI-Index im dominanten Bein betrug $0,65 \pm 0,34$ vor und $0,67 \pm 0,34$ nach der Therapie ($p=0,09$). Die mittlere Gehstrecke S2 vor und nach der 3-monatigen Cilostazol-Therapie betrug $199,4 \pm 125,7$ und $208,8 \pm 147,3 \text{ m}$ ($p=0,85$) und die mittlere Gehstrecke S1 betrug $86,0 \pm 38,8 \text{ m}$ beziehungsweise $163,9 \pm 157,6 \text{ m}$ ($p=0,09$). Bei Gruppe II – Patienten war dagegen die mittlere Gehstrecke S1 signifikant verlängert – $73,0 \pm 48 \text{ m}$ vor und $157 \pm 104 \text{ m}$ ($p=0,0016$) nach der 3-monatigen Therapie. Allerdings waren sowohl ABI als auch Gehstrecke S2 auch in der Gruppe II nicht signifikant besser – der ABI betrug $0,69 \pm 0,19$ vor und $0,73 \pm 0,20$ nach der Therapie, $p=0,35$; die mittlere Gehstrecke S2 lag bei $151 \pm 77 \text{ m}$ vor beziehungsweise $286 \pm 140 \text{ m}$ nach der Therapie; $p=0,79$.

Somit konnte gezeigt werden, dass die medikamentöse Therapie mit Cilostazol (Pletal®) bzw. die konservative Therapie mittels eines strukturierten Gehtrainings bei Patienten

mit pAVK nicht mit einer signifikanten Verbesserung der muskulären Mikroperfusion assoziiert ist. Diese Daten sind die ersten, die objektiv den Wert von CEUS in der klinischen Entscheidungsfindung über die Wirksamkeit von Cilostazol (Pletal®) bzw. des Gehtrainings im Hinblick auf die muskuläre Mikroperfusion bei Patienten mit pAVK bewerten.