

**LASER-DOPPLER-FLOWMETRIE BEI OSTEOPOROSE.
EINE UNTERSUCHUNG DER DURCHBLUTUNG
DES DISTALEN RADIUS IM ÜBERGANGSBEREICH
VON PERIOST ZU KNOCHEN MIT HILFE DER
LASER- DOPPLER-FLOWMETRIE ZUR
ERFASSUNG FUNKTIONELLER
PARAMETER DER MIKROZIRKULATION.**

SIEGBERT STRACKE

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

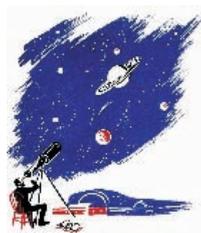
Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2007

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2007

© 2007 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Laser-Doppler-Flowmetrie bei Osteoporose. Eine Untersuchung der
Durchblutung des distalen Radius im Übergangsbereich von
Periost zu Knochen mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie zur
Erfassung funktioneller Parameter der Mikrozirkulation.**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der
Justus - Liebig - Universität Gießen

vorgelegt von

Siegbert Stracke

aus Bad Hersfeld

Gießen 2007

Abteilung für Rheumatologie, Klinische Immunologie,
Physikalische Medizin und Osteologie
Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen,
Kerkhoff-Klinik, Bad Nauheim
Leiter: Prof. Dr. U. Müller-Ladner

Gutachter:

Prof. Dr. med. U. Lange

PD Dr. Rosengarten

Tag der Disputation:

29.11.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	5
1.1	GRUNDLAGEN DER HÄMODYNAMIK	5
1.1.1	<i>Volumenstromstärke</i>	5
1.1.2	<i>Vasomotion</i>	6
1.1.3	<i>Hagen-Poiseuillesches Gesetz</i>	6
1.1.4	<i>Viskosität</i>	7
1.2	MIKROZIRKULATION IN PERIOST UND KNOCHEN	8
1.3	OSTEOPOROSE	9
2	FRAGESTELLUNG	11
3	PROBANDEN, PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	12
3.1	PROBANDEN	12
3.2	PATIENTEN	12
3.2.1	<i>Einteilung der Patienten</i>	13
3.3	AUSSCHLUSSKRITERIEN	13
3.4	LASER-DOPPLER-FLOWMETRIE	14
3.4.1	<i>Frequenzänderung in Abhängigkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit</i>	15
3.4.2	<i>Bestimmung der Frequenzänderung mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie</i>	17
3.5	LASER-DOPPLER-FLOWMETER PERIFLUX 5001	18
3.6	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	20
3.6.1	<i>Versuchsmonitoring mit Perisoft</i>	21
3.6.2	<i>SIGVIEW</i>	21
3.7	DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY	22
3.8	STATISTISCHE METHODEN	22
4	ERGEBNISSE	24
4.1	PROBANDENDATEN	24
4.1.1	<i>Intraindividuelle Variabilität der Perfusion-Units</i>	24
4.1.2	<i>Interindividuelle Variabilität der Perfusion Units</i>	25
4.1.3	<i>Auflösung der Fouriertransformierten über die Zeit</i>	26
4.2	FLUXMOTIONSMUSTER	27
4.2.1	<i>Pulssynchrone Wellen</i>	27
4.2.2	<i>Tieffrequente Wellen mit hoher Amplitude</i>	27
4.2.3	<i>Hochfrequente Wellen mit niedriger Amplitude</i>	28
4.3	PATIENTENDATEN	28
4.3.1	<i>Deskriptive Statistik der einzelnen Gruppen</i>	30

4.3.2	<i>Abhängigkeit der Perfusion Units von den Vitalparametern.....</i>	31
4.3.3	<i>Abhängigkeit der Perfusion Units von laborchemischen Parametern.....</i>	34
4.3.4	<i>Abhängigkeit der Perfusion Units von der Knochendichte.....</i>	34
4.3.5	<i>Analyse der Perfusion Units in den untersuchten Gruppen.....</i>	35
4.3.6	<i>Analyse der Fouriertransformierten in den untersuchten Gruppen</i>	37
4.3.7	<i>Vergleich des FFT-Integrals in den untersuchten Gruppen.....</i>	40
4.4	EIN KLEINER ÜBERBLICK.....	42
5	DISKUSSION.....	46
5.1	EINE METHODISCHE BETRACHTUNG DER LASER-DOPPLER-FLUXMETRIE BEI OSTEOPOROSE	46
5.2	DURCHBLUTUNGSMESSUNGEN IM ÜBERGANGSBEREICH VON PERIOST ZU KNOCHEN.....	49
6	ZUSAMMENFASSUNG	56
7	ANHANG.....	58
7.1	LASER – DOPPLER – EFFEKT: FALLBEISPIELE	58
7.2	LABORPARAMETER UND TESTVERFAHREN	59
7.3	TABELLE „DESKRIPTIVE STATISTIK DER OSTEOPOROSEPATIENTEN“	61
7.4	TABELLE „DESKRIPTIVE STATISTIK DER PATIENTEN MIT OSTEOPENIE“	62
7.5	TABELLE „DESKRIPTIVE STATISTIK DER PATIENTEN OHNE NACHWEIS EINER KNOCHENSTOFFWECHSELSTÖRUNG“	63
7.6	FOURIER-TRANSFORMATION	63
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
	ABSTRACTS UND POSTERBEITRÄGE	81
	LEBENS LAUF	85
	SYNOPSIS	86
	DANKSAGUNG.....	87
	ERKLÄRUNG.....	88

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Hämodynamik

Blut als Suspension von Zellen im Plasma ändert seine Strömung in Abhängigkeit von Fließeigenschaften, die im Wesentlichen durch Schubspannung, Druckdifferenz sowie durch die Gefäßarchitektur bestimmt werden. Darüber hinaus nimmt auch der Volumengehalt fester Bestandteile einen entscheidenden Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften des Blutes. Allgemein unterscheidet man zwischen idealen und realen Flüssigkeiten, wobei ideale Flüssigkeiten als vollkommen inkompressibel und ohne innere Reibung angesehen werden. Sie lassen sich in der Natur jedoch nicht finden; man hat es daher immer nur mit nahezu inkompressiblen Flüssigkeiten zu tun, bei denen es zu Reibungskräften innerhalb der strömenden Flüssigkeit kommt. Solch eine Strömung kann nun laminar, d.h. wirbelfrei, oder turbulent sein.

1.1.1 Volumenstromstärke

Die Volumenstromstärke Q als das Volumen ΔV , welches in der Zeit Δt durch eine beliebige Querschnittsstelle A eines Rohres mit der Geschwindigkeit v fließt, ist direkt proportional der treibenden Druckdifferenz ΔP und umgekehrt proportional dem Strömungswiderstand R . Diese Zusammenhänge lassen sich in Abhängigkeit der genannten Variablen wie folgt darstellen:

Gleichung 1 (Volumenstromstärke)

$$Q = \frac{\Delta V}{\Delta t} = A \cdot v = \frac{\Delta P}{R}$$

Da Flüssigkeiten nahezu inkompressibel sind, muss die Volumenstromstärke in einem System verbundener Röhren an jeder Stelle gleich groß sein. Das heißt nun, dass in engeren Gefäßen bei gleichem Druck das Blut schneller fließt als in Gefäßen mit großem Durchmesser. Bei parallel geschalteten Gefäßen, wie man sie im Kapillarsystem vorfindet, ist der Gesamtquerschnitt sehr groß und entsprechend die Strömungsgeschwindigkeit extrem verlangsamt. Beträgt sie in der aufsteigenden Aorta noch ca. $1000 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, so verlangsamt sie sich im Bereich der Kapillaren bis auf 0.5 bis $1 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$. Besonders groß ist der Gesamtquerschnitt in den postkapillären Venolen und kleinen Venen, in denen sich auch der größte Teil des Blutvolumens befindet (Pries AR 1995, Enden G 1992). Eine weitere Eigenschaft des dichotomen

Verzweigungsmusters des arteriellen Gefäßbaums ist die Längenabnahme der Einzelgefäße.

1.1.2 Vasomotion

Im Bereich der Endstrombahn regulieren weiterhin autonom oder spontan induzierte Kontraktionen glatter Gefäßmuskulatur den Gefäßradius und somit das Strömungsverhalten. Die Gefäßmuskulatur, vor allem der kleinen Arterien und Arteriolen, zeigt eine spontane Kontraktionsrhythmik, die auf der Tätigkeit lokaler Schrittmacherzellen beruht und durch das Entladungsmuster der vegetativen Gefäßnerven moduliert werden kann. Blicke der Gefäßradius bei abnehmender Fließgeschwindigkeit konstant, so führte dies zu einer Erhöhung der Zähigkeit des Blutes. Über den resultierenden Anstieg des Widerstandes käme es zu einer weiteren Abnahme der Geschwindigkeit mit steigender Viskosität bis zur Stase (Pries AR 1992, Lipowsky HH 2005). Der bei der Strömung zu überwindende Widerstand entsteht durch die innere Reibung der strömenden Flüssigkeit. Hiervon wäre besonders das Endstromgebiet mit Gefäßen des Durchmessers von kleiner als $10\mu\text{m}$ betroffen, wenn nicht gleichzeitig die das Blut treibenden Kräfte oder der Tonus der glatten Muskulatur verändert werden könnten (Pries AR 1996). Weiterhin beobachtet man, dass infolge der Haftung des Blutes an den Gefäßwänden die Strömungsgeschwindigkeit von der Endothelwand bis zur Gefäßmitte vom Wert Null bis zu einem Maximalwert ansteigt (Carr RT 2000). In der terminalen Strombahn nimmt der Einfluss vasomotorischer Fasern auf den Gefäßtonus von proximal nach distal ab, so dass die neurogene Beeinflussbarkeit der präkapillären Gefäße geringer wird. Über die efferente Gefäßinnervation wird der Tonus der glatten Muskulatur gesteuert. Daher bezeichnet man die entsprechenden Nervenfasern auch als Vasomotoren. Sie gehören überwiegend dem sympathischen Nervensystem an und bewirken eine Vasokonstriktion. Dem entspricht eine tonische Aktivität in Form von Aktionspotentialen niedriger Frequenz (1–3/s), die bei sympathischer Aktivierung bis auf etwa 20/s zunehmen oder bei Desaktivierung völlig verschwinden können (Braverman IM 2000).

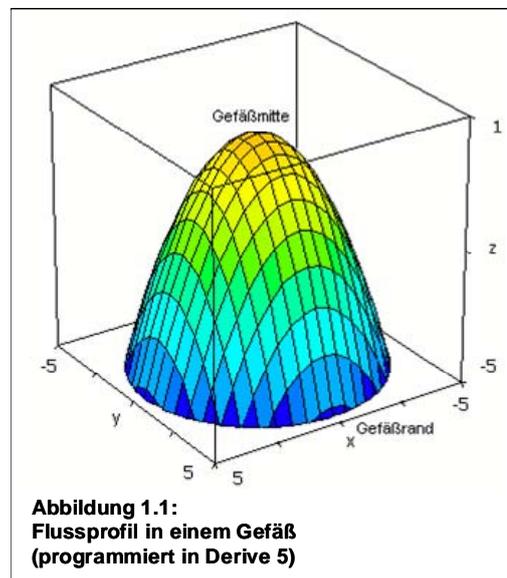
1.1.3 Hagen-Poiseuillesches Gesetz

Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten der einzelnen Flüssigkeitsschichten üben beschleunigende oder verlangsamende Kräfte aufeinander aus. Beim Übergang von Molekülen auf Grund der Brownschen Molekularbewegung aus dem schnellen in den

langsameren Bereich und umgekehrt wird Impuls übertragen. Die Eigenschaften des Blutes im kapillären Bereich können unter idealisierten Bedingungen durch das Hagen-Poiseuillesche Gesetz (Gleichung 2) beschrieben werden, wobei Q die Stromstärke, dV/dt die Volumenstromstärke, r der Gefäßradius, l die Länge eines Gefäßabschnittes, Δp die Druckdifferenz und η die Viskosität darstellen:

Gleichung 2 (Hagen-Poiseuillesches Gesetz)
$$Q = \frac{dV}{dt} = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta} \cdot \Delta p$$

Das Hagen-Poiseuillesche Gesetz kann somit als eine gute Näherung der tatsächlichen Verhältnisse im Blutkreislauf als ein System aus elastischen Gefäßen mit nicht immer laminarer Strömung von inhomogenen Flüssigkeiten unter wechselnden Druckverhältnissen angesehen werden (Drury JL 1999, Sugihara-Seki M 1997). Anschaulich lassen sich diese Überlegungen durch die Geschwindigkeitszunahme der einzelnen Flüssigkeitsschichten in einem parabolischen Geschwindigkeitsprofil, wie in Abbildung 1.1 programmiert, darstellen. Die Strömungsgeschwindigkeit ist in der Mitte des Rohres maximal und am Rand des Rohres Null; weiterhin nimmt sie nach außen hin immer stärker ab. Wie man in der Gleichung des



Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes erkennen kann, steht der Gefäßradius zur vierten Potenz. Die aktive Veränderung des Radius durch die glatte Muskulatur erhält somit eine wichtige Bedeutung für die Regulation der Durchblutung. Verringert sich der Gefäßradius beispielsweise um die Hälfte, so beträgt die Durchblutung nach dieser Reduktion nur noch 1/16 des Ausgangswertes. Im umgekehrten Fall führt eine Verdoppelung des Radius entsprechend zu einer 16fach höheren Stromstärke.

1.1.4 Viskosität

Erst in zweiter Linie hängt die Durchblutung von der Viskosität des Blutes ab. Anders als bei Newtonschen Flüssigkeiten, wie z.B. Wasser oder Plasma, deren Zähigkeit lediglich von der Temperatur abhängt, ist Blut eine inhomogene Flüssigkeit, deren Viskosität zusätzlich von der Strömungsgeschwindigkeit beeinflusst wird (Baskurt OK 2003, Noguchi H 2005). Die Angabe der Zähigkeit erfolgt relativ zu Wasser, welches

den Wert 1 besitzt. Dabei liegt der Wert von Blut bei ca. 3 bis 5, der von Plasma bei ca. 1.9 bis 2.3, was zu dem Schluss führt, dass der Hämatokrit maßgeblich die Viskosität mitbestimmt (McHedlishvili G 2004). Verantwortlich für das Zähigkeitsverhalten des Blutes sind weiterhin Desaggregation und Deformierung der Erythrozyten in schneller Strömung und die Bildung von Erythrozytenaggregaten bei langsamer Strömung (McHedlishvili G 1998). In Gefäßen mit Durchmessern von weniger als etwa 300µm orientieren sich die deformierbaren Erythrozyten auf die Gefäßmitte (Ismailov RM 2005). Dieses als Fåhræus-Lindqvist-Effekt beschriebene Phänomen bewirkt eine Absenkung des Hämatokritwertes auf 10 bis 20% (Pries AR 2003, Secomb TW 1998). Unter normalen Bedingungen wird dieser Effekt im Mikrozirkulationsgebiet durch den starken Anstieg der Viskosität bei langsamen Strömungsgeschwindigkeiten ausgeglichen (McHedlishvili 2001). Es kommt hier zu einer reversiblen Zusammenlagerung der Erythrozyten, die unter dem Begriff des Rouleaux- oder Geldrollenphänomens bekannt ist (Baskurt OK 2004, Wang CY 2003, Ismailov RM 2005).

1.2 Mikrozirkulation in Periost und Knochen

Die Durchblutung des Skelettsystems beträgt beim Erwachsenen ca. 200–400 ml/min. Dem entsprechen etwa 6% des Herzzeitvolumens. Das Periost als eine dem Knochen von außen umgebende Haut ist sehr reich an Nerven und versorgt über die reichlich vorhandenen Periostgefäße, die in die Foramina nutricia des Knochens einspießen, diesen mit den nötigen Nährstoffen zur Erhaltung der Knochenmatrix. Aber auch der Knochen selbst als ein sehr stoffwechselaktives Organ besitzt sehr viele Blutgefäße, die für das Überleben der Osteozyten und die Erhaltung der Knochenmatrix erforderlichen Nährstoffe an- und Stoffwechselprodukte abtransportieren. Von den Osteozyten stehen allerdings die meisten nicht mit den Blutgefäßen direkt in Verbindung. Auch spielt die Diffusion von Substanzen durch verkalkte Knochengrundsubstanz kaum eine Rolle. Statt dessen erfolgt der Stofftransport durch die Fortsätze der Knochenzellen, deren innerste Lage an die Knochenkapillaren herantritt. Außerdem werden für den Stofftransport in größerem Umfang feine Spalträume zwischen der Oberfläche der Knochenzellen und der umgebenden Hartsubstanz benötigt. Die Anordnung dieser Hartsubstanz ist vor allem in den Röhrenknochen lamellär. Die innere Schicht an Knochenzellen in einer sogenannten Speziallamelle reicht bis zu einem Kanal heran, der ein Blutgefäß enthält. Diese Havers-Systeme oder Osteone, die in der Regel in Längsrichtung

parallel zur Körperoberfläche verlaufen, bestehen also aus einem Zentralkanal (Havers-Kanal), um den konzentrisch eine unterschiedliche Anzahl von Lamellen mit ihren Osteozyten angeordnet sind. Der Durchmesser der Zentralkanäle liegt zwischen 20µm und 300µm. Er ist um so größer, je höher die Anzahl der Speziallamellen ist. Canales perforantes (Volkmann-Kanäle) stehen mit den Havers-Kanälen in Verbindung. Die Canales perforantes treten senkrecht von der inneren und äußeren Oberfläche in den Knochen ein und queren dann die General- und Speziallamellen. Deswegen fehlen den Canales perforantes konzentrisch angeordnete Lamellen. In die Canales perforantes treten Gefäße aus dem Periost bzw. Endost ein. Das Periost besteht aus zwei Bindegewebschichten und zwar dem Stratum fibrosum, einer faserreichen Schicht, die darüber hinaus Fibroblasten sowie Bündel periostaler Kollagenfasern (Sharpey-Fasern) enthält, die in die Knochenmatrix einstrahlen und somit das Periost am Knochen verankern sowie dem Stratum osteogenicum einer zell-, nerven und gefäßreichen Schicht. Die Knochenhaut fehlt dort, wo Knorpel dem Knochen anliegt. Die auch beim Erwachsenen noch vorhandenen Vorläuferzellen ermöglichen es, dass lebenslang von dem Periost eine Knochenneubildung angeregt wird. Das Endost besteht aus abgeflachten Bindegewebszellen, die den Knochen an der inneren Oberfläche einschließlich der Spongiosabälkchen bedecken und auch die Knochenkanälchen (Canales perforantes und centrales) auskleiden. Gemeinsam mit dem Periost hat das Endost die Fähigkeit, Knochen neu zu bilden. Die Neubildung von Knochen in einem Bruchgebiet geht vom Periost und Endost aus. Von hier aus wachsen Blutgefäße und kollagenbildende Bindegewebezellen in die Frakturspalten ein, (Benninghoff, Drenckhahn 2002).

1.3 Osteoporose

Mit ca. 4 bis 6 Mio. betroffenen Menschen stellt die Osteoporose eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität in Deutschland dar und erlangt somit den Stellenwert einer bedeutenden Volkskrankheit (Chami G 2006). Die sozioökonomische Bedeutung der Erkrankung wird deutlich bei der Betrachtung der Gesamtkosten, die für medizinische Versorgung, Rehabilitationsmaßnahmen sowie Pflege ca. 2 bis 3 Mrd. € jährlich betragen. Aufgrund der demographischen Entwicklung, der Alterszunahme sowie des sich wandelnden Lebensstils der Bevölkerung zeichnet sich trotz neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten eine zunehmende Inzidenz der Osteoporose ab (Atik OS 2006, Lane

NE 2006). Epidemiologische Hochrechnungen zeigen, dass von der Gesamtbevölkerung ca. 7% an Osteoporose erkrankt sind, wobei hier der Anteil der Frauen mit 85% stark überwiegt. Damit ist die postmenopausale Osteoporose auch die häufigste Form, an der etwa 35% der Frauen erkranken. Verantwortlich für diese hohe Prävalenz ist die heutige Lebenserwartung, die während der letzten beiden Jahrhunderte um fast das Doppelte auf 80 Jahre angestiegen ist, während das mittlere Menopausenalter nur um etwa ein bis zwei Jahre zulegen konnte, so dass Frauen heute etwa ein Drittel ihres Lebens in der Menopause verbringen (Canalis E 2000). Riggs und Melton unterschieden 1983 erstmals zwischen einer Osteoporose Typ I (postmenopausale Osteoporose) und Typ II (senile Osteoporose). Die Typ I Osteoporose kommt vor allem bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren vor und ist durch Frakturen des distalen Radius gekennzeichnet. Die Typ II Osteoporose betrifft Personen, die älter als 70 Jahre sind; wobei als Knochenfraktur die Oberschenkelfraktur vorherrscht. Allen diesen Formen ist die derzeit gültige, sich an der Knochendichte orientierende Definition des Krankheitsbildes gemein, welche die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung beschreibt, gekennzeichnet durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Beeinträchtigung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit der Folge einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und einem erhöhten Frakturrisiko. Eine anschauliche Darstellung der aufgeführten Definition liefern die beiden oben stehenden Aufnahmen. Man erkennt auf der unteren Aufnahme eine Abnahme der Dicke sowie eine Perforation der Trabekel, wobei einzelne Verbindungen frakturiert (Pfeile) sein können. Durch die zunehmende Perforation der knöchernen Trabekel kommt es zu einem Verlust der Schablone für die Neubildung des Knochens. Dies führt wiederum zu einem sehr raschem Knochenverlust, da die Resorption durch Osteoklasten weiterbesteht und darüber hinaus noch stärker von der Bildung abweicht. Insgesamt hängt die Stärke des Knochens sowohl vom Aufbau der Trabekel und deren Verbindungen untereinander als auch von der Knochendichte ab.

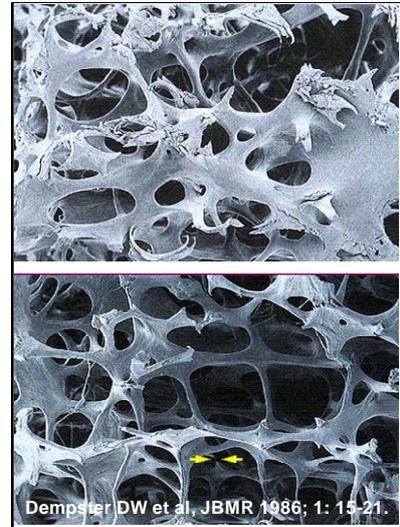


Abbildung 1.2:
Gesunder vs. osteoporotischer Knochen

2 Fragestellung

Die Mikrozirkulation des Knochens spielt eine wichtige Rolle sowohl im Knochen- als auch im Körperstoffwechsel, da hormonale und lokale Regulatoren insbesondere über die zu- und abführenden Gefäße zu ihren Erfolgsorganen und über Osteozyten in die Knochenmatrix gelangen. Hier erfolgt die Rekrutierung, Differenzierung und Aktivierung der verschiedenen Knochenzellen, wie Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten, über Hormone, Zytokine sowie Wachstumsfaktoren. Die meisten bisherigen Methoden zur Messung der Durchblutung des Knochens führen einerseits zu einer Zerstörung der Gewebe und sind auf der anderen Seite sehr zeitaufwendig. Die Laser-Doppler-Flowmetrie stellt nun ein Verfahren zur Verfügung, über welches eine minimal invasive Messung möglich ist. Allerdings wurden in allen bisherigen Versuchen auf diesem Gebiet die oberflächlichen Gewebsschichten entfernt, um direkt auf der Oberfläche des Knochens messen zu können. Alternativ steht über eine Bohrung die Messung direkt im Knochen als weitere Option zur Verfügung.

In der vorliegenden Arbeit soll nun der Frage nachgegangen werden, ob die Mikrozirkulation im Bereich des Übergangs von Periost zu Knochen mit Hilfe des Laser-Doppler-Flowmeters PeriFlux 5001 der Firma Perimed nicht invasiv erfasst werden kann. Dazu wurden Patienten mit einer Osteopenie/Osteoporose mit Probanden ohne eine Alterierung des Knochenstoffwechsels untersucht. Ziel war es, einen Unterschied herauszuarbeiten, der aufgrund der Wahl der untersuchten Gruppen aufzuzeigen vermag, ob eine Osteoporose mit einer Mikrozirkulationsstörung im Übergangsbereich von Periost zu Knochen assoziiert ist ohne eine direkte Kausalität zwischen beidem nachzuweisen. Hierzu sollte zunächst eine mögliche Korrelation zwischen relevanten laborchemischen Werten sowie erfassten Vitalparametern und den gemessenen Daten mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie in Anlehnung an das Hagen-Poiseuillesche Gesetz dargestellt werden. Im Rahmen dieser Auswertungen sollte anschließend überprüft werden, ob Unterschiede bezüglich der erfassten Durchblutungswerte sowie deren Fouriertransformierten und dem dazugehörigen Integral in den einzelnen untersuchten Gruppen bestehen.

Im Vordergrund der einzelnen Untersuchungen stand neben der Nichtinvasivität die Frage nach einer einfachen sowie im klinischen Alltag jederzeit reproduzierbaren Versuchsdurchführung.

3 Probanden, Patienten, Material und Methoden

3.1 Probanden

Zur Planung des Versuchsaufbaus sowie der -durchführung wurden an 11 Probanden im Alter von 21 bis 84 Jahren Probemessungen durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren. Von den 10 Probanden waren 6 weiblichen und 5 männlichen Geschlechts. Im Vordergrund dieser Messungen stand die Frage nach einer einfach reproduzierbaren und sicher durchführbaren sowie nicht invasiven Untersuchung. Hierzu wurden an verschiedenen Stellen, an denen Knochen dicht unter der Körperoberfläche liegt, Probemessungen durchgeführt. Hier stellte sich der distale Radius als für o.g. Fragestellungen geeigneter Ort heraus, da er zum einen die oben aufgeführten Messbedingungen erfüllt und zum anderen eine Prädilektionsstelle für eine Osteoporose darstellt.

3.2 Patienten

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden 110 Patienten im Alter von 39 bis 87 Jahren mit schon bestehender Osteoporose bzw. mit Verdacht auf Osteoporose untersucht, die zur weiteren diagnostischen Abklärung von niedergelassenen Ärzten in die Medizinische Klinik III der Justus-Liebig-Universität Giessen überwiesen wurden. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren. Von den 110 Patienten waren 93 weiblichen und 17 männlichen Geschlechts. Die durchgeführten Untersuchungen fanden zwischen Dezember 2001 und Mai 2003 in ambulanter Behandlung statt. Ein Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung wurde nach einer Aufklärung von allen Teilnehmern eingeholt. Nach Anamnese und klinischer Untersuchung, zu der auch die Erfassung der Blutdruckwerte nach Riva Rocci am Gebrauchssarm zählte, Anfertigung einer DXA-Messung, einer Röntgenübersichtsaufnahme sowie Erfassung der Blutflusswerte mittels Laser-Doppler-Flowmetrie, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Zusätzlich wurden laborchemische Parameter bestimmt, die einen Einfluss auf die Erfassung der Durchblutungswerte haben könnten. Eine Liste der entnommenen Laborparameter sowie der verwendeten Testverfahren ist im Anhang aufgeführt. Patienten mit Nachweis einer manifesten Osteoporose wurden der ersten Gruppe zugeordnet, welche in den weiter unten aufgeführten Grafiken rot gekennzeichnet ist. Patienten mit Zeichen der Kalksalzminderung in der DXA-

Messung, die mit einer Osteopenie vereinbar waren, wurden der zweiten Gruppe zugeordnet, welche in den entsprechenden Grafiken gelb gekennzeichnet ist. Als dritte Gruppe schließlich wurde als Vergleichskollektiv der Teil der Patienten, welcher keine Erkrankungen des Knochenstoffwechsels aufwies, herangezogen. Die Einteilung erfolgte in erster Linie nach klinischen sowie nach radiologischen Kriterien, wobei zusätzlich die Osteodensitometrie als Entscheidungskriterium miteinbezogen wurde. Diese Gruppe ist in den unten stehenden Grafiken grün gekennzeichnet.

3.2.1 Einteilung der Patienten

Patienten mit Nachweis einer manifesten Osteoporose mussten neben dem klinischen Beschwerdebild eine deutliche Kalksalzminderung in der Röntgenübersichtsaufnahme der Lendenwirbelsäule aufzeigen und in der Knochendichtemessung (Dual Energy X-ray absorptiometry) einen T-Score $< -2,5$ aufweisen. Dieser ist definiert als der Unterschied der Knochendichte eines Patienten von der Knochendichte eines jungen gesunden Probanden gleichen Geschlechts in Standardabweichungen. 42 von den 110 untersuchten Patienten wiesen nativradiologisch eine oder mehrere Sinterungen der Wirbelkörper auf. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 38 Frauen im Alter von 47 bis 87 Jahren mit einem mittleren Alter von 73 Jahren und 9 Männer im Alter von 48 bis 81 Jahren mit einem mittleren Alter von 63 Jahren untersucht. Die Patienten mit Zeichen der Kalksalzminderung in der DXA-Messung (T-Score $-1,0$ bis $-2,5$) wurden der Gruppe der osteopenischen Patienten zugeordnet. Insgesamt wurden hier 16 Frauen im Alter von 55 bis 83 Jahren mit einem mittleren Alter von 69 Jahren und 5 Männer im Alter von 46 bis 66 Jahren mit einem mittleren Alter von 58 Jahren untersucht.

Als Kontrollgruppe diente der Teil der einbestellten Patienten, welcher keine Erkrankungen des Knochenstoffwechsels aufwies. Insgesamt wurden hier 39 Frauen im Alter von 39 bis 79 Jahren mit einem mittleren Alter von 57 Jahren und 3 Männer im Alter von 40 bis 68 Jahren mit einem mittleren Alter von 54 Jahren untersucht.

3.3 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für das oben beschriebene Patienten- und Vergleichskollektiv galten Erkrankungen, die zu starken artherosklerotischen sowie entzündlichen Veränderungen der Gefäße führen, einschließlich ausgeprägter Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, trophische Hautschäden über dem Messort, die Einnahme vasoaktiver Medikamente vor der Untersuchung, eine ausgeprägte

Adipositas sowie ein Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten/d. Weiterhin wurden Patienten mit Erkrankungen, die den Knochenstoffwechsel zusätzlich beeinflussen, wie chronischer Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen, Malabsorption bzw. Maldigestion sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einem Kreatinin im Serum ≥ 2.0 mg/dl, von der Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso wurden alle Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen, die an einer schweren koronaren Herzerkrankung oder einer Herzinsuffizienz ab dem Stadium NYHA III litten (Baldini V 2005). Eine nicht eingestellte Hyper- oder Hypotonie musste sowohl im Patienten- als auch im Normalkollektiv ausgeschlossen werden. Eine kontinuierliche Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, wie Calcitonin, Fluoride, Bisphosphonate, Östrogene sowie Glukokortikoide oberhalb der Cushing-Schwellendosis (>7 mg Prednisolon-äquivalent/d), führten zum Ausschluss aus dem Vergleichskollektiv.

3.4 Laser-Doppler-Flowmetrie

Zur Erfassung der Mikrozirkulation im Übergangsbereich von Periost und Knochen wurde die Laser-Doppler-Flowmetrie verwendet, wobei das Prinzip auf der Registrierung von Bewegungen korpuskulärer Bestandteile beruht. Hierbei macht man sich den Dopplereffekt zunutze, welcher die Frequenzänderung beschreibt, die ein sich relativ zur Laser-Doppler-Sonde bewegendes Teilchen erfährt. Dieser Effekt beruht auf Beobachtungen, welche zuerst von Johann Christian Doppler 1843 an der königlichen Akademie zu Prag veröffentlicht wurden. Er beschrieb als erster das Phänomen bei der Frequenzverschiebung von emittiertem Sternenlicht und postulierte daraus eine Beziehung zwischen dem erfassten Frequenzshift und der relativen Bewegung, in welcher Stern und Beobachter zueinander stehen (Doppler JC 1843). Weitere Analysen des Doppler-Effektes wurden durch die Entwicklung eines Lasers durch Maiman möglich (Maiman TH 1960). Riva et al. waren schließlich mitunter die ersten Untersucher, welche diese Methode zur Erfassung der Mikrozirkulation in der Retina von Kaninchen einsetzten (Riva C 1972). Die Einführung und Weiterentwicklung der Laser-Doppler-Sonden ermöglichten über eine Reduzierung der Invasivität und somit auch der traumatischen Folgen eine immer differenziertere Messung der Mikrozirkulation. Oeberg et al. sowie Salerud und Shepherd benutzten die Methode um die Hautdurchblutung sowie die nasale und intestinale mucosale Durchblutung zu erfassen (Oeberg PA et al. 1984, Salerud EG 1992, Shepherd AD 1990). Swionowski war einer der ersten, welcher die Methode

zur Messung der Mikrozirkulation bei chronisch entzündlichen Veränderungen sowie avitalem Knochengewebe benutzte (Swiontkowski MF 1988, 1989, 1992). Aufgrund der Untersuchungsmethode und der unklaren anatomischen Verhältnisse der Mikrozirkulation in den jeweiligen Geweben können keine absoluten Werte der Durchblutung erfasst werden, sondern im wesentlichen nur funktionelle Veränderungen. Hier lassen sich jedoch gute Korrelationen mit Durchblutungsänderungen, die durch die Mikrosphären-Technik erfasst werden können, wie unter anderem Ferrell et al. zeigen konnten, herstellen (Ferrell WR 1990).

3.4.1 Frequenzänderung in Abhängigkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit

Für den Fall, dass die Laser-Doppler-Sonde und die zu messenden korpuskulären Bestandteile beide in Ruhe sind, entsprechen empfangene Frequenz f_B und Wellenlänge λ_B der entsendeten Frequenz f_Q sowie der Wellenlänge λ_Q . Bewegt sich nun beispielsweise ein Erythrozyt mit der Geschwindigkeit v_B der Sonde entgegen oder entfernt sich von ihr, so ist die Geschwindigkeit c der Wellenfronten relativ zur Sonde auf $c_B = c + v_B$ erhöht bzw. auf $c_B = c - v_B$ erniedrigt

Die Sonde nimmt somit folgende Frequenz f_B war:
$$f_B = \frac{c_B}{\lambda_Q} = f_Q \cdot \left[1 \pm \frac{v_B}{c}\right]$$

Bei der Bewegung in Richtung der Sonde kommt es folglich zu einer Frequenzerhöhung, während es bei der Bewegung von der Sonde weg zu einer Verringerung der Frequenz kommt. Die Ausgangssituation bei den Messungen spiegelt den Fall sich bewegender Teilchen und einer auf der Haut fixierten Sonde wieder. Hier breiten sich die Wellenfronten also nicht mehr konzentrisch aus, d.h. die Wellenlänge λ ist nicht mehr konstant. In Bewegung auf die Sonde sind die Wellen zusammengedrückt, während sie entgegen der Bewegungsrichtung auseinander gezogen sind. Während der Zeit T_Q legt die Quelle, welche sich mit der Geschwindigkeit v_Q bewegt, die Strecke s der Länge $v_Q \cdot T_Q$ zurück. Die Signale treffen folglich früher oder später bei der Sonde ein und zwar gemäß der

Verzögerung $\Delta T_Q = \frac{v_Q \cdot T_Q}{c}$, wobei c die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle ist.

Mit der Sonde nimmt man somit folgende Frequenz f_B war: $f_B = f_Q \cdot \frac{1}{1 \pm \frac{v_Q}{c}}$.

Boggett, Blond und Rolfe zeigten in ihrer Arbeit, (Boggett D et al. 1985) das Infrarotlicht, das von korpuskulären Bestandteilen, welche sich mit einer Geschwindigkeit von 1mm s^{-1} von der Lichtquelle fortbewegen, einen Abfall der Frequenz von ca. 4kHz bewirken.

3.4.2 Bestimmung der Frequenzänderung mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie

Über die Frequenz f_B , die man messen und mit der bekannten Frequenz f_Q vergleichen kann, ist man nun in der Lage, die Geschwindigkeit der korpuskulären Bestandteile zu berechnen. Der optische Doppler-Shift ist zum einen proportional der Geschwindigkeit des sich bewegenden Objektes, zum anderen aber auch vom Beobachtungswinkel abhängig, da man unter idealisierten Bedingungen nur die Geschwindigkeitskomponente entlang der Beobachtungsbahn erfassen kann.

Infolge der Bewegung korpuskulärer Bestandteile des Blutes in den Gefäßen erfährt Licht, welches eben von diesen Bestandteilen reflektiert oder zerstreut wird, eine Frequenzverschiebung. Eine direkte Ausnutzung des Doppler-

Effektes ist schwierig, weil die Frequenzverschiebung gegenüber der Lichtfrequenz selbst für hohe Teilchengeschwindigkeiten sehr klein ist (das Verhältnis von Doppler zur Lichtfrequenz liegt in einer Größenordnung von 10^{-7}). Die Laser-Doppler-Fluxmetrie stellt für die Aufgabenstellung nun folgende indirekte Messmethode zur Bestimmung der Frequenzänderung zur Verfügung: Ein Knochengefäß wird mit kohärentem Licht bestrahlt, welches von sich bewegenden Teilchen zerstreut oder reflektiert wird. Wie oben beschrieben erfährt es hierdurch eine Frequenzverschiebung, während Licht, welches vom umgebenden Gewebe reflektiert wird, seine Originalfrequenz beibehält. Die beiden Lichtkomponenten mit den sehr geringen unterschiedlichen Frequenzen können nun auch interferieren und zu einer Oszillation der gemessenen Lichtintensität führen. Die Frequenz dieser Oszillationsamplituden entspricht nun dem Doppler-Shift. Man ist also in der Lage den Doppler-Shift der Laserlichtfrequenz als Amplitudenstärke der interferierten Wellen zu begreifen und so messbar zu machen. Als Folge hiervon ist der Doppler-Shift als „Intensitäts-Oszillation“ mit typischer Frequenz in einem messbaren Bereich (z.B. kHz) darstellbar (Treo EF 2005). Steht nun die Beobachtungsbahn senkrecht zur Richtung des Blutflusses, wird der Frequenzshift wegen der Abhängigkeit von diesem Winkel sehr klein, wobei aber bedacht werden muss, dass der Lichtstrahl



zufällig zerstreut wird und somit seine Richtung ändert, bevor er auf das Blutkörperchen trifft. Theoretisch sinkt die Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten Frequenzshift mit zunehmender Zerstreuung des Laserlichts mit exponentieller Geschwindigkeit. Dennoch bleibt der messbare durchschnittliche Doppler-Shift proportional zur Geschwindigkeit der korpuskulären Bestandteile und dieser ist, setzt man eine gleichmäßige Zerstreuung des Laserlichtes voraus, unabhängig von der Beobachtungsrichtung. In der durchgeführten Studie wird monochromatisches Licht der Wellenlänge 780 nm über einen Zeitraum von zwei Minuten von einer kleinen über dem distalen Radius fixierten Sonde in das Gewebe gestrahlt. Hier erfährt es gemäß dem oben geschilderten Prinzip des optischen Doppler-Effektes eine Frequenzverschiebung bei der Streuung an bewegten festen Bestandteilen des Blutes. Um einen Nullpunkt zu definieren, setzt man das von einer unbewegten weißen Fläche abgeleitete Signal auf Null. Über diesen Nullpunkt lassen sich dann die gemessenen Werte vergleichen. Aufgrund der unbekanntem Richtung der Photonen und der diffusen Zerstreuung des Lichtes kann man trotz eines nicht vorhandenen Flusses im Gewebe ein von Null verschiedenes Signal abgreifen, (Zhong J 1998). Auch die Brownsche Bewegung einzelner Partikel, eine zufällige Diffusion bzw. Bewegung der Teilchen in einer Nicht-Fluss-Situation, verursacht aufgrund der Eigenschaft der Laser-Doppler-Methode eine Messung von relativen Durchblutungswerten. Aus der Anzahl der bewegten Teilchen sowie deren Geschwindigkeit lässt sich das sogenannte Flowsignal errechnen, welches wiederum proportional zum mikrovaskulärem Fluss ist. Die Eindringtiefe der Photonen hängt zum einen von der Sondengeometrie zum anderen von dem zu untersuchenden Gewebe ab. Eine exakte Beschreibung dieser Einflussfaktoren und ihrer Auswirkungen ist ohne idealisierte Bedingungen nicht möglich, so dass wir bei den Untersuchungen die Herstellerangabe der Firma von ca. 5 mm als Eindringtiefe zugrunde gelegt wurde (Deep Measurement Probe, Periflux Systems, Perimed).

3.5 Laser-Doppler-Flowmeter Periflux 5001

Für die Messungen der Mikrozirkulation des Knochens wurde das Laser-Doppler-Flowmeter PeriFlux 5001 der Firma Perimed, Stockholm, Schweden angewendet. Die PeriFlux-Systemeinheit kann mit bis zu vier Funktionseinheiten verschiedenen Typs ausgerüstet werden, wobei für die Untersuchungen der Laser-Doppler-Perfusion-Monitor (PF5010 LDPM Unit) verwendet wurde. Hiermit sind sowohl invasive als auch nicht invasive Echtzeit-Messungen der Mikrozirkulation praktisch

jeden Gewebetyps möglich. Das Laser-Doppler-Flowmeter PeriFlux 5001 benutzt als Lichtquelle eine Laserdiode mit einer Wellenlänge von 780nm, also infrarotes, monochromatisches kohärentes Licht, welches keine weitere Strahlung enthält. Die maximale Leistung bei Austritt aus der Sondenspitze beträgt nur 1mW. Die Leistungsstärke liegt also in einem Bereich, der für Probanden vollkommen ungefährlich ist. Über ein Glasfaserkabel wird der Laserstrahl an den Messort geführt, wobei der metallumhüllte Sondenhalter mit der Austrittsöffnung für den Laserstrahl mit Hilfe einer speziellen Halterung über dem distalen Radius fixiert wird. Das reflektierte Licht wird schließlich über das gleiche Glasfaserkabel einem Photodetektor zugeführt und über eine Verstärkung in ein elektrisches Signal umgewandelt. Der Bereich des analogen Ausgangssignals variiert zwischen –10 und 10 Volt, wobei 1 Perfusion Unit [PU] 10 mV entspricht. Eine digitale Aufzeichnung der Messwerte ist über ein eingebautes Interface und dem Programm PeriSoft möglich.

3.6 Versuchsdurchführung

Der Aufbau des Messplatzes erfolgte unter dem Aspekt einer einfach reproduzierbaren und sicher durchführbaren sowie nicht invasiven Untersuchung. Weiterhin wurde Wert auf Validität der Messmethode gelegt, d.h. die Messung der Mikrozirkulation im Übergangsbereich von Periost zu Knochen sollte möglichst gezielt erfasst werden, ohne eine übermäßige Beeinflussung durch die Hautdurchblutung zu erfahren. Bevor die Untersuchungen an Patienten begannen, wurden zur Planung des Versuchsaufbaus sowie der Versuchsdurchführung Messungen an elf Probanden durchgeführt. Zur Messung der relativen Durchblutung wurde die Laser-Doppler-Sonde an der Dorsalseite des distalen Radius fixiert. Für diesen Messort sprechen zum einen seine leichte Zugänglichkeit und zum anderen die Nähe des Knochens zur Körperoberfläche, wobei der distale Radius eine Prädilektionsstelle für die Manifestation einer Osteoporose ist. Die Messungen bei den Patienten fanden alle an der Seite des Gebrauchsarms statt, da die Durchblutung an beiden Armen in der Regel ein wenig variiert. Außerdem wurden die oberflächlichen Gewebsschichten komprimiert, um den Einfluss der Hautdurchblutung einzuschränken. Weiterhin wurde darauf geachtet, die Sonde nicht direkt über einer Vene zu applizieren. Das Glasfaserkabel der Sonde wurde am Unterarm fixiert und so gegen ein Verrutschen gesichert. Alle Messungen wurden zu der gleichen Tageszeit bei einer Raumtemperatur von 22 – 24 °C von derselben Person durchgeführt, um möglichen Einflüssen durch verschiedene Untersucher oder externen Einflüssen vorzubeugen. Der Ablauf der Untersuchung setzte sich aus zwei Teilen zusammen. Die Patienten mussten sich vor der Messung über einen Zeitraum von ca. zehn Minuten in liegender Position akklimatisieren; erst danach erfolgte die eigentliche Blutflussmessung über zwei Minuten. Außerdem wurden Blutdruck nach Riva Rocci und die Herzfrequenz über eine Minute vor jeder Messung protokolliert. Während der Messung wurden die Patienten angewiesen, sich nicht zu bewegen oder zu sprechen sowie vertieftes Ein- und Ausatmen zu vermeiden, um Artefakte bei

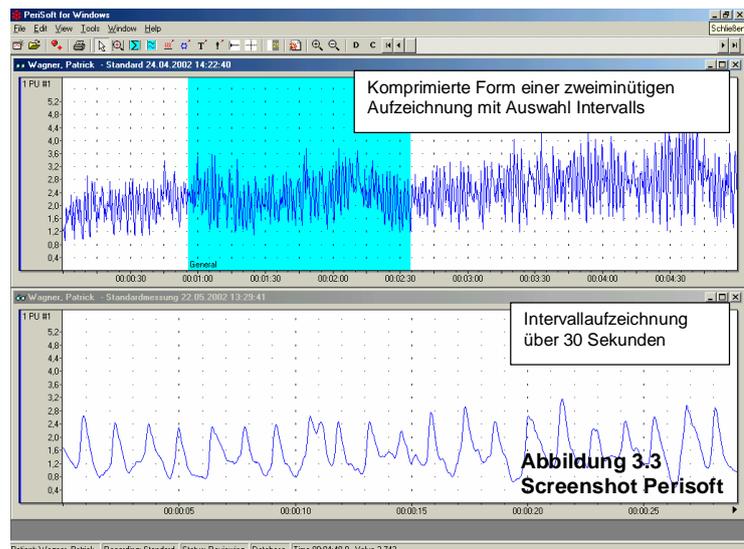


der Messung der Ruhedurchblutung zu vermeiden. Die Messungen fanden somit alle unter Ruhebedingungen statt.

3.6.1 Versuchsmonitoring mit Perisoft

Die variablen Spannungseinheiten in Volt, in die das Lasersignal umgerechnet wird, konnten als relative Durchblutungseinheiten digital mit Hilfe des Programms Perisoft ausgegeben werden. Für eine

zweiminütige Messung, wie sie bei allen Probanden und Patienten durchgeführt wurde, registrierte das Laser-Doppler-Gerät ca. 3800 Einzelwerte. Das heißt bei einer Zeitkonstante von etwa 0.03 Sekunden sind bei Messreihen von einer Stunde ca. 114000 Messpunkte einer Kurve



möglich. Die relativ hohe Messdatendichte hat zur Folge, dass man die gemessenen Werte nicht einzeln durchgehen und vergleichen kann. Mit Hilfe des Programms Perisoft lassen sich diese Daten jedoch graphisch darstellen, wobei Maßstabsänderungen sowie die Darstellung von Ausschnitten sowohl für die Durchblutungsgröße als auch für die Zeit möglich sind. So ist man zum einen in der Lage, Veränderungen im Gesamtverlauf zu dokumentieren, zum anderen Ausschnitte der Messkurve mit charakteristischen Amplitudenschwankungen genauer darzustellen. Zusätzlich kann das Programm die Messdaten hinsichtlich ihrer Extrem- und Mittelwerte sowie ihres Powerspektrums mittels Fouriertransformation näher analysieren und die Ergebnisse als „Analysis-Report“ zusammengefasst ausgeben (Perisoft for Windows, Version 1.19.2). Eine Exportfunktion der erfassten Wertetabellen ermöglicht eine weitere programmunabhängige Bearbeitung der Daten, die mit dem Programm SigView, Signal Analysis Applikation Software, erfolgte.

3.6.2 SIGVIEW

Das Programm SIGVIEW, mit dem eine weitere Analyse der Rohdaten erfolgte, gibt dem Untersucher die Möglichkeit der Auswertung der digitalen Messwerte nach

unterschiedlichen Kriterien, wie frequenzabhängigen Vasomotionsmustern, Vasomotionsamplituden und intervallbezogener Summenfunktionen der relativen Durchblutungseinheiten. Über diese eingebauten Summenfunktionen wird im weiteren Verlauf die Berechnung des Integrals der Fouriertransformierten ermöglicht. Weiterhin ist sowohl eine deskriptive statistische Auswertung als auch eine dreidimensionale Darstellung der Fouriertransformierten mit zusätzlicher zeitlicher Auflösung über ein integriertes Softwarepaket möglich (SIGVIEW32 Version 1.71, Signal analysis application, Copyright © 1995-2003, Obradovic Goran).

3.7 Dual-Energy X-ray Absorptiometry

Als Verfahren zur Messung der Knochendichte wurde die Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA/DXA) verwendet. Über eine Röntgenröhre als Strahlenquelle, welche mit Photonenenergien von 38 KeV und 70 KeV arbeitet, sind relativ kleine Dichteänderungen messbar. Die beiden Photonenenergien werden von unterschiedlichen Geweben verschieden stark absorbiert oder geschwächt, so dass über einen im Computer integrierten Algorithmus Weichteilüberlagerungen mathematisch herausgerechnet werden können und somit die Knochensubstanz (kortikal und trabekulär) selektiv berechnet werden kann. Im einzelnen wurden folgende Größen gemessen: Die Fläche angegeben in cm^2 ; der Knochenmineralgehalt (BMC, bone mineral content), angegeben in Gramm; die Knochenmineraldichte (BMD, bone mineral density), angegeben in g/cm^2 . Als zusätzliches Kriterium einer Einteilung in die verschiedenen Gruppen wurde der T-Score gewählt, welcher definiert ist als der Unterschied der Knochendichte (BMD) eines Patienten von der Knochendichte eines jungen gesunden Probanden gleichen Geschlechts in Standardabweichungen (SD). Hierbei ist ein T-Score von $>-1,0$ als normal zu werten, ein T-Score von -1 bis $-2,5$ entspricht dem osteodensitometrischen Bild einer Osteopenie und ein T-Score von $<-2,5$ entspricht dem Bild einer Osteoporose (Leitlinien Osteologie – Empfehlungen des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften DVO, AWMF-Leitlinien-Register).

3.8 Statistische Methoden

Eine funktionelle Abhängigkeit der gemessenen Parameter von den erfassten Vitaldaten sowie relevanten Laborparametern wurde mit Hilfe der Korrelation nach Pearson untersucht. Im Rahmen der statistischen Analyse wurde in Bezug auf

Unterschiede zwischen den Gruppen eine einfaktorielle Varianzanalyse mit multipltem Anschlussstest durchgeführt. Da der Stichprobenumfang der Gruppen nicht balanciert ist, wurde als Anschlussstest der Scheffé Test verwandt. Ein Vergleich oben genannter Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse bzw. Mehr-Stichproben-Test für mehrere Erwartungswerte, bei dem mittels Vergleich mehrerer Erwartungswerte geprüft wird, ob alle Stichproben einer gemeinsamen Grundgesamtheit angehören. Für alle drei untersuchten Gruppen wurde mit Hilfe der Varianzanalyse überprüft, ob Unterschiede in den betrachteten Parametern zu erkennen sind. Das Signifikanzniveau dieser Studie beträgt $p=0,01$ und wurde im Hinblick auf die durchgeführten multiplen Vergleiche nach Scheffé korrigiert. Die Prüfung auf Gleichheit mehrer Varianzen als Voraussetzung für die Anwendung der Varianzanalyse zum Vergleich von mehreren Mittelwerten erfolgte mit Hilfe des Bartlett-Tests, bei dem nach Ermittlung der empirischen Varianzen für alle Stichproben bei Vorliegen einer kleineren Prüfgröße als das Quantil Gleichheit der Varianzen erwartet werden kann. Mit Hilfe des X^2 -Anpassungstest wurde geprüft, ob die erhaltenen Daten der Perfusion-Units sowie die Fouriertansformierte und deren Integral aus einer Grundgesamtheit mit bekannter Wahrscheinlichkeitsfunktion $F_0(x)$ - in diesem Fall der Normalverteilung - stammen. Da es sich hierbei um kontinuierliche Merkmale handelt, wurde eine Einteilung der Stichprobe in zehn Klassen vorgenommen. Dann wurden die beobachteten absoluten Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen mit den Häufigkeiten, wie man sie gemäß der Eigenschaften der Grundgesamtheit erwarten würde, verglichen. Zur Prüfung auf Übereinstimmung von beobachteter (a_i) und erwarteter (e_i) Häufigkeit wird folgende Teststatistik

angewendet: $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i}$. Bei linksgipfligen Häufigkeitsverteilungen, wie sie bei

den Messungen vorkamen und die somit einer LogNormal-Verteilung entsprechen, kann durch die logarithmische Einteilung $z_i := A \lg(x_i + B) - C$, wobei A, B, C Konstanten, x_i Abszissenwerte und \lg der Logarithmus zur Basis 10 sind, eine derartige Kurve in eine symmetrische Dichtefunktion entsprechend der Normalverteilung überführt werden (Werner J 1984).

4 Ergebnisse

4.1 Probandendaten

Insgesamt wurden an 11 Probanden im Alter von 21 bis 84 Jahren Probemessungen durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren. Von den 10 Probanden waren 6 weiblichen und 5 männlichen Geschlechts. Im Vordergrund dieser Messungen stand die Frage nach einer einfach reproduzierbaren und sicher durchführbaren sowie nicht invasiven Untersuchung. Ein weiterer Schwerpunkt wurde auf die Erfassung der inter- und intraindividuellen Variabilität gelegt. Hierzu wurden im Bereich des distalen Radius an beiden Seiten jeweils zwei Messungen mit einer Dauer von zwei Minuten in Abständen von je fünf Minuten durchgeführt und miteinander verglichen. Eine Übersicht über die Vitaldaten und Durchblutungswerte des rechten und linken Radius der einzelnen Probanden gibt Tabelle 4.1:

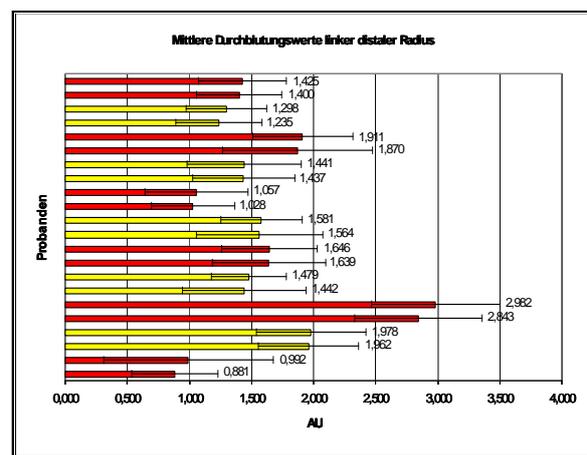
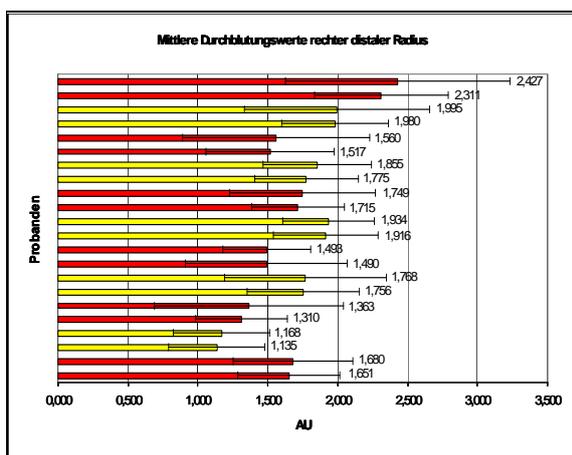
Prob	Geschl. [M/W]	Alter [Jahre]	PU rechts	PU links	Puls [min ⁻¹]	Blutdruck [mmHg]
1	W	79	1,651 ± 0,363 1,680 ± 0,426	0,881 ± 0,347 0,992 ± 0,685	72	145/85
2	W	53	1,135 ± 0,344 1,168 ± 0,343	1,962 ± 0,404 1,978 ± 0,441	84	135/70
3	M	57	1,310 ± 0,329 1,363 ± 0,675	2,843 ± 0,512 2,982 ± 0,517	65	110/70
4	M	60	1,756 ± 0,401 1,768 ± 0,580	1,442 ± 0,501 1,479 ± 0,303	68	125/80
5	M	28	1,490 ± 0,579 1,493 ± 0,316	1,639 ± 0,457 1,646 ± 0,386	54	130/80
6	W	84	1,916 ± 0,375 1,934 ± 0,329	1,564 ± 0,508 1,581 ± 0,327	76	145/90
7	M	21	1,715 ± 0,330 1,749 ± 0,522	1,028 ± 0,336 1,057 ± 0,415	59	120/75
8	W	52	1,775 ± 0,372 1,855 ± 0,389	1,437 ± 0,413 1,441 ± 0,459	63	110/70
9	M	32	1,517 ± 0,457 1,560 ± 0,669	1,870 ± 0,603 1,911 ± 0,404	52	120/70
10	W	37	1,980 ± 0,383 1,995 ± 0,663	1,235 ± 0,347 1,298 ± 0,322	57	100/60
11	W	56	2,311 ± 0,478 2,427 ± 0,804	1,400 ± 0,342 1,425 ± 0,354	77	150/90

Tabelle 4.1
Übersicht Probandendaten

4.1.1 Intraindividuelle Variabilität der Perfusion-Units

Die Präzision – die Fähigkeit einer Messmethode, bei wiederholten Messungen nahezu gleiche Ergebnisse zu produzieren – wurde überprüft, indem jeweils an

rechter und linker Seite der Messort am distalen Radius aufgesucht wurde und eine Aufzeichnung der Perfusion Units über zwei Minuten erfolgte. Ein erheblicher Unterschied der Mittelwerte, nach fünf Minuten jeweils an gleicher Stelle sowohl des rechten als auch des linken distalen Radius gemessen, konnte nicht eruiert werden. Dies veranschaulichen folgende Abbildungen, wobei jeweils getrennt und abwechselnd farbig markiert die erfassten mittleren Durchblutungswerte der einzelnen Probanden aufgetragen sind. Anhand der folgenden Grafiken sieht man, dass die intraindividuelle Variabilität der erfassten Fluxwerte an gleicher Stelle bei einer nach fünf Minuten wiederholten Messung unter gleichen Bedingungen vernachlässigbar klein ist. Die Genauigkeit zeigt an, wie weit ein gemessener Wert vom tatsächlichen Wert abweicht. Dieser Parameter konnte nicht überprüft werden, da Vergleichswerte fehlen und die ausgegebenen Werte relativen Einheiten entsprechen, die nur zueinander in Beziehung gesetzt werden können.

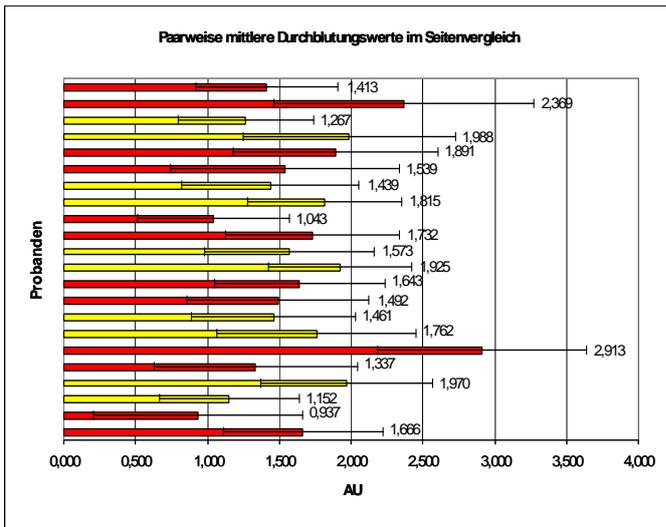


Grafiken 4.1 und 4.2
Mittlere Durchblutungswerte des rechten und linken Radius

4.1.2 Interindividuelle Variabilität der Perfusion Units

Im Vergleich hierzu konnten bezüglich der Messungen im Seitenvergleich Unterschiede in der relativen Durchblutung bis zu einem zweifachen des Mittelwertes verzeichnet werden. Im Seitenvergleich ließ sich somit eine höhere intraindividuelle Variabilität nachweisen wie Grafik 4.3 zeigt.

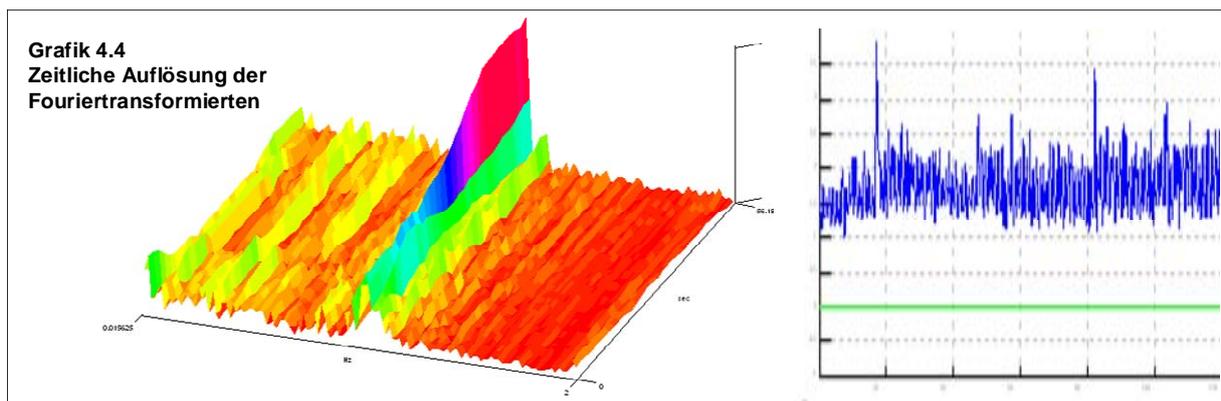
Weiterhin kann man der Grafik entnehmen, dass sich die interindividuelle Variabilität der Probanden untereinander bis zu einem dreifachen des Mittelwertes der Perfusion Units unterscheiden kann.



Grafik 4.3
Durchblutungswerte im Seitenvergleich

4.1.3 Auflösung der Fouriertransformierten über die Zeit

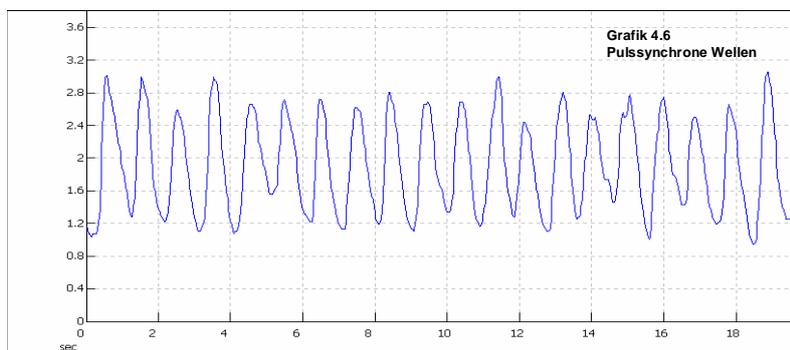
Weiterhin wurde die Aufzeichnung der Fouriertransformierten über die Zeit als ein Maß für Aufzeichnungsschwankungen während eines Messvorgangs für alle 22 Messungen auf Veränderungen überprüft. Die Frequenzen ließen sich nur als Trend darstellen, da neben sinoidalen auch aperiodische Wellen auftraten. Während der Messungen waren nur bei einem Teil der Probanden periodische Schwankungen der Mikrozirkulation erkennbar, die aber nie über den gesamten Zeitraum anhielten. Im Regelfall herrschten asynchrone Fluktuationen des Laser-Doppler-Signals vor. Phasen der geregelten Vasomotion zeigten Zyklen von 8-10 pro Minute. Auch die Vasomotionsamplitude war uneinheitlich. Probanden, welche während der zweiminütigen Messung Schmerzen aufgrund der oberflächlichen Kompression durch die Sonde verspürten, zeigten im Verlauf eine Zunahme der Vasomotionsamplitude insbesondere im Bereich der Herzfrequenz, wie Grafik 4.4 anhand der Aufzeichnung der Perfusion Units und der zugehörigen Fouriertransformation über die Zeit verdeutlichen:



Frequenz:		Amplitude:		Integral:	Mittelwert:
Von	Bis	Min	Max		
0	0.4	0.00032513996	0.065262862	13.370499	0.017827332
0.4	0.8	0.00068444625	0.039330032	11.628467	0.014908291
0.8	1.2	0.00051070441	0.17659572	22.106507	0.029475343
1.2	1.6	0.00019134325	0.026512036	6.608994	0.0084730692
1.6	2	0.00041399707	0.018449774	4.4340059	0.005684623

4.2 Fluxmotionsmuster

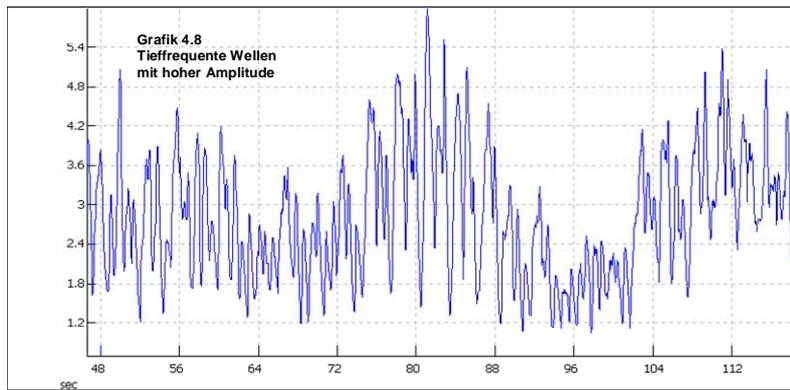
4.2.1 Pulssynchrone Wellen



In wenigen Fällen konnten pulssynchrone Wellen nachgewiesen werden. Man erkennt sich regelmäßig wiederholende Elongationen, wobei die Vasomotionsamplitude hier im Mittel zwischen 1,2 und 1,5 Perfusion Units beträgt. In der Auflösung der Fouriertransformierten über die Zeit konnte man sehen, dass bei pulssynchronen Wellen sowohl der Frequenzbereich des erfassten Signals als auch die Amplitude relativ konstant blieben.

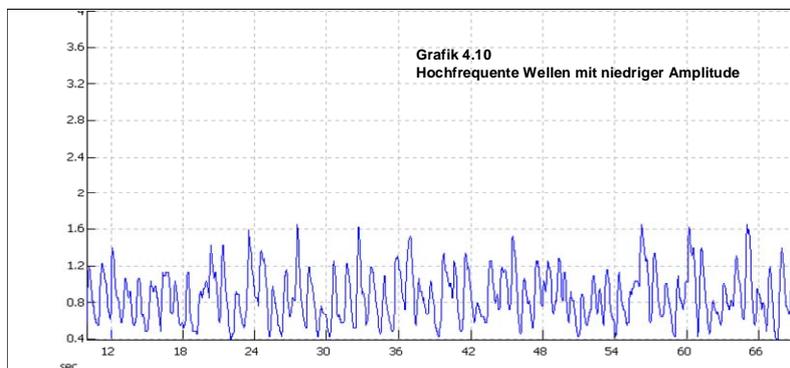
4.2.2 Tieffrequente Wellen mit hoher Amplitude

Man erkennt in unten aufgeführter Grafik eine sinusförmige Schwingung mit überlagerten interferierenden Elongationen, die über das aufgezeichnete Zeitintervall von zwei Minuten eine Frequenz von 1,5 Schwingungen pro Minute aufweisen. Die Vasomotionsamplitude beträgt hier im Mittel 3,0 bis 3,5 Perfusion Units, der Frequenzbereich liegt bei $0.5-10 \text{ min}^{-1}$.



In der Auflösung der Fouriertransformierten über die Zeit konnte man bei der Aufzeichnung tieffrequenter Wellen mit hoher Amplitude keine systematischen Veränderungen im Frequenzbereich von 0 – 0,5Hz erkennen.

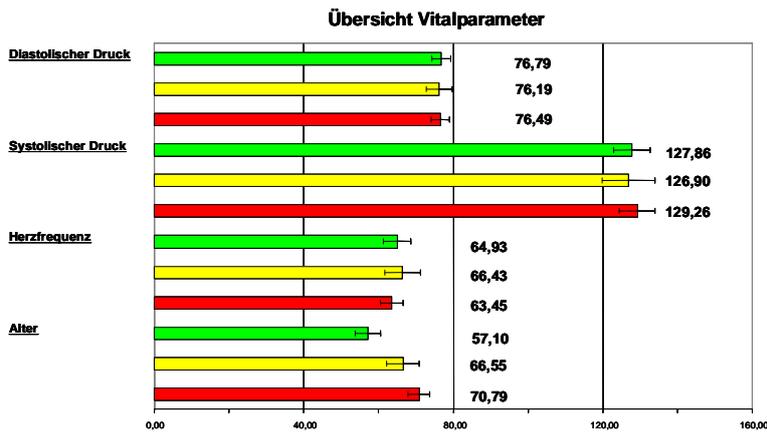
4.2.3 Hochfrequente Wellen mit niedriger Amplitude



Hier ein Beispiel für das am häufigsten aufgezeichnete Muster, welches sich im hochfrequenten Bereich von 10-30 min^{-1} bewegt. Die Vasomotionsamplitude beträgt hier im Mittel 0,6 bis 0,8 Perfusion Units, der Frequenzbereich liegt hier zwischen 10 min^{-1} und 30 min^{-1} . In der Auflösung der Fouriertransformierten über die Zeit konnte man bei den hochfrequenten Wellen mit niedriger Amplitude ebenso wie bei den tieffrequenten Wellen mit hoher Amplitude keine systematische Veränderung feststellen.

4.3 Patientendaten

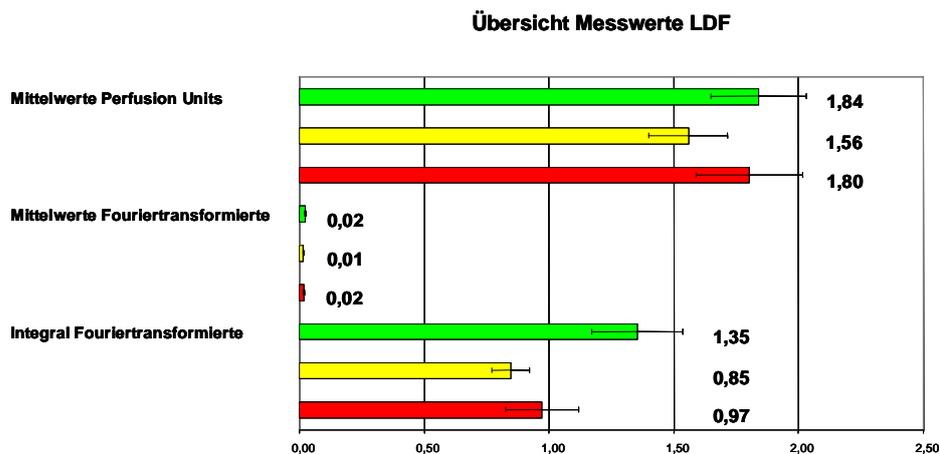
Eine Übersicht über die erfassten Vitalparameter, Fluxwerte sowie der Laborwerte der einzelnen Patientengruppen geben die folgenden Abbildungen wieder. Die Balken sind entsprechend der Zuordnung zu einer der drei Gruppen farblich gekennzeichnet, wobei Gesunde mit grün, Osteopeniepatienten mit gelb und Osteoporosepatienten mit rot markiert wurden.



Grafik 4.12
Übersicht über die Vitalparameter
der untersuchten Gruppen

Wie man der Grafik 4.12. entnehmen kann, konnten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Vitalparameter eruiert werden, außer dass das Alter der Osteoporosepatienten erwartungsgemäß höher liegt.

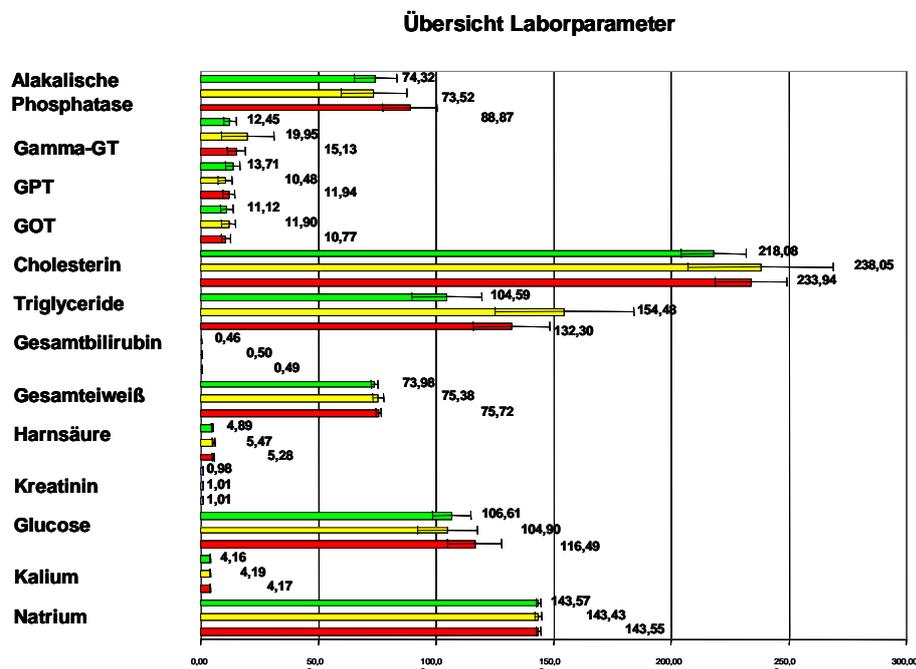
Die folgende Übersicht stellt die erfassten Mittelwerte der Perfusion Units sowie die daraus zu berechnenden Fouriertransformierten und deren Integrale dar:



Grafik 4.13
Übersicht über die Messwerte

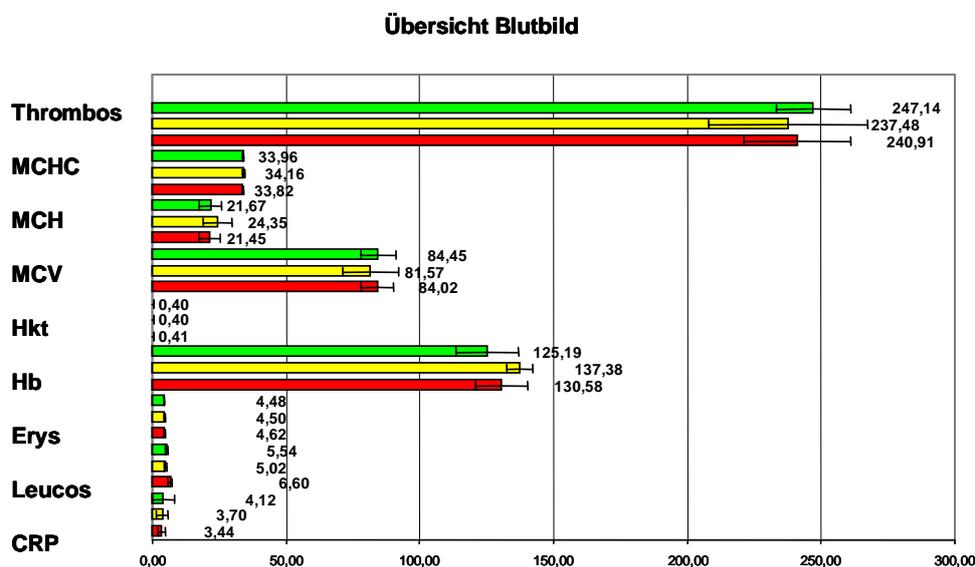
Im Vergleich der LDF-Messungen fällt in Grafik 4.13 ein höherer Integralwert der Fouriertransformierten für die Gruppe der Gesunden im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen auf, sowie ein leicht erniedrigter Wert der Perfusion Units in der Gruppe der osteopenischen Patienten.

Die folgende Übersicht stellt die im Rahmen der ambulanten Screeninguntersuchung abgenommenen Laborparameter zusammen:



Grafik 4.14
Übersicht über die Laborparameter

Hier und im Vergleich der einzelnen Blutbildkomponenten (siehe Grafik 4.15) zeigten sich im direkten Vergleich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen.



Grafik 4.15
Übersicht über die Parameter des Blutbildes

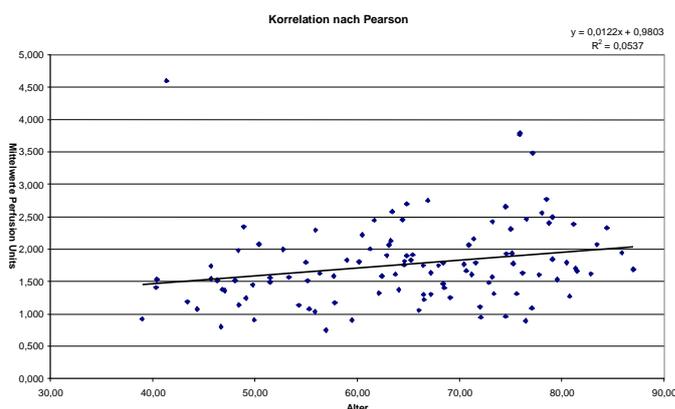
4.3.1 Deskriptive Statistik der einzelnen Gruppen

Bei der Gruppe der Patienten mit Nachweis einer manifesten Osteoporose wurde neben der Erfassung der Perfusion Units vor jeder Untersuchung sowohl die

Herzfrequenz über eine Minute als auch der Blutdruck nach Riva Rocci bestimmt. Die Patienten aus dieser Gruppe mussten neben dem klinischen Beschwerdebild eine deutliche Kalksalzminderung in der Röntgenaufnahme aufzeigen und in der Knochendichtemessung (Dual Energy X-ray absorptiometry) einen T-Score $<-2,5$ aufweisen. 42 von den 110 untersuchten Patienten wiesen nativradiologisch eine oder mehrere Sinterungen der Wirbelkörper auf. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 38 Frauen im Alter von 47 bis 87 Jahren mit einem mittleren Alter von 73 Jahren und 9 Männer im Alter von 48 bis 81 Jahren mit einem mittleren Alter von 63 Jahren untersucht. Eine Übersicht über diese Gruppe liefert Tabelle 4.2 im Anhang. Bei der Gruppe der Patienten mit Zeichen der Kalksalzminderung in der DXA-Messung ohne radiologischen Nachweis einer Fraktur wurden oben genannte Parameter ebenso bestimmt und als Übersicht in Tabelle 4.3. im Anhang zusammengestellt. Tabelle 4.4 im Anhang enthält nun noch die Daten des Vergleichskollektivs, bestehend aus dem Teil der Patienten, welcher keine Erkrankungen des Knochenstoffwechsels aufwies.

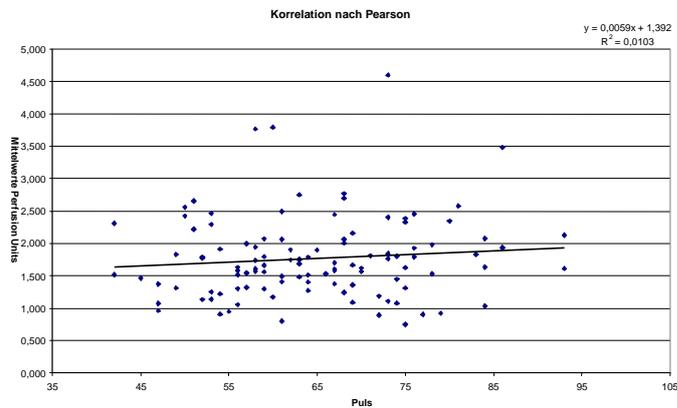
4.3.2 Abhängigkeit der Perfusion Units von den Vitalparametern

Eine funktionelle Abhängigkeit zwischen den erfassten Perfusion Units und des Alters der Patienten wurde mit Hilfe der Korrelation nach Pearson untersucht. Eine Beziehung zwischen den beiden Parametern konnte bei einem Regressionskoeffizienten von $R^2 = 0,0537$ nicht gefunden werden. Die Regressionsgerade berechnet sich hier wie folgt: $y = 0,0122x + 0,9803$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht, $p=0,014902$.

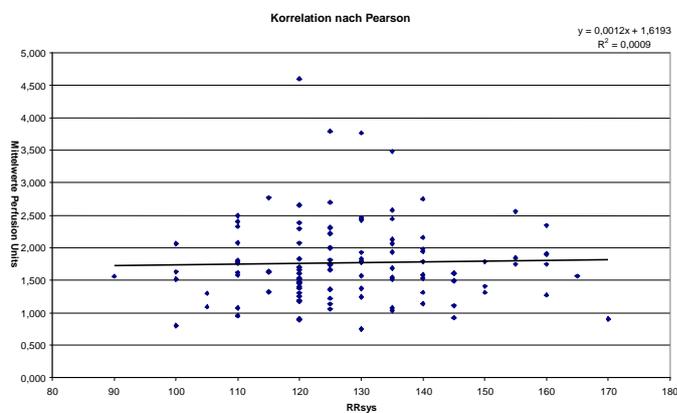


Auch bzgl. der Herzfrequenz als wesentlicher Faktor des Herzzeitvolumens und somit der Gesamtdurchblutung konnte bei einem Regressionskoeffizienten von $R^2=0,0103$ kein Zusammenhang eruiert werden. Die Regressionsgerade berechnet

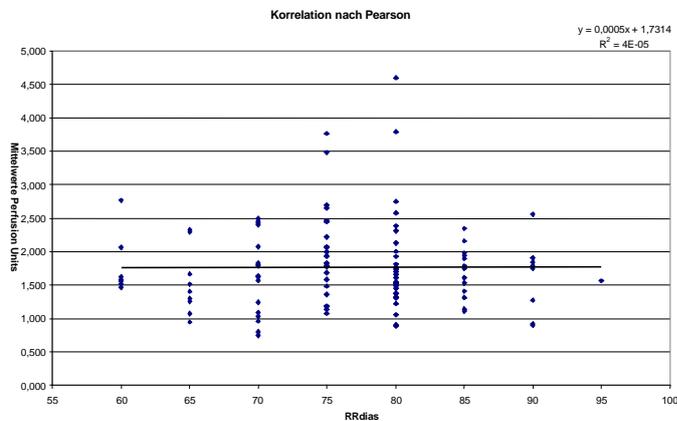
sich hier wie folgt: $y = 0,0059x + 1,392$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,291768$.



Auch die Druckdifferenz als wesentliches Maß für die Regulation der Volumenstromstärke, hier aufgegliedert in den systolischen und diastolischen Wert, konnte in keinen Zusammenhang mit den erfassten Mittelwerten der Perfusion Units gebracht werden. Der Korrelationskoeffizient errechnet sich bei Vergleich des systolischen Blutdrucks mit den Perfusion Units zu $R^2 = 0,0009$. Die Regressionsgerade berechnet sich hier wie folgt: $y = 0,0012x + 1,6193$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,759078$.



Der Korrelationskoeffizient errechnet sich bei Vergleich des diastolischen Blutdrucks mit den Perfusion Units zu $R^2 = 0,00005$. Die Regressionsgerade berechnet sich hier wie folgt: $y = 0,0005x + 1,7314$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,946012$.



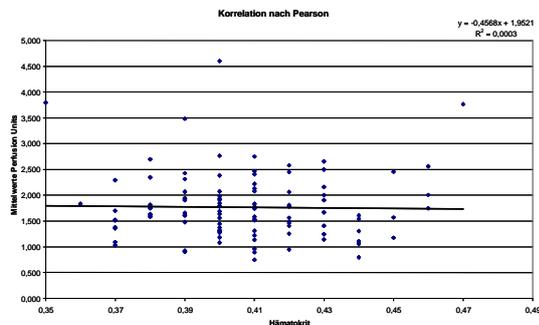
Eine mögliche Beziehung der erfassten LDF-Werte, die sich im direkten Vergleich der Vitalparameter mit den Perfusion Units nicht darstellen konnte und evtl. erst durch die Transformation der zeitlichen Auflösungen in ein Frequenz-Amplituden Spektrum sichtbar wird, wurde über eine mögliche Korrelation der Fouriertransformierten mit den Vitalparametern überprüft. Zusammenfassend ist hier festzustellen, dass die Überprüfung der einzelnen Parameter keine Korrelation ergaben. Im nachfolgenden sind noch mal die einzelnen Berechnungen aufgeführt:

Der Korrelationskoeffizient errechnet sich bei Vergleich des Alters sowie der Herzfrequenz mit dem Integral der Fouriertransformierten zu $R^2 = 0,0007$ bzw. $R^2 = 0,0016$. Die Regressionsgeraden berechnen sich hier wie folgt: $y = 0,0012x + 1,1694$ sowie $y = 0,002x + 0,9665$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,791107$, nicht signifikant sowie $p = 0,674110$.

Auch bezüglich der Druckdifferenz als wesentliches Maß für die Regulation der Volumenstromstärke konnte kein Zusammenhang mit den erfassten Integralen der Fouriertransformierten nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient errechnet sich bei Vergleich des systolischen sowie des diastolischen Blutdruckes mit dem Integral der Fouriertransformierten zu $R^2 = 0,022$ bzw. $R^2 = 0,0123$. Die Regressionsgeraden berechnen sich hier wie folgt: $y = 0,0061x + 1,7335$ sowie $y = 0,0088x + 1,6305$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,121808$ sowie $p = 0,248860$.

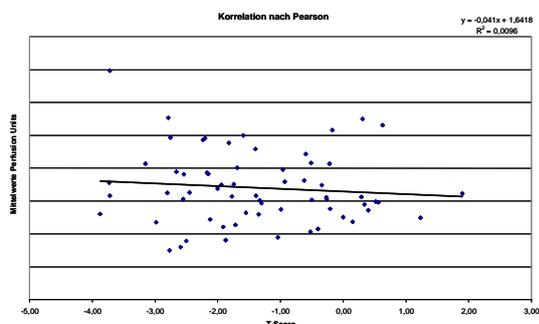
4.3.3 Abhängigkeit der Perfusion Units von laborchemischen Parametern

Da der Hämatokrit maßgeblich das Zähigkeitsverhalten beeinflusst, wurden die Daten auf eine mögliche Korrelation der mittleren Perfusion Units mit dem Hämatokrit untersucht. Der Korrelationskoeffizient errechnet sich bei Vergleich des Hämatokrits mit den Perfusion Units zu $R^2 = 0,00003$. Die Regressionsgerade berechnet sich hier wie folgt: $y = -0,4568x + 1,9521$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,862518$. Bei der anschließend durchgeführten Prüfung auf Abhängigkeit der Fouriertransformierten von den laborchemischen Parametern errechnet sich der Korrelationskoeffizient zu $R^2 = 0,00004$. Die Regressionsgerade berechnet sich hier wie folgt: $y = -0,4699x + 1,2837$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,831276$.



4.3.4 Abhängigkeit der Perfusion Units von der Knochendichte

Der Korrelationskoeffizient errechnet sich bei Vergleich des T-Scores mit den Perfusion Units zu $R^2 = 0,0096$. Die Regressionsgerade berechnet sich hier wie folgt: $y = -0,041x + 1,6418$. Eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern besteht somit nicht; $p = 0,441209$, das gleiche galt für die Prüfung mit der Fouriertransformierten.



4.3.5 Analyse der Perfusion Units in den untersuchten Gruppen

Aufgrund der linksgipfligen Verteilungsform des Histogramms der Perfusion Units wurde eine logarithmische Einteilung der x-Achse vorgenommen, um die Kurve in eine symmetrische Dichtefunktion entsprechend der Normalverteilung zu überführen. Die Entscheidungen, welche danach mit Hilfe der aufgeführten Testverfahren getroffen werden, gelten dann auch für die ursprünglichen Ausgangshypothesen. Der allgemeine Fall der bei linksgipfligen Verteilungsdichtefunktionen verwendeten Transformation der Form: $z_i = A \lg(x_i + B) - C$, wobei x_i die Meßwerte, z_i die transformierten Werte und A, B, C als Konstanten entsprechend der gewünschten transformierten Form frei wählbar sind, wurde für die nachfolgenden Betrachtungen der Analyse der Perfusion Units in den untersuchten Gruppen folgendermaßen transformiert: A:=1; B:=1; C:=0. Die nun erhaltenen Werte der Stichprobe vom Umfang n wurden anschließend mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. In der nachstehenden Tabelle wurden hierzu die klassierten Daten bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ getestet. Die standardisierten Klassengrenzen $tK(AVPU)$ ergaben sich aus den ursprünglichen Klassengrenzen $K(AVPU)$ mit Hilfe der Anwendung der standardisierten

Normalverteilung $N(\bar{x}, s^2)$, d.h. $tK(AVPU) = \frac{a_i - \bar{x}}{s}$, wobei \bar{x} den Mittelwert und s die

Standardabweichung beschreibt. Die Flächen $F(u, AVPU)$ und die Wahrscheinlichkeiten $p_{i, AVPU}$ lassen sich dann anhand der Werte der Standardnormalverteilung errechnen. Zur Prüfung auf Übereinstimmung von beobachteter $a_{i, AVPU}$ und erwarteter $e_{i, AVPU}$ Häufigkeit wird folgende

Teststatistik angewendet: $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i}$, wobei die Nullhypothese die

Übereinstimmung mit der Normalverteilung beschreibt und angenommen werden

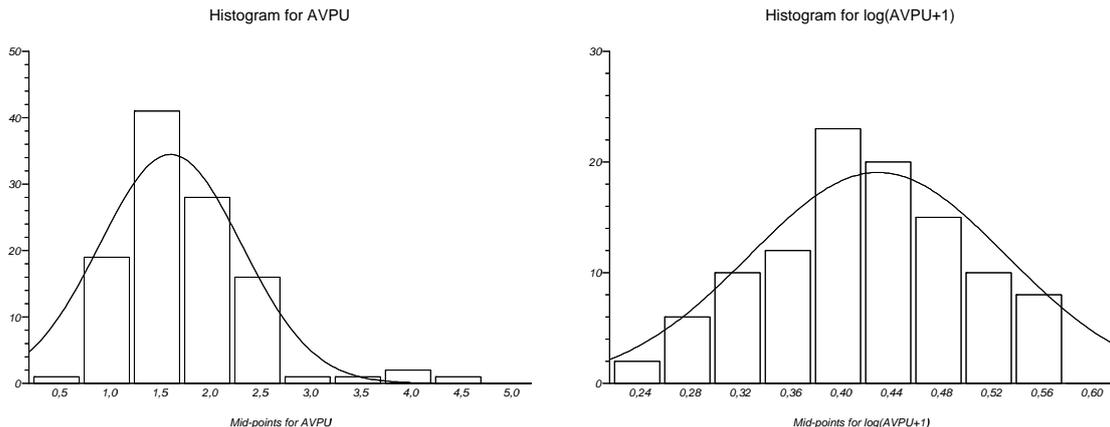
kann, falls $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} < X_{2; 0,99}^2$, wobei die Anzahl der Freiheitsgrade 2 ist, da

für die Normalverteilung 2 Parameter geschätzt werden müssen. Die Berechnungen unten aufgeführter Tabelle ergaben für den Fall der Durchblutungswerte:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} = 15,372 < X_{2; 0,99}^2 = 24,322$$

Minimum	0,2425	K (AVPU)	0,2425	0,2931	0,3437	0,3943	0,4449	0,4954	0,5460	0,5966	0,6472	0,6978	0,7483
Maximum	0,7483	tK (AVPU)	-2,0610	-1,5119	-0,9628	-0,4137	0,1354	0,6845	1,2336	1,7827	2,3318	2,8808	3,4299
Spannweite	0,5058	F (u,AVPU)	0,0197	0,0655	0,1685	0,3409	0,5557	0,7517	0,8907	0,9625	0,9901	0,9980	0,9999
Klassenzahl	10,0000	p,i (AVPU)		0,0458	0,1030	0,1724	0,2148	0,1960	0,1390	0,0718	0,0276	0,0079	0,0019
Klassenbreite	0,0506	e,i (AVPU)		5,0380	11,3300	18,9640	23,6280	21,5600	15,2900	7,8980	3,0360	0,8690	0,2090
Mittelwert	0,4324	a,i (AVPU)		7,0000	11,0000	16,0000	31,0000	21,0000	14,0000	6,0000	0,0000	3,0000	1,0000
Standardabweichung	0,0921	CQ (AVPU)		0,7641	0,0096	0,4633	2,3001	0,0145	0,1088	0,4561	3,0360	5,2257	2,9937
Anzahl n	110,0000	SumCQ(AVPU)		15,3720	ChiQuadrat		24,3220	bei df:=7 und einem Signifikanzniveau von 0,999					

Die folgenden beiden Grafiken verdeutlichen noch einmal die logarithmische Transformation der mittleren Durchblutungswerte:



Im folgenden wurde ein Mehr-Stichproben-Test für mehrere Erwartungswerte (Varianzanalyse, Einfachklassifikation) durchgeführt. Als Voraussetzungen wurde die Normalverteilung aller zugrundeliegenden Grundgesamtheiten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test nachgewiesen. Die Forderung nach Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Bartlett-Test überprüft. Hier ergab die Analyse mit dem Programm StatsDirect (Statistical Software Version 1.9.8; 01.09.2001): F (variance ratio) = 1,502173 P = 0,2273; Bartlett's chi-square = 10,677355 df = 2 P = 0,0048. Da die Prüfgröße in diesem Fall kleiner als das Quantil ist, kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, und es muss somit eine Gleichheit der Varianzen angenommen werden.

Gruppen / Alpha: 0,05	Anzahl	Summe	Mittelwert	Varianz
Osteoporose	46	20,1133303	0,437246311	0,011338888
Osteopenie	20	8,029075808	0,40145379	0,003957011
Keine Erkrankung des Knochens	41	18,33133423	0,447105713	0,007096629
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)
Unterschiede zwischen den Gruppen	0,028700098	2	0,014350049	1,716792738
Innerhalb der Gruppen	0,869298351	104	0,008358638	P-Wert
Gesamt	0,897998449	106	krit. Wert: 3,08370594847122	0,184692815
Gruppen / Alpha: 0,01	Anzahl	Summe	Mittelwert	Varianz
Osteoporose	46	20,1133303	0,437246311	0,011338888
Osteopenie	20	8,029075808	0,40145379	0,003957011
Keine Erkrankung des Knochens	41	18,33133423	0,447105713	0,007096629
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)
Unterschiede zwischen den Gruppen	0,028700098	2	0,014350049	1,716792738
Innerhalb der Gruppen	0,869298351	104	0,008358638	P-Wert
Gesamt	0,897998449	106	krit. F-Wert: 4,81524477815098	0,184692815

Der tabellarisch aufgeführte Mehr-Stichproben-Test für mehrere Erwartungswerte (Varianzanalyse, Einfachklassifikation) zeigte nun, da die Prüfgröße kleiner als das Quantil ist, dass die Nullhypothese angenommen werden muss. Es unterscheiden sich also keine Erwartungswerte signifikant voneinander.

4.3.6 Analyse der Fouriertransformierten in den untersuchten Gruppen

Bei den nachfolgenden Betrachtungen der Analyse der Fouriertransformierten in den untersuchten Gruppen wurde entsprechend oben aufgeführter Gleichung folgendermaßen transformiert: A := -1; B := 1; C := 0. Die nun erhaltenen Werte der Stichprobe vom Umfang n wurden anschließend mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. In der nachstehenden Tabelle wurden hierzu die klassierten Daten bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ getestet. Die standardisierten Klassengrenzen tk(AVFFT) ergaben sich aus den ursprünglichen Klassengrenzen K(AVFFT) aus der Anwendung der standardisierten

Normalverteilung $N(\bar{x}, s^2)$, d.h. $tk(AVFFT) = \frac{a_i - \bar{x}}{s}$, wobei \bar{x} den Mittelwert und s die

Standardabweichung beschreibt. Die Flächen $F(u, AVFFT)$ und die Wahrscheinlichkeiten $p_i(AVFFT)$ lassen sich dann anhand der Werte der Standardnormalverteilung errechnen. Zur Prüfung auf Übereinstimmung von beobachteter $a_i(AVFFT)$ und erwarteter $e_i(AVFFT)$ Häufigkeit wird folgende

Teststatistik angewendet: $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i}$, wobei die Nullhypothese die

Übereinstimmung mit der Normalverteilung beschreibt und angenommen werden

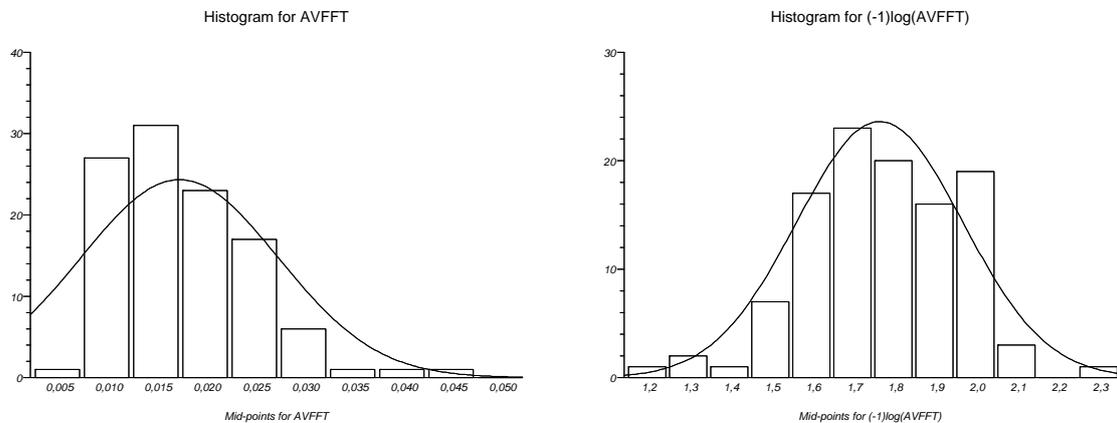
kann, falls $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} < X^2_{2;0,99}$, wobei die Anzahl der Freiheitsgrade 2 ist, da

für die Normalverteilung zwei Parameter geschätzt werden mussten. Die Berechnungen unten aufgeführter Tabelle ergaben für den Fall der

Durchblutungswerte: $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} = 4,481 < X^2_{2;0,99} = 24,322$

Minimum	1,2007	K (AVPU)	1,2007	1,3107	1,4207	1,5308	1,6408	1,7508	1,8609	1,9709	2,0810	2,1910	2,3010
Maximum	2,3010	tk (AVPU)	-3,0672	-2,4752	-1,8832	-1,2912	-0,6992	-0,1072	0,4848	1,0768	1,6688	2,2608	2,8528
Spannweite	1,1004	F (u,AVPU)	0,0013	0,0066	0,0301	0,0985	0,2420	0,4562	0,6840	0,8577	0,9525	0,9881	0,9978
Klassenzahl	10,0000	p _i (AVPU)		0,0053	0,0235	0,0684	0,1435	0,2142	0,2278	0,1737	0,0948	0,0356	0,0097
Klassenbreite	0,1100	e _i (AVPU)		0,5830	2,5850	7,5240	15,7850	23,5620	25,0580	19,1070	10,4280	3,9160	1,0670
Mittelwert	1,7708	a _i (AVPU)		2,0000	2,0000	6,0000	18,0000	23,0000	26,0000	19,0000	10,0000	3,0000	1,0000
Standardabweichung	0,1859	CQ (AVPU)		3,4441	0,1324	0,3087	0,3108	0,0134	0,0354	0,0006	0,0176	0,2143	0,0042
Anzahl n	110,0000	SumCQ(AVPU)		4,4814		ChiQuadrat		24,3220	bei df:=7 und einem Signifikanzniveau von 0,999				

Die folgenden beiden Grafiken verdeutlichen noch einmal die logarithmische Transformation der Werte der Fouriertransformierten:



Im folgenden wurde ein Mehr-Stichproben-Test für mehrere Erwartungswerte (Varianzanalyse, Einfachklassifikation) durchgeführt. Als Voraussetzungen wurde die Normalverteilung aller zugrundeliegenden Grundgesamtheiten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test nachgewiesen. Die Forderung nach Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Bartlett-Test überprüft. Hier ergab die Analyse mit dem Programm StatsDirect: F (variance ratio) = 11,637852 $P < 0,0001$; Bartlett's chi-square = 15,381568 $df = 2$ $P = 0,0005$. Da die Prüfgröße in diesem Fall kleiner als das Quantil ist, kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, und es muss somit eine Gleichheit der Varianzen angenommen werden.

Gruppen	Anzahl	Summe	Mittelwert	Varianz
Osteoporose	46	83,73462056	1,820317838	0,035300658
Osteopenie	20	36,59676879	1,829838439	0,006591175
Keine Erkrankung des Knochens	41	68,19429617	1,663275516	0,025666069
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)
Unterschiede zwischen den Gruppen	0,648092534	2	0,324046267	12,29774995
Innerhalb der Gruppen	2,740404699	104	0,026350045	P-Wert
Gesamt	3,388497233	106	krit. F-Wert: 3,08370594847122	1,60692E-05
Gruppen	Anzahl	Summe	Mittelwert	Varianz
Osteoporose	46	83,73462056	1,820317838	0,035300658
Osteopenie	20	36,59676879	1,829838439	0,006591175
Keine Erkrankung des Knochens	41	68,19429617	1,663275516	0,025666069
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)
Unterschiede zwischen den Gruppen	0,648092534	2	0,324046267	12,29774995
Innerhalb der Gruppen	2,740404699	104	0,026350045	P-Wert
Gesamt	3,388497233	106	krit. F-Wert: 4,81524477815098	1,60692E-05

Da, wie in oben aufgeführter Tabelle zu erkennen, die Prüfgröße größer als das Quantil ist, muss die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,01$ verworfen werden. Es unterscheiden sich also mindestens zwei Erwartungswerte

signifikant voneinander. Als nächsten Schritt wurden nun multiple Vergleiche nach Scheffé durchgeführt, welche bei Vorliegen mehrerer Stichproben über die Varianzanalyse hinaus feststellen können, zwischen welchen der untersuchten Mittelwerte nun Unterschiede bestehen.

One way analysis of variance			
Variables: Osteoporose, Osteopenie			
Source of Variation	Sum Squares	DF	Mean Square
Between Groups	0,000427	1	0,000427
Within Groups	1,955721	66	0,029632
Corrected Total	1,956148	67	
F (variance ratio) = 0,014414 P = 0,9048			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 1,996564			
Comparison	Mean difference L (95% CI)		L/SE(L)
Osteoporose vs. Osteopenie	-0,005425 (-0,095636 to 0,084787)		0,120056
P = 0,9048 stop			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 2,652394			
Comparison	Mean difference L (99% CI)		L/SE(L)
Osteoporose vs. Osteopenie	-0,005425 (-0,125268 to 0,114419)		0,120056
P = 0,9048 stop			
One way analysis of variance			
Variables: Osteopenie, Gesund			
Source of Variation	Sum Squares	DF	Mean Square
Between Groups	0,379662	1	0,379662
Within Groups	1,278351	61	0,020957
Corrected Total	1,658012	62	
F (variance ratio) = 18,116593 P < 0,0001			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 1,999624			
Comparison	Mean difference L (95% CI)		L/SE(L)
Osteopenie vs. Gesund	0,164678 (0,087313 to 0,242042)		4,256359
P < 0,0001			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 2,658857			
Comparison	Mean difference L (99% CI)		L/SE(L)
Osteopenie vs. Gesund	0,164678 (0,061807 to 0,267548)		4,256359
P < 0,0001			
One way analysis of variance			
Variables: Gesund, Osteoporose			
Source of Variation	Sum Squares	DF	Mean Square
Between Groups	0,562513	1	0,562513
Within Groups	2,952024	87	0,033931
Corrected Total	3,514536	88	
F (variance ratio) = 16,577986 P = 0,0001			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 1,987608			
Comparison	Mean difference L (95% CI)		L/SE(L)
Gesund vs. Osteoporose	-0,159253 (-0,236994 to -0,081512)		4,071607
P = 0,0001			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 2,633527			
Comparison	Mean difference L (99% CI)		L/SE(L)
Gesund vs. Osteoporose	-0,159253 (-0,262258 to -0,056248)		4,071607
P = 0,0001			

Wie man aus der zuvor aufgeführten Tabelle entnehmen kann, unterscheiden sich die Gruppen Osteoporose und Osteopenie nicht signifikant voneinander, während

sich die Gruppen Osteoporose und Gesunde sowie Osteopenie und Gesunde bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,01$ voneinander unterscheiden.

4.3.7 Vergleich des FFT-Integrals in den untersuchten Gruppen

Bei den nachfolgenden Betrachtungen der Analyse des Integrals der Fouriertransformierten in den untersuchten Gruppen wurde entsprechend oben aufgeführter Gleichung folgendermaßen transformiert: A := 1; B := 1; C := 0. Die nun erhaltenen Werte der Stichprobe vom Umfang n wurden anschließend mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. In der nachstehenden Tabelle wurden hierzu die klassierten Daten bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ getestet. Die standardisierten Klassengrenzen $tK(\text{IntFFT})$ ergaben sich aus den ursprünglichen Klassengrenzen $K(\text{IntFFT})$ und aus der Anwendung der standardisierten Normalverteilung $N(\bar{x}, s^2)$, d.h.

$tk(\text{AVFFT}) = \frac{a_i - \bar{x}}{s}$, wobei \bar{x} den Mittelwert und s die Standardabweichung

beschreibt. Die Flächen $F(u, \text{IntFFT})$ und die Wahrscheinlichkeiten $p_{,i}(\text{IntFFT})$ lassen sich dann anhand der Werte der Standardnormalverteilung errechnen. Zur Prüfung auf Übereinstimmung von beobachteter $a_{,i}(\text{IntFFT})$ und erwarteter $e_{,i}(\text{IntFFT})$

Häufigkeit wird folgende Teststatistik angewendet: $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i}$, wobei die

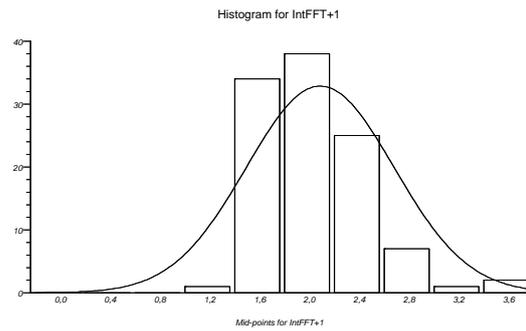
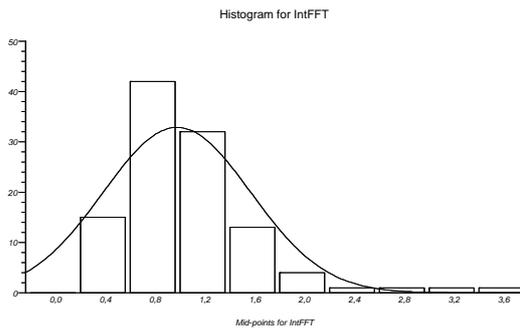
Nullhypothese die Übereinstimmung mit der Normalverteilung beschreibt und angenommen werden kann, falls $X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} < X^2_{2;0,99}$, wobei die Anzahl der

Freiheitsgrade zwei ist, da für die Normalverteilung 2 Parameter geschätzt werden mussten. Die Berechnungen unten aufgeführter Tabelle ergaben für den Fall der Durchblutungswerte:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} = 11,857 < X^2_{2;0,99} = 24,322$$

Minimum	0,1159	K (AVPU)	0,1159	0,1718	0,2277	0,2835	0,3394	0,3952	0,4511	0,5069	0,5628	0,6186	0,6745
Maximum	0,6745	tK (AVPU)	-1,9910	-1,4157	-0,8403	-0,2650	0,3104	0,8857	1,4610	2,0364	2,6117	3,1871	3,7624
Spannweite	0,5586	F (u,AVPU)	0,0233	0,0778	0,2005	0,3936	0,6217	0,8133	0,9279	0,9788	0,9955	>0,9987	>0,9987
Klassenzahl	10,0000	p _{,i} (AVPU)		0,0545	0,1227	0,1931	0,2281	0,1916	0,1146	0,0509	0,0167	<0,0100	<0,0100
Klassenbreite	0,0559	e _{,i} (AVPU)		5,9950	13,4970	21,2410	25,0910	21,0760	12,6060	5,5990	1,8370	<1,100	<1,100
Mittelwert	0,3092	a _{,i} (AVPU)		4,0000	21,0000	25,0000	21,0000	20,0000	13,0000	2,0000	0,0000	2,0000	2,0000
Standardabweichung	0,0971	CQ (AVPU)		0,6639	4,1709	0,6652	0,6670	0,0549	0,0123	2,3134	1,8370	<0,736	<0,736
Anzahl n	110,0000	SumCQ(AVPU)		<11,8567		ChiQuadrat	24,3220 bei df:=7 und einem Signifikanzniveau von 0,999						

Die folgenden beiden Grafiken verdeutlichen noch einmal die logarithmische Transformation der Werte des Integrals der Fouriertransformierten:



Im folgenden wurde ein Mehr-Stichproben-Test für mehrere Erwartungswerte (Varianzanalyse, Einfachklassifikation) durchgeführt. Als Voraussetzungen wurde die Normalverteilung aller zugrundeliegenden Grundgesamtheiten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test nachgewiesen. Die Forderung nach Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Bartlett-Test überprüft. Hier ergab die Analyse mit dem Programm StatsDirect: F (variance ratio) = 11,774657 $P < 0,0001$; Bartlett's chi-square = 17,586268 $df = 2$ $P = 0,0002$. Da die Prüfgröße in diesem Fall kleiner als das Quantil ist, kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, und es muss somit eine Gleichheit der Varianzen angenommen werden.

<i>Gruppen / Alpha 0,05</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Summe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Varianz</i>
Osteoporose	46	13,19842571	0,286922298	0,009169539
Osteopenie	20	5,339759227	0,266987961	0,001462278
Keine Erkrankung des Knochens	41	14,95612776	0,364783604	0,008539533
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)
Unterschiede zwischen den Gruppen	0,183567399	2	0,0917837	12,20662398
Innerhalb der Gruppen	0,781993841	104	0,007519172	P-Wert
Gesamt	0,965561241	106	krit. F-Wert: 3,08370594847122	1,72991E-05
<i>Gruppen / Alpha 0,01</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Summe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Varianz</i>
Osteoporose	46	13,19842571	0,286922298	0,009169539
Osteopenie	20	5,339759227	0,266987961	0,001462278
Keine Erkrankung des Knochens	41	14,95612776	0,364783604	0,008539533
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)
Unterschiede zwischen den Gruppen	0,183567399	2	0,0917837	12,20662398
Innerhalb der Gruppen	0,781993841	104	0,007519172	P-Wert
Gesamt	0,965561241	106	krit. F-Wert: 4,81524477815098	1,72991E-05

Da, wie in oben aufgeführter Tabelle zu erkennen, die Prüfgröße größer als das Quantil ist, muss die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,01$ verworfen werden. Es unterscheiden sich also mindestens zwei Erwartungswerte signifikant voneinander. Als nächsten Schritt wurden nun multiple Vergleiche nach Scheffé durchgeführt, welche bei Vorliegen mehrerer Stichproben über die Varianzanalyse hinaus feststellen können, zwischen welchen der untersuchten Mittelwerte nun Unterschiede bestehen.

One way analysis of variance			
Variables: Osteoporose, Osteopenie			
<u>Source of Variation</u>	<u>Sum Squares</u>	<u>DF</u>	<u>Mean Square</u>
Between Groups	0,005171	1	0,005171
Within Groups	0,47202	66	0,007152
Corrected Total	0,477191	67	
F (variance ratio) = 0,722997 P = 0,3982			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 1,996564			
<u>Comparison</u>	<u>Mean difference L (95% CI)</u>		<u> L/SE(L) </u>
Osteoporose vs. Osteopenie	0,018874 (-0,025444 to 0,063193)		0,850292
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 2,652394			
<u>Comparison</u>	<u>Mean difference L (99% CI)</u>		<u> L/SE(L) </u>
Osteoporose vs. Osteopenie	0,018874 (-0,040002 to 0,077751)		0,850292
One way analysis of variance			
Variables: Osteopenie, Gesund			
<u>Source of Variation</u>	<u>Sum Squares</u>	<u>DF</u>	<u>Mean Square</u>
Between Groups	0,129922	1	0,129922
Within Groups	0,400726	61	0,006569
Corrected Total	0,530647	62	
F (variance ratio) = 19,777165 P < 0,0001			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 1,999624			
<u>Comparison</u>	<u>Mean difference L (95% CI)</u>		<u> L/SE(L) </u>
Osteopenie vs. Gesund	-0,096333 (-0,139649 to -0,053018)		4,447152
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 2,658857			
<u>Comparison</u>	<u>Mean difference L (99% CI)</u>		<u> L/SE(L) </u>
Osteopenie vs. Gesund	-0,096333 (-0,153929 to -0,038738)		4,447152
One way analysis of variance			
Variables: Gesund, Osteoporose			
<u>Source of Variation</u>	<u>Sum Squares</u>	<u>DF</u>	<u>Mean Square</u>
Between Groups	0,133076	1	0,133076
Within Groups	0,810924	87	0,009321
Corrected Total	0,944	88	
F (variance ratio) = 14,277097 P = 0,0003			
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 1,987608			
<u>Comparison</u>	<u>Mean difference L (95% CI)</u>		<u> L/SE(L) </u>
Gesund vs. Osteoporose	0,077459 (0,036713 to 0,118205)		3,778505
Scheffé multiple comparisons			
Critical value = 2,633527			
<u>Comparison</u>	<u>Mean difference L (99% CI)</u>		<u> L/SE(L) </u>
Gesund vs. Osteoporose	0,077459 (0,023472 to 0,131446)		3,778505

Wie man aus oben aufgeführter Tabelle entnehmen kann unterscheiden sich die Gruppen Osteoporose und Osteopenie nicht signifikant voneinander, während sich die Gruppen Osteoporose und Gesunde sowie Osteopenie und Gesunde signifikant bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,01$ voneinander unterscheiden.

4.4 Ein kleiner Überblick

Von der Überlegung ausgehend, dass sich die Eigenschaften des Blutes im kapillären Bereich unter idealisierten Bedingungen durch das Hagen-Poiseuillesche

Gesetz $Q = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta} \cdot \Delta p$ beschreiben lassen können, wobei Q die Stromstärke, r der

Gefäßradius, l die Länge eines Gefäßabschnittes, Δp die Druckdifferenz und η die Viskosität darstellen, wurde in dieser Pilotstudie versucht, die mittels Laser-Doppler-Flowmetrie erfassten Perfusion Units mit den einzelnen oben beschriebenen Variablen in Relation zu setzen.

- 1) Die Länge l der untersuchten Gefäßabschnitte lässt sich ohne weiteres nicht bestimmen, da nur näherungsweise das von der Sonde erfasste Messvolumen und weiterhin die Anatomie der Gefäße nicht bekannt sind. Bei den Messungen ist von einem Messvolumen von ca. einem halben Zentimeter auszugehen, welches von der benutzten Sonde mit einer Glasfaser-Separation von 1,2 mm durchaus erreicht wird.
- 2) Die Viskosität η lässt sich im Bereich der Endstromgebiete nur bedingt in Abhängigkeit der korpuskulären Bestandteile des Blutes beschreiben, da zusätzlich für die Zähigkeit des Blutes Desaggregation und Deformierung der korpuskulären Bestandteile in schneller Strömung und die Bildung von Erythrozytenaggregaten bei langsamer Strömung verantwortlich sind. Weiterhin spielt in Gefäßen mit Durchmessern von weniger als etwa $300\mu\text{m}$ der Fåhræus-Lindqvist-Effekt eine Rolle, welcher eine Absenkung des Hämatokritwertes auf bis zu 10 bis 20% bewirken kann und unter normalen Bedingungen im Bereich der Endstrombahnen durch den starken Anstieg der Viskosität bei langsamen Strömungsgeschwindigkeiten wieder ausgeglichen wird. Es kommt hier zu einer reversiblen Zusammenlagerung der Erythrozyten, die unter dem Begriff des Rouleaux- oder Geldrollenphänomens bekannt ist. Aus diesem Grund ist eine alleinige Beschreibung des Zähigkeitsverhaltens des Blutes in den Endstromgebieten über den Hämatokrit nicht möglich. Eine entsprechende Korrelation zwischen dem Hämatokrit und den Perfusion Units einerseits und der Fouriertransformierten andererseits konnte bei Prüfung auf funktionale Abhängigkeit auch nicht nachgewiesen werden.
- 3) Die Druckdifferenz Δp lässt sich nur bedingt durch die systolischen bzw. diastolischen Drücke beschreiben, da die Distanz zwischen den beiden zu bestimmenden Druckpunkten sehr klein und mit der Methode nicht messbar ist, die Gefäßanatomie nicht bekannt und die treibende Druckdifferenz jene ist, welche zwischen dem venösen System und dem präkapillären System aufgebaut wird. Die Überprüfung mit Hilfe der Korrelation nach Pearson zeigte

schließlich auch, dass sowohl die Herzfrequenz der Patienten als auch die Druckdifferenz als wesentliches Maß für die Regulation der Volumenstromstärke, aufgedgliedert in den systolischen und diastolischen Wert, in keinen Zusammenhang mit den erfassten Mittelwerten der Perfusion Units sowie dem Integral der Fouriertransformierten gebracht werden konnten.

- 4) Als letzte abhängige Variable bleibt der Gefäßradius r , welcher über die aktive Veränderung der glatten Muskulatur eine wichtige Bedeutung für die Regulation der Durchblutung erhält. Ein bestimmbarer Parameter als Maß für die Vasomotion und somit die aktive Änderung des Radius lässt sich für einzelne Gefäßstrukturen mit der Laser-Doppler-Flowmetrie nicht nachweisen. Wie jedoch im Kapitel Material und Methode beschrieben, erfährt das emittierte Laserlicht, welches auf sich bewegende Strukturen trifft, eine Frequenzverschiebung, während Licht, welches vom umgebenden „ruhenden“ Gewebe reflektiert wird, seine Originalfrequenz beibehält. Die einzelnen Lichtkomponenten mit den sehr geringen unterschiedlichen Frequenzen können nun auch interferieren und zu einer Oszillation der gemessenen Lichtintensität führen. Die Frequenz dieser Oszillationsamplituden entspricht nun dem Doppler-Shift. Man ist also in der Lage den Doppler-Shift der Laserlichtfrequenz als Amplitudenstärke der interferierten Wellen zu begreifen und so messbar zu machen. Diese Signale spiegeln somit vereinfacht gesagt Bewegungen innerhalb des Messvolumens der Laser-Doppler-Sonde wider. Diese Bewegungen wiederum werden unter optimalen Untersuchungsbedingungen im wesentlichen durch die Vasomotion der betrachteten Gefäße hervorgerufen. Für die registrierten Laser-Doppler-Flowmetrie-Werte wurden Varianzanalysen durchgeführt. Hier zeigten sich bezüglich der Perfusion Units keine signifikanten Unterschiede, was vermuten lässt, dass die relative Durchblutung im Bereich der Mikrozirkulation im Übergangsbereich von Periost zu Knochen zwischen den Gruppen gleich oder zumindest in der Gruppe der Osteoporosepatienten nicht reduziert ist. Eine Analyse der Fouriertransformierten bzw. deren Integral zeigte jeweils einen deutlichen Unterschied in der Gruppe der Osteoporosepatienten und der Gruppe der Patienten, die keinen Anhalt für eine Knochenstoffwechselstörung aufwiesen, sowie zwischen der Gruppe der osteopenischen Patienten und der knochenstoffwechselgesunden Gruppe. Es zeigten sich hierbei jeweils

reduzierte Werte der Fouriertransformierten sowie deren Integral, was auf eine gestörte Vasomotion im Bereich des Übergangs von Periost zu Knochen schließen lässt. Der betrachtete Frequenzbereich oben beschriebener Fouriertransformierten lag jedoch zwischen 0 und 0,5 Hz oder anders ausgedrückt zwischen 0 und 30 Schlägen pro Minute, so dass sich die erfassten Unterschiede im Integral auf den Bereich der tieffrequenten Wellen mit hoher Amplitude und auf den Bereich der hochfrequenten Wellen mit niedriger Amplitude beziehen. Eine weiterführende Interpretation der interessanten Werte ist allerdings im Rahmen dieser Pilotstudie nicht sinnvoll und erfordert weitere invasive Messungen der Mikrozirkulation im Bereich von Periost und Knochen.

5 Diskussion

5.1 Eine methodische Betrachtung der Laser-Doppler-Fluxmetrie bei Osteoporose

Eine nicht invasive Erfassung der Mikrozirkulation des Knochens bzw. des Übergangsbereichs zum Periost mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie muss bezüglich der erhaltenen Daten kritisch beurteilt werden, da nach dem Prinzip des Laser-Dopplereffektes immer ein Messvolumen betrachtet und ausgewertet werden kann, welches stark von den jeweils untersuchten Geweben abhängt (Holzle F 2005). Messungen der Mikrozirkulation des Knochens wurden überwiegend nur invasiv durchgeführt, da Messungen durch die Haut sich als sehr schwierig erweisen, selbst wenn das Messvolumen der Sonde den Knochen erreichen kann. Das hauptsächliche Problem besteht nämlich darin, dass die Laser-Doppler-Sonde nicht nur den ossären Blutfluss erfasst, welcher sowieso sehr niedrig ist, sondern auch die Mikrozirkulation der Haut und des Periosts, welche beide um ein Vielfaches höher sind als die zu erfassenden Werte der Durchblutung des Knochens. Tondevold E et al. zeigten 1982 regionale Unterschiede in den ossären Blutflussraten des Femurs und der Tibia bei Hunden, welche mit ^{99}Tcm markierten Mikrosphären erfasst wurden. Die Messungen zeigten durchschnittliche Flußraten von $3.7 \text{ ml } (100 \text{ g})^{-1} \times \text{min}^{-1}$ in kortikalen Knochen. Eine höhere Rate wurde in den Arealen detektiert, welche rotes Knochenmark enthielten. Im Bereich des Femurkopfes zeigte sich eine durchschnittliche Flussrate von $19.7 \text{ ml } (100\text{g})^{-1} \times \text{min}^{-1}$ während im Femurhals $50.3 \text{ ml } (100 \text{ g})^{-1} \times \text{min}^{-1}$ gemessen wurden (Lausten GS 1989). Im Vergleich hierzu sind durch Dilatation der Gefäße in der Haut der Finger Durchblutungsraten von $120 \text{ ml } (100 \text{ g})^{-1} \times \text{min}^{-1}$ möglich, wobei hier insbesondere die arteriovenösen Anastomosen einen wesentlichen Anteil an der außerordentlichen Variabilität des mikrovaskulären Flusses besitzen. Weiterhin werden die der Sonde am nächsten gelegenen und durchbluteten Areale einen viel größeren Einfluss auf das Signal ausüben als weiter von der Sonde entfernte Areale. Wird also aufgrund des Messvolumens der Sonde die Mikrozirkulation des Knochens erreicht, so wird diese nur eine kleine Fraktion der erhaltenen Signale ausmachen. Dies bedeutet, dass aufgrund der momentanen technischen Möglichkeiten, welche diese Methode bietet, eine Messung nur an den Stellen möglich ist, wo Knochen dicht unter der Körperoberfläche liegt. Weiterhin sollte über eine Kompression der über dem Knochen liegenden Hautschichten der

Einfluss der Hautmikrozirkulation eingeschränkt werden. Zu beachten ist, dass die Subkutis in Abhängigkeit von der Lokalisation, des Alters, des Geschlechts sowie der Konstitution eine hohe Variabilität in ihrer Tiefenausdehnung aufweist, während das Korium (Lederhaut) ca. 2-3 mm und die Epidermis (Oberhaut) ca 0,1-0,5mm breit sind. Eine Laser-Doppler-Sonde, welche monochromatisches Licht mit einer größeren Wellenlänge als die des sichtbaren Lichtes verwendet, ist jedoch in der Lage, tiefer in die Gewebe vorzudringen (Anderson RR 1981). In mehrschichtigen Geweben wie zum Beispiel der Haut konnte man durch die Benutzung unterschiedlicher Wellenlängen des monochromatischen Laserlichtes Messungen in unterschiedlichen Regionen der Gewebe vornehmen (Arnfield MR 1992). Schon Untersuchungen aus den 80er Jahren zeigten, dass der Blutfluss sowohl in Gefäßen in bis zu 6mm Tiefe der Darmwand (Johansson K 1987) als auch in Gefäßen der Pulpa gesunder Zähne die mit einer Schmelz- und Dentinschicht von ca. 2.0-3.5mm überzogen sind (Gazelius B 1986, 1988), mit Hilfe der Laser-Doppler-Fluxmetrie erfasst werden konnten. Weiterhin konnte an Experimenten mit Tieren, bei denen eine bessere Kontrolle der einzelnen Variablen möglich ist, gezeigt werden, dass Veränderungen zum Beispiel der synovialen Durchblutung durch die intakte Haut erfasst werden können (Ferrell WR 1997). Ferrell et al. zeigten weiterhin, dass bei der nicht invasiven Erfassung der Mikrozirkulation am Ellenbogen bei Epicondylitis ein starkes Signal vom Periost und ein weitaus schwächeres von der Sehne selbst erfasst werden kann, welches mit der schwächeren Durchblutung der Sehne korreliert, während das Periost sehr gut durchblutet ist. Ferrell et al. zeigten, dass man mit Hilfe des Laser-Doppler Imaging (LDI) den synovialen Blutfluss in den Kniegelenken von Ratten durch die intakte Haut messen konnte. Nach Exzision der über dem Gelenk liegenden Gewebe zeigten die Aufnahmen des „Laser-Doppler Perfusion Imaging“, einer Methode zur zweidimensionalen Darstellung der Perfusion Units, eine vaskuläre Architektur, welche nahezu identisch mit jener war, welche die Messungen mit der darüberliegenden Haut zeigten. Weiterhin zeigten Untersuchungen von Notzli et al. eine signifikant höhere Eindringtiefe monochromatischen Laserlichtes der Wellenlänge 632.8 nm für trabekulären Knochen als für die Kortikalis (Notzli HP et al. 2002, Shymkiw RC 2001). Eine Regressionsanalyse zeigte eine hohe Korrelation zwischen der nicht organischen Fraktion des Knochens und der Eindringtiefe. Das Maximum der Eindringtiefe lag bei der Kortikalis bei 2.9 +/- 0.2 mm und 3.5 +/- 0.3 mm in Knochen, welcher von Knorpel

der Dicke 1 mm überzogen wurde und 3.5 ± 0.2 mm in trabekulären Knochen (Hinsley DE 2002). Um darüber hinaus verwertbare Messungen zu erhalten, ist es notwendig die Sonde über dem zu messenden Areal absolut still zu halten, da es durch zusätzliche Bewegungen zu Artefakten kommen kann und weiterhin schon okkludierte Gefäße der oberflächlichen Gewebsschichten wieder durchblutet werden können. Weiterhin kann man aufgrund der unbekanntenen Richtung der Photonen und der diffusen Zerstreuung des Lichtes trotz eines nicht vorhandenen Flusses im Gewebe ein von Null verschiedenes Signal abgreifen (Zhong J 1998). Auch die Brownsche Bewegung einzelner Partikel, eine zufällige Diffusion bzw. Bewegung der Teilchen in einer Nicht-Fluss-Situation, verursacht aufgrund der Eigenschaft der Laser-Doppler-Methode eine Messung von Perfusion Units. In der vorliegenden Studie wäre eine Messung dieses „biological zero“ nur unter invasiven Bedingungen möglich gewesen, wie beispielsweise Roxane et al. 2001 bei der Messung der Mikrozirkulation in der Kortikalis der Tibia von Kaninchen zeigten. Dort wurde ein post-mortem-Scan mittels LDI benutzt, um den „biological zero“ als Hintergrundrauschen von den Messungen in vivo abzugrenzen. Vorbereitende Überlegungen zu einer nicht invasiven Messung der Mikrozirkulation im Übergangsbereich von Knochen und Periost lassen sich also wie folgt zusammenfassen: Das Periost und die darüberliegende Haut sind um ein Vielfaches stärker durchblutet als die kortikalen sowie trabekulären Anteile des Knochens. Das heißt nun, dass Photonen, welche durch diese einzelnen Schichten dringen, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vor Erreichen des Knochen von korpuskulären Bestandteilen wieder frequenzverschoben reflektiert oder vorher absorbiert werden. Es besteht somit eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass Photonen durch die Haut und das Periost in den Knochen vordringen und ihren Weg zurück zum Empfänger finden ohne vorher absorbiert zu werden. Ein weiteres Problem besteht in der Diskriminierung der einzelnen Anteile des erfassten Signals in die Mikrozirkulation des Knochens und die Mikrozirkulation der Haut. Die Regulationsbreite zwischen Arteriolen und Venolen einschließlich der präkapillären Sphinkteren und der postkapillären Abschnitte unterliegen insbesondere im Bereich der Haut außerordentlich großen Schwankungen. Die nutritive Funktion der Hautdurchblutung macht nur einen relativ geringen Anteil der Gesamtdurchblutung aus, da schon ein Zufluss von 0,8ml Blut pro 100g Hautgewebe den Sauerstoffbedarf sicherstellen kann. Der weitaus größere Anteil der Hautdurchblutung dient jedoch der

Thermoregulation, so dass die Hautperfusion auch in Ruhe eine hohe Variabilität aufweist. Diese interindividuelle Variabilität ist auch der Grund, weshalb bei Messungen unter Ruhebedingungen nur provozierte Änderungen der Durchblutung erfasst und ausgewertet werden sollen. Hierbei bedient man sich unterschiedlicher Provokationstests, um diese typischen Veränderungen reproduzierbar darstellen zu können, um dann anschließend mögliche Unterschiede zu dokumentieren. Eine annähernd gute Lösung dieser Probleme, um insbesondere den Einfluss der Hautdurchblutung zu begrenzen, besteht in der Komprimierung der oberflächlichen Gewebsschichten unter Verwendung einer Sonde, die speziell für Messungen in tiefer gelegenen Schichten konstruiert wurde. Die spezielle Konfiguration solch einer Sonde erreicht bei Kompression der oberflächlichen Gewebe mehr Gefäße des Übergangsbereichs von Periost zu Knochen. Entsprechend mehr Informationen über diese Areale wird das empfangene Signal dann beinhalten. Für die vorliegende Studie wurde ein Messvolumen von ca. einem halben Zentimeter für ausreichend angesehen, welches von der benutzten Sonde mit einer Glasfaserseparation (Distanz zwischen der das Signal sendenden und der das Signal empfangenden Glasfaser) von 1,2 mm durchaus erreicht wird. Man kann anhand von experimentellen Untersuchungen und mathematischen Modellen wie dem Monte-Carlo-Modell davon ausgehen, dass eine Glasfaser-Separation von 0,25 mm eine Messvolumen-Tiefe von bis zu 1 mm in Abhängigkeit des zu untersuchenden Gewebes erreicht (Liebert A 2006). Weiterhin zeigten orientierende Messungen an den Probanden, dass die Messungen in absoluter Ruhe durchgeführt werden müssen, da schon sehr kleine Bewegungen zu sehr starken Artefakten führen, welche eine weitere Interpretation der erhaltenen Messdaten sehr erschweren. Aufgrund der nicht eindeutigen Zuordnung der gemessenen Signale zu anatomischen Strukturen und der noch hohen Störanfälligkeit ist dieses Verfahren sicherlich nicht als neue Screeningmethode zur Erfassung einer Osteoporose geeignet und ersetzt schon gar nicht die etablierten Methoden der Knochendichtemessung. Aus den oben aufgeführten Gründen erklärt sich auch die Versuchsanordnung, mit der in Ruhe die Mikrozirkulation im Übergangsbereich von Knochen und Periost bestimmt wurde.

5.2 Durchblutungsmessungen im Übergangsbereich von Periost zu Knochen

Die Laser-Doppler-Flowmetrie bzw. deren räumliche Auflösung über ein Laser-Doppler perfusion imaging (LDI) sind prinzipiell in der Lage, Veränderungen der

Mikrozirkulation des Knochens zu erfassen (Chan RC 1999, Grys G 2003, Notzli HP 2002) und zeigen darüber hinaus eine gute Korrelation mit etablierten Methoden der Messung des Blutflusses im Knochen (Hempfling A 2003, Herzog L 2002, Bray R 1996, Roxane C 2001, Forrester K 1997, Lausten GS 1993). Auf der anderen Seite konnten Swointkowski et al. keine signifikante Korrelation zwischen der Abschätzung der Durchblutung im Knochen beim Kaninchen im Vergleich mit der Messung mit Hilfe von Mikrosphären feststellen (Swiontkowski MF 1986). Diese Diskrepanzen in den experimentellen Ergebnissen im Vergleich der Methode der Laser-Doppler Fluxmetrie und der Mikrosphären-Technik beruhen am ehesten auf dem zu untersuchenden Gewebe, wobei das Gebiet, welches über die Mikrosphären gemessen werden kann, einen größeren Umfang einnimmt als das Messvolumen, welches mit Hilfe der Laser-Doppler Fluxmetrie erfasst wird (Lausten GS 1993).

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden nun 110 Patienten im Alter von 39 bis 87 Jahren mit schon bestehender Osteoporose bzw. mit Verdacht auf Osteoporose untersucht. Weitere Untersuchungen wurden an elf Probanden durchgeführt, wobei hier die Frage der Reproduzierbarkeit der Messungen im Vordergrund stand. Als Ausschlusskriterien für das oben beschriebene Patientenkollektiv galten Erkrankungen sowie Faktoren, die eine relevante Auswirkung auf die Mikrozirkulation haben könnten. Die Messung der nüchternen Patienten erfolgte nach einer Akklimatisationszeit von ca. 10 min in liegender Position. Vor jeder Untersuchung wurden die Herzfrequenz über eine Minute sowie der Blutdruck nach Riva Rocci am Gebrauchsarm bestimmt. Der Aufbau des Messplatzes erfolgte unter dem Aspekt einer einfach reproduzierbaren und sicher durchführbaren sowie nicht invasiven Messung. Zur Messung der relativen Durchblutung wurde eine 7 cm lange und im Durchmesser 3 mm breite Laser-Doppler-Sonde an der Dorsalseite des rechten distalen Radius fixiert. Für diesen Messort sprechen zum einen seine leichte Zugänglichkeit und zum anderen die Nähe des Knochens zur Körperoberfläche, wobei der distale Radius eine Prädilektionsstelle für die Manifestation einer Osteoporose sein kann. Hierbei ist sicherlich anzumerken, dass es durchaus Fälle mit einer peripheren Osteoporose gibt, die anschließend im Rahmen der etablierten Methoden der Osteoporosediagnostik axial eine normwertige Knochendichte aufzeigen können und umgekehrt. Somit spiegelt also die Messstelle am distalen Radius keineswegs die Situation am Gesamtskelett wider. Eine Sekretärin beispielsweise mit schwerer axialer Osteoporose, die den ganzen Tag am Computer

ihre Schreibarbeit erledigen muss, kann über den Muskelzug am Knochen eine hervorragende Knochendurchblutung im Bereich des Unterarmes haben, während sie an der Wirbelsäule einen katastrophalen Befund aufweist. Im Rahmen dieser Pilotstudie ging es jedoch in erster Hinsicht nur um die Frage, ob eine Erfassung der Mikrozirkulation im Übergangsbereich von Knochen und Periost anhand zu erwartender Unterschiede bei Gesunden und Patienten mit einer Knochenstoffwechselstörung möglich ist ohne im weiteren eine Kausalitätskette zwischen beidem nachzuweisen. Für die Untersuchung wurden die oberflächlichen Gewebsschichten komprimiert, um den Einfluss der Hautdurchblutung einzuschränken. Weiterhin wurde darauf geachtet, die Sonde nicht direkt über einer Vene zu applizieren. Das Glasfaserkabel der Messsonde wurde am Unterarm fixiert und so gegen ein Verrutschen gesichert. Alle Messungen wurden zu der gleichen Tageszeit bei einer Raumtemperatur von 22 – 24 °C von derselben Person durchgeführt, um möglichen Einflüssen durch verschiedene Untersucher vorzubeugen. Während der Messung wurden die Patienten angewiesen, sich nicht zu bewegen oder zu sprechen sowie vertieftes Ein- und Ausatmen zu vermeiden, um Artefakte bei der Messung der Ruhedurchblutung zu reduzieren. Für die Untersuchungen wurde das Laser-Doppler-System PF 5000 der Firma Perimed (Järfälla, Schweden) verwendet. Als Messmethode diente die Laser-Doppler-Fluxmetrie, wobei das Prinzip auf der Registrierung von Bewegungen korpuskulärer Bestandteile im Blut beruht. In unserem Fall wird monochromatisches Licht der Wellenlänge 780 nm (He-Ne-Laser) über einen Zeitraum von zwei Minuten von einer kleinen über dem distalen Radius fixierten Sonde in das Gewebe gestrahlt. Hier erfährt es gemäß dem Prinzip des optischen Doppler-Effektes eine Frequenzverschiebung bei der Streuung an bewegten festen Bestandteilen des Blutes. Über die gemessenen Frequenzänderungen der sich bewegenden Teilchen des Blutes kann man auf deren Geschwindigkeiten schließen. Man erfasst jedoch nur die Geschwindigkeitskomponente entlang der Beobachtungsbahn der Sonde und diese muss nun nicht mit der tatsächlichen Geschwindigkeit übereinstimmen. Das hat unter anderem zur Folge, dass man die gemessenen Werte für die Durchblutung nur in relativen Einheiten, sogenannten Perfusion Units, angeben kann. Somit lässt die Laser-Doppler Technik nur eine relative Erfassung der Mikrozirkulation zu. Trotz der Schwierigkeiten aufgrund der ausgeprägten Variation optischer Verhältnisse in unterschiedlichen Geweben absolute Durchblutungswerte zu erhalten, gibt es

Versuche, das erhaltene Signal in absolute Einheiten umzurechnen. Ein Vorschlag dieser Arbeitsgruppen besteht darin, einen vom jeweils betrachteten Gewebe abhängigen Faktor in die Berechnungen aufzunehmen, und somit das Signal in absoluten Einheiten ausgeben zu lassen. Ein wesentliches Problem besteht jedoch darin, dass es zum einen keinen einzelnen Faktor geben kann, der alle Gewebe umfasst und zum anderen auch Messungen im gleichen Gewebe aufgrund räumlicher und zeitlicher Änderungen der Durchblutung eine genaue Berechnung nicht ermöglichen können (Bray R 1996, Lausten GS 1993, Smits GJ 1986). Um dennoch einen Nullpunkt zu definieren, setzt man das von einer unbewegten weißen Fläche abgeleitete Signal auf Null. Über diesen Nullpunkt lassen sich dann die gemessenen Werte vergleichen. Aus der Anzahl der bewegten Teilchen sowie deren Geschwindigkeit lässt sich das sogenannte Fluxsignal errechnen, welches wiederum proportional zum mikrovaskulärem Fluss ist. Auf Grund der Anatomie und da wegen der Streuung im Gewebe für den Laserstrahl keine feste Richtung vorgegeben ist, erhält man wie oben schon erwähnt nur relative Durchblutungswerte. Dies ist im wesentlichen auch der Grund, weshalb man über die einzelnen Fluxwerte nur wenig aussagen kann. Anders sieht es jedoch bei der Beschreibung der Signaländerung über die Zeit aus. Für eine bessere Auswertung lässt sich die Analyse der zeitlichen Änderung der Messgröße heranziehen bzw. das Frequenzspektrum als Repräsentation der gleichen Funktion. Für die Beschreibung der Vasomotion in den Endstromgebieten kann man sich jedoch auf den Bereich von 0 bis 0.5 Hz beschränken. In diesem Abschnitt findet man zum einen die arterioläre Vasomotion und zum anderen die venolären respiratorisch bedingten Druckschwankungen. Bei den bisherigen Messungen ließen sich drei verschiedene Muster des Fluxsignals voneinander abgrenzen. Bei Auswertungen des Fluxsignals konnte man zum einen pulssynchrone Wellen, die sich aufgrund ihrer Frequenz dem Herzschlag zuordnen ließen, abgrenzen. Eine überwiegend sinusförmige Messung, die den Puls repräsentiert, wurde nur bei insgesamt fünf Personen registriert. Im Normalfall zeigte allerdings die Fouriertransformation, dass im Frequenzbereich des vorher manuell gemessenen Pulses die Amplitude ebenso entsprechend erhöht war, so dass sich die Herzfrequenz im Fluxsignal bei dem überwiegenden Teil der durchgeführten Messungen durchaus nachweisen lässt. Zum anderen ließen sich tieffrequente Wellen mit hoher Amplitude abgrenzen, die am ehesten der arteriolären Vasomotion entsprechen und eine Frequenz von 0,5 bis 10 Gefäßbewegungen pro Minute

aufwiesen. Das letzte abgrenzbare Vasomotionsmuster basiert am ehesten auf venolären, respiratorisch bedingten Druckschwankungen. Der Frequenzbereich liegt hier zwischen 10 und 30 Gefäßbewegungen pro Minute. Eine weitere Analyse der gemessenen Werte erfolgte mit Hilfe des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes, welches als gute Näherung der tatsächlichen Verhältnisse im Blutkreislauf als ein System aus elastischen Gefäßen mit nicht immer laminarer Strömung von inhomogenen Flüssigkeiten unter wechselnden Druckverhältnissen angesehen werden kann. Da die Eigenschaften des Blutes im kapillären Bereich unter idealisierten Bedingungen durch das Hagen-Poiseuillesche Gesetz beschrieben werden können, wurde eine Abhängigkeit der gemessenen Perfusion Units, welche als Maß für die Volumenstromstärke herangezogen werden kann, von den in der Gleichung beschriebenen Variablen untersucht. Die Länge l eines Gefäßabschnittes konnte durch kein entsprechendes Korrelat ersetzt werden, da nur näherungsweise das von der Sonde erfasste Messvolumen und die Anatomie der Gefäße bekannt sind. Vereinfachend gingen wir von einem Messvolumen von ca. einem halben Zentimeter aus, welches von der benutzten Sonde mit einer Glasfaser-Separation (Distanz zwischen der das Signal sendenden und der das Signal empfangenden Glasfaser) von 1,2 mm durchaus erreicht wird. Die vergleichenden Untersuchungen an den Probanden zeigten erwartungsgemäß eine hohe interindividuelle wie auch intraindividuelle Variabilität, wie die seitengetrennten Messungen jeweils am rechten und am linken Radius belegen. Es konnten Unterschiede in der relativen Durchblutung bis zu einem zweifachen des Mittelwertes verzeichnet werden, wie Grafik 4.3 zeigt. Weiterhin kann man der Grafik entnehmen, dass sich die interindividuelle Variabilität der Probanden untereinander bis zu einem dreifachen des Mittelwertes der Perfusion Units unterscheiden kann. Die Ergebnisse dieser Seitenvergleiche lassen somit eine starke Abhängigkeit von der Lokalisation der Sonde vermuten, während wiederholte Messungen an der gleichen Stelle reproduzierbar waren, da anhand der Grafiken 4.1 und 4.2 deutlich wird, dass die intraindividuelle Variabilität der erfassten Fluxwerte an gleicher Stelle bei einer nach fünf Minuten wiederholten Messung unter gleichen Bedingungen vernachlässigbar klein ist. Diese Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen mittels LDI zur Erfassung der Mikrozirkulation der kortikalen Durchblutung an der Tibia von Kaninchen (Roxane C 2001).

Zusammenfassend ist hier also festzustellen, dass die von der Sonde erfassten Durchblutungswerte stark von der Lokalisation der Sonde abhängen. Die Druckdifferenz Δp lässt sich nur bedingt durch die systolischen bzw. diastolischen Drücke beschreiben, da die Distanz zwischen den beiden zu bestimmenden Druckpunkten sehr klein ist, die Gefäßanatomie nicht bekannt ist und die treibende Druckdifferenz jene ist, welche zwischen dem venösen System und dem präkapillären System aufgebaut wird. Die Überprüfung mit Hilfe der Korrelation nach Pearson zeigte schließlich auch, dass sowohl die Herzfrequenz der Patienten als auch die Druckdifferenz als wesentliches Maß für die Regulation der Volumenstromstärke, aufgliedert in den systolischen und diastolischen Wert, in keinen Zusammenhang mit den erfassten Mittelwerten der Perfusion Units gebracht werden konnten. Eine gleiche Untersuchung auf funktionelle Abhängigkeit von den Parametern Herzfrequenz und systolischen/diastolischen Druck wurde auch in Bezug auf die Fouriertransformierte durchgeführt und zeigte ebenso keine Abhängigkeiten. Die Viskosität η , von welcher die Durchblutung in zweiter Linie abhängt, und welche maßgeblich durch den Hämatokrit bestimmt wird, lässt sich auch nur bedingt in Abhängigkeit der korpuskulären Bestandteile des Blutes beschreiben, da zusätzlich für das Zähigkeitsverhalten des Blutes weiterhin Desaggregation und Deformierung der Erythrozyten in schneller Strömung und die Bildung von Erythrozytenaggregaten bei langsamer Strömung (McHedlishvili G 1998, 2004) verantwortlich sind. Weiterhin orientieren sich in Gefäßen mit Durchmessern von weniger als etwa $300\mu\text{m}$ die deformierbaren Erythrozyten auf die Gefäßmitte, was als Fåhræus-Lindqvist-Effekt bekannt ist und welcher eine Absenkung des Hämatokritwertes auf 10 bis 20% (Pries AR 2003, McHedlishvili G 2001) bewirken kann. Unter normalen Bedingungen wird dieser Effekt im Mikrozirkulationsgebiet durch den starken Anstieg der Viskosität bei langsamen Strömungsgeschwindigkeiten ausgeglichen. Es kommt hier zu einer reversiblen Zusammenlagerung der Erythrozyten, die unter dem Begriff des Rouleaux- oder Geldrollenphänomens bekannt ist (Baskurt OK 2004, Wang CY 2003). Aus diesem Grund ist eine alleinige Beschreibung des Zähigkeitsverhaltens des Blutes in den Endstromgebieten über den Hämatokrit nicht möglich. Eine Korrelation zwischen dem Hämatokrit und den Perfusion Units einerseits und der Fouriertransformierten andererseits konnte bei Prüfung auf funktionale Abhängigkeit so auch nicht nachgewiesen werden. Als letzte abhängige Variable bleibt der Gefäßradius r , welcher über eine aktive Veränderung durch die glatte Muskulatur

eine wichtige Bedeutung für die Regulation der Durchblutung erhält. Verringert sich der Gefäßradius beispielsweise um die Hälfte, so beträgt die Durchblutung nach dieser Reduktion nur noch 1/16 des Ausgangswertes. Im umgekehrten Fall führt eine Verdoppelung des Radius entsprechend zu einer 16fach höheren Stromstärke. Ein bestimmbarer Parameter als Maß für die Vasomotion und somit die aktive Änderung des Radius lässt sich für einzelne Gefäßstrukturen mit der Laser-Doppler-Flowmetrie nicht nachweisen. Wie oben jedoch aufgezeigt spiegeln die gemessenen Signale Bewegungen innerhalb des Messvolumens der Laser-Doppler-Sonde wider. Diese Bewegungen wiederum werden unter optimalen Untersuchungsbedingungen im wesentlichen durch die Vasomotion der betrachteten Gefäße hervorgerufen. Für die registrierten Laser-Doppler-Fluxmetrie-Werte wurden Varianzanalysen durchgeführt. Hier zeigten sich bezüglich der Perfusion Units keine signifikanten Unterschiede, was vermuten lässt, dass die relative Durchblutung im Bereich der Mikrozirkulation im Übergangsbereich von Periost zu Knochen zwischen den Gruppen gleich oder zumindest in der Gruppe der Osteoporosepatienten nicht reduziert ist. Eine Analyse der Fouriertransformierten bzw. deren Integral zeigte jeweils einen deutlichen Unterschied in den Gruppen Osteoporose und der Gruppe der Patienten, die keinen Anhalt für eine Knochendichteminderung aufwiesen, sowie zwischen der Gruppe der osteopenischen Patienten und der „gesunden“ Gruppe. Es zeigten sich hierbei jeweils reduzierte Werte der Fouriertransformierten sowie deren Integral, was auf eine veränderte Vasomotion im Bereich des Übergangs von Periost zu Knochen schließen lässt. Eine weiterführende Interpretation dieser Ergebnisse ist im Rahmen dieser Pilotstudie nicht sinnvoll und erfordert weiterführende Untersuchungen wie zum Beispiel invasive Messungen direkt auf der Knochenoberfläche des distalen Radius.

6 Zusammenfassung

Die Mechanismen, welche in die adaptativen Umbauvorgänge des Knochens verwickelt sind und eine entsprechende Bedeutung für das Remodeling des Skelettes haben, sind noch nicht endgültig verstanden. Die Mikrozirkulation des Knochens scheint hierbei aber eine wichtige Rolle zu spielen. Weiterhin spielt sie eine wesentliche Rolle im Knochenstoffwechsel sowie der Heilung des Knochens (Gross TS 1999, Judex S 1997). Selbstverständlich transportiert die Mikrozirkulation Nährstoffe zum Knochen und entfernt unerwünschte Produkte des Knochenstoffwechsels (Bray RC 1995). Bisherige Methoden, die Durchblutung in Periost und Knochen zu erfassen, sind allerdings sehr zeitaufwendig und erfordern eine invasive Messung und somit die Gewebszerstörung. Unterschiedliche Techniken wie die Bestimmung der radioaktiven Clearance (Lausten GS 1993) oder die Verwendung von Mikrosphären (Ferrell WR 1990, Gross TS 1999) können zur Abschätzung des Blutflusses im Knochen herangezogen werden. Diese Verfahren erfordern jedoch die Gewebszerstörung und sind für ein dynamisches Monitoring nicht geeignet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist der nicht invasive Vergleich der Mikrozirkulation im Bereich des Übergangs von Knochen zu Periost am distalen Radius bei Osteoporosepatienten und Patienten ohne Nachweis einer Knochenstoffwechselstörung. Bei elf Probanden und 110 Patienten wurde die Mikrozirkulation im Knochen-Periost-Bereich des distalen Radius mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie gemessen. Eine weitere Analyse der gemessenen Signale erfolgte mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation, sowie deren Auflösung über die Zeit. Als Vasomotion werden spontan oder autonom induzierte Änderungen der Kontraktion glatter Muskulatur, vornehmlich kleiner arterieller Gefäße, bezeichnet. In den vorliegenden Messungen ließen sich als Vasomotionsmuster zum einen die Herzfrequenz, zum anderen die arterioläre Vasomotion sowie venoläre, respiratorisch bedingte Druckschwankungen nachweisen. Bezüglich der mittleren Durchblutung konnte man im Vergleich von Gesunden und Osteoporose-Patienten keine Unterschiede feststellen. Demgegenüber wies das Integral der Fouriertransformierten bei Osteoporosepatienten niedrigere Werte auf. Eine weitere Analyse erfolgte gemäß dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz, wobei jedoch weder eine Auswirkung des Hämatokrits noch eine Auswirkung des Blutdrucks auf die erfassten Parameter nachgewiesen werden konnte. Ebenso ergab sich in den

vorliegenden Untersuchungen kein Anhalt für eine Abhängigkeit der erfassten Signale von klinischen oder laborchemischen Parametern. Insgesamt lassen die vorliegenden Ergebnisse jedoch vermuten, dass die Mikrozirkulation im Bereich des Übergangs von Periost zu Knochen bei Osteoporosepatienten gestört ist. Dies könnte eine Folge der Osteoporose sein, da die gestörte Mikroarchitektur des Knochens auch gestörte Knochenumbauprozesse zur Folge hat. Die Rekrutierung, Differenzierung und Aktivierung der einzelnen Knochenzellpopulationen werden über Hormone und Zytokine gesteuert, welche wiederum über das Gefäßsystem zu den Zellen transportiert werden müssen. Das dichte Gefäßnetzwerk des Periosts versorgt die kortikalen Anteile im wesentlichen über Kapillaren. Weiterführende Untersuchungen sollten mit Hilfe des Laser-Doppler perfusion imaging durchgeführt werden, da hier viel besser als mittels der Laser-Doppler Flowmetrie eine räumliche Auflösung der Mikrozirkulation dargestellt werden kann. Smits et al. zeigten, dass jedoch auch mit dem Verfahren der LDF regionale Unterschiede in der Durchblutung über mehrere Einzelmessungen in dem interessierenden Gebiet erhalten werden können (Smits GJ 1986). Rückblickend ist festzustellen, dass sich die Beantwortung der Fragestellung als viel schwieriger wie eingangs erwartet herausgestellt hat. Durch die oben mehrfach erwähnten Grenzen der Messmethode war eine Interpretation erst durch eine mathematische Aufarbeitung der Signale möglich. Eine weitergehende Interpretation der Ergebnisse insbesondere des Integrals der Fouriertransformierten ist ohne zusätzliche invasive Messungen zur Überprüfung der Werte nicht möglich. Hier ließe sich nämlich zeigen, wie weit ein gemessener Wert vom tatsächlichen Wert abweicht. Dieser Parameter konnte jedoch nicht überprüft werden, da zum einen Vergleichswerte für die Messungen der einzelnen Patienten fehlen und die ausgegebenen Werte relativen Einheiten entsprechen, die nur zueinander in Beziehung gesetzt werden können. Die Beantwortung dieser Fragen ist weiteren Arbeiten vorbehalten und war auch nicht Ziel dieser Pilotstudie.

7 Anhang

7.1 Laser – Doppler – Effekt: Fallbeispiele

Fall 2: Ruhende Quelle – Bewegter Beobachter.

$$\text{Z.z.: } f_B = \frac{c_B}{\lambda_Q} = f_Q \cdot \left[1 \pm \frac{v_B}{c}\right]$$

$$\text{Folgt aus } c = \lambda \cdot f, \text{ denn } f_B = \frac{c_B}{\lambda} = \frac{c + v_B}{\lambda} = \frac{c + v_B}{\frac{c}{f_Q}} = f_Q \cdot \frac{c + v_B}{c} = f_Q \cdot \left[1 + \frac{v_B}{c}\right]$$

Fall 3: Bewegte Quelle – Ruhender Beobachter.

$$\text{Z.z.: Verzögerung } \Delta T_Q = \frac{v_Q \cdot T_Q}{c}$$

$$\text{Folgt aus } t = \frac{s}{v}$$

$$\text{Z.z.: } f_B = f_Q \cdot \frac{1}{1 \pm \frac{v_Q}{c}}$$

Bew.: Für die Zeiten der auf den Beobachter treffenden Signale folgt

$$\text{gemäß der Verzögerung } \Delta T_Q = \frac{v_Q \cdot T_Q}{c} :$$

$$T_B = T_Q \pm \Delta T_Q = T_Q \pm \frac{v_Q \cdot T_Q}{c} = \left[1 \pm \frac{v_Q}{c}\right] \cdot T_Q$$

Mit $f_B = \frac{1}{T_B}$ und $f_Q = \frac{1}{T_Q}$ empfängt der Beobachter die Wellen

$$\text{mit der Frequenz } f_B = f_Q \cdot \frac{1}{1 \pm \frac{v_Q}{c}} .$$

7.2 Laborparameter und Testverfahren

Parameter	Kürzel	Material	Alter	Referenz	Einheit	Kommentar Analyseverfahren
Alpha-Amylase	AMY	Serum, HepPI		< 100	U/l (37°C)	PHOT
Alpha-Amylase-Isoenzyme	AMYI	Serum		s.Arztbrief		
Albumin	ALBU	Serum, HepPI	> 1J	35-50	g/l	PHOT
			< 1J	30-42		
Alkalische Phosphatase	APH	Serum	m	40 - 129	U/l (37°C)	Erhöhte Werte durch: Allopurinol, Carbamazepin, Erythromycin, Ranitidin, Verapamil
Bilirubin gesamt	BIL1	Serum, HepPI	Neugeb. > 1M 1 LT 2 LT	< 0,5 < 1,0 2 - 6 6 - 7	mg/dl	Probe vor Licht schützen! PHOT
Calcium	CA	Serum, HepPI	> 2 LT	2,0-2,6	mmol/l	PHOT
Chlorid	CL	Serum, HepPI		97-108	mmol/l	
Cholesterin	CHOL	Serum, HepPI		120-220	mg/dl	ISE mind. 10 h Nahrungskarenz beachten!
Creatinin	CR	Serum, HepPI	m	0,7 - 1,3	mg/dl	
Eiweiß	EIWG	Serum, HepPI		65-82	g/l	PHOT
	PALB	Präalbumin		< 0,1	%	ELFO
	ABUM	Albumin		57-68	%	ELFO
	A1	a 1- Globulin		1,5-6,0	%	ELFO
	A2	a 2- Globulin		5 - 11	%	ELFO
	GAM	g - Globulin		10 - 18	%	ELFO
Parameter	Kürzel	Material	Alter	Referenz	Einheit	Kommentar

						Analyseverfahren
Eiweiß	GAM	g - Globulin		10 - 18	%	ELFO
Gamma-Glutamyl- Transpeptidase	GGT	Serum,HepPI	2LT-6M	< 210	U/l ,(37°C)	PHOT
			6M-1J	< 39		
			1J-12J	< 26		
			m	10 - 66		
			f	5 - 39		
Glucose	GLUC	Serum,HepPI	Frühgeb.	20-60	mg/dl	PHOT
		Na-F,EDTA				
			Neugeb.	30-60		
			Säugl.	50-90		
			> 1 J	70-110		nüchtern
			> 1 J	60-100		nüchtern
Glutamat-Dehydrogenase	GLDH	Serum,HepPI	m	< 6,4	U/l (37°C)	PHOT
			f	< 4,8		
Glutamat-Oxalacetat- Transaminase (AST)	GOT	Serum,HepPI	<1 J	<100	U/l (37°C)	Hämolyse störtPHOT
			1-16 J	12 - 57		Reaktion mit Pyridoxalphosphat
			m	10 - 50	f	10 - 35

<http://www.uniklinikum-giessen.de/klinchem/KlinischeChemie.html>

7.3 Tabelle „Deskriptive Statistik der Osteoporosepatienten“

Patient	Geschl [m/w]	Alter	Integral FFT	Av.FFT	Av.PU	Puls [1/min]	Blutdruck [mmHg]
1	w	75	0,306	0,005±0,003	0,959±0,158	47	110/70
2	w	67	0,448	0,008±0,004	1,221±0,206	54	125/80
3	w	57	0,466	0,008±0,005	0,748±0,174	75	130/70
4	w	87	0,526	0,009±0,007	1,688±0,379	63	135/75
5	w	76	0,532	0,009±0,005	0,892±0,195	72	120/80
6	w	73	0,566	0,010±0,005	1,312±0,266	49	150/85
7	w	47	0,571	0,010±0,005	0,799±0,192	61	100/70
8	w	69	0,578	0,010±0,005	1,254±0,298	53	120/65
9	w	63	0,590	0,010±0,007	1,907±0,500	62	160/90
10	w	76	0,596	0,010±0,006	1,312±0,278	75	140/85
11	w	54	0,622	0,011±0,007	1,131±0,252	52	125/75
12	w	59	0,659	0,011±0,006	0,903±0,240	77	170/90
13	w	62	0,671	0,011±0,006	1,580±0,243	67	140/75
14	w	73	0,740	0,013±0,007	1,570±0,315	58	130/70
15	w	81	0,750	0,013±0,007	1,696±0,316	67	120/80
16	w	86	0,786	0,013±0,007	1,944±0,338	58	140/85
17	w	79	0,840	0,014±0,006	1,847±0,300	73	155/90
18	w	75	0,874	0,015±0,007	1,931±0,375	76	130/80
19	w	60	0,900	0,015±0,008	1,808±0,383	74	110/70
20	w	75	0,914	0,015±0,008	1,937±0,406	86	135/75
21	w	76	0,960	0,016±0,010	1,629±0,365	56	100/70
22	w	80	0,960	0,016±0,008	1,529±0,470	78	140/85
23	w	77	0,963	0,016±0,008	3,482±0,545	86	135/75
24	w	65	1,034	0,018±0,010	1,912±0,442	54	160/90
25	w	78	1,101	0,019±0,010	2,559±0,468	50	155/90
26	w	77	1,131	0,019±0,009	2,468±0,615	53	130/75
27	w	82	1,165	0,020±0,011	1,658±0,473	59	125/80
28	w	79	1,188	0,020±0,008	2,768±0,580	68	115/60
29	w	83	1,320	0,022±0,017	2,075±0,471	59	120/75
30	w	67	1,361	0,023±0,014	2,748±0,615	63	140/80
31	w	68	1,364	0,023±0,011	1,465±0,517	45	120/60
32	w	81	1,442	0,024±0,014	2,386±0,581	75	120/80
33	w	73	1,513	0,026±0,011	2,429±0,826	50	130/70
34	w	84	1,590	0,027±0,016	2,328±0,560	75	110/65
35	w	63	1,704	0,029±0,014	2,065±0,547	61	100/60
36	w	76	1,911	0,032±0,024	3,794±0,818	60	125/80
37	w	76	2,473	0,042±0,021	3,766±0,987	58	130/75
38	w	79	2,657	0,045±0,036	2,499±0,829	61	110/70
39	m	66	0,476	0,008±0,004	1,055±0,175	56	125/80
40	m	48	0,564	0,010±0,004	1,139±0,256	53	140/85
41	m	56	0,673	0,011±0,006	1,625±0,260	75	115/60
42	m	67	0,682	0,012±0,006	1,304±0,246	56	120/80
43	m	81	0,736	0,012±0,007	1,273±0,319	64	160/90
44	m	55	0,762	0,012±0,007	1,078±0,279	74	135/75
45	m	58	0,850	0,014±0,007	1,175±0,347	60	120/75
46	m	71	0,888	0,015±0,008	1,608±0,340	58	120/80
47	m	64	1,276	0,022±0,013	2,457±0,505	76	130/70

Tabelle 4.2
Deskriptive Statistik der Osteoporosepatienten

7.4 Tabelle „Deskriptive Statistik der Patienten mit Osteopenie“

Patient	Geschl. [m/w]	Alter [Jahre]	Integral FFT	Av.FFT	Av.PU	Puls [1/min]	Blutdruck [mmHg]
1	w	80	0,626	0,011±0,007	1,793±0,255	76	110/70
2	w	56	0,672	0,011±0,007	1,033±0,332	84	135/70
3	w	63	0,674	0,011±0,007	2,132±0,551	93	135/80
4	w	77	0,700	0,012±0,007	1,091±0,254	69	105/70
5	w	72	0,729	0,012±0,006	1,108±0,259	73	145/85
6	w	72	0,790	0,014±0,007	0,948±0,257	55	110/65
7	w	73	0,791	0,013±0,007	1,481±0,287	63	120/75
8	w	65	0,808	0,014±0,007	1,813±0,404	71	125/80
9	w	75	0,814	0,014±0,007	1,780±0,299	52	130/75
10	w	55	0,829	0,014±0,008	1,513±0,289	64	120/65
11	w	64	0,843	0,015±0,008	1,373±0,297	47	130/80
12	w	65	0,864	0,015±0,008	1,758±0,414	63	125/85
13	w	62	0,871	0,015±0,007	1,322±0,345	57	115/80
14	w	78	0,899	0,015±0,010	1,604±0,521	67	145/85
15	w	69	0,921	0,016±0,014	1,406±0,391	64	120/65
16	w	83	0,948	0,016±0,009	1,615±0,315	70	110/70
17	m	46	0,589	0,020±0,012	1,541±0,324	57	135/80
18	m	66	0,889	0,015±0,008	1,746±0,311	63	160/90
19	m	66	0,989	0,017±0,013	1,297±0,352	59	105/65
20	m	49	1,194	0,020±0,011	2,345±0,498	80	160/85
21	m	61	1,310	0,022±0,012	2,005±0,638	68	125/80

Tabelle 4.3
Deskriptive Statistik der Osteopeniepatienten

7.5 Tabelle „Deskriptive Statistik der Patienten ohne Nachweis einer Knochenstoffwechselstörung“

Patient	Geschl. [m/w]	Alter [Jahre]	Integral FFT	Av.FFT	Av.PU	Puls [1/min]	Blutdruck [mmHg]
1	w	49	0,564	0,010±0,006	1,244±0,212	68	130/70
2	w	52	0,630	0,011±0,006	1,494±0,291	61	145/80
3	w	50	0,670	0,011±0,006	0,910±0,258	54	120/80
4	w	56	0,747	0,013±0,008	2,292±0,374	53	120/65
5	w	51	0,920	0,016±0,007	1,560±0,313	59	90/60
6	w	72	0,962	0,016±0,009	1,785±0,367	64	150/90
7	w	43	1,011	0,017±0,010	1,184±0,382	72	120/75
8	w	71	1,026	0,017±0,009	2,159±0,369	69	140/85
9	w	46	1,050	0,018±0,010	1,518±0,440	56	135/80
10	w	47	1,052	0,016±0,010	1,379±0,318	67	120/80
11	w	50	1,052	0,018±0,009	2,080±0,337	84	110/70
12	w	60	1,088	0,018±0,010	2,219±0,669	51	125/75
13	w	40	1,089	0,018±0,008	1,530±0,393	66	120/80
14	w	48	1,097	0,019±0,010	1,982±0,394	78	140/85
15	w	79	1,117	0,019±0,010	2,406±0,398	73	110/70
16	w	47	1,119	0,019±0,011	1,357±0,389	69	125/75
17	w	48	1,232	0,021±0,011	1,517±0,382	42	100/60
18	w	64	1,267	0,021±0,011	1,614±0,440	93	145/85
19	w	59	1,285	0,025±0,010	1,832±0,486	83	130/75
20	w	46	1,292	0,022±0,011	1,741±0,404	58	125/80
21	w	44	1,297	0,022±0,013	1,075±0,423	47	110/65
22	w	50	1,306	0,022±0,013	1,446±0,395	74	120/80
23	w	70	1,320	0,022±0,012	1,764±0,461	73	110/80
24	w	63	1,334	0,023±0,012	2,579±0,530	81	135/80
25	w	53	1,346	0,023±0,011	1,562±0,425	70	165/95
26	w	68	1,365	0,023±0,013	1,745±0,564	62	155/85
27	w	71	1,420	0,024±0,012	2,069±0,565	68	135/75
28	w	71	1,490	0,025±0,014	1,666±0,658	69	120/65
29	w	58	1,495	0,025±0,016	1,581±0,487	56	110/60
30	w	65	1,533	0,026±0,012	1,903±0,493	65	160/85
31	w	65	1,561	0,026±0,014	1,831±0,553	49	120/70
32	w	62	1,612	0,027±0,015	2,450±0,652	67	135/75
33	w	55	1,780	0,030±0,027	1,797±0,814	59	130/75
34	w	75	1,790	0,030±0,016	2,313±0,561	42	125/80
35	w	67	1,808	0,031±0,012	1,639±0,492	84	115/70
36	w	75	1,818	0,031±0,024	2,655±0,829	51	120/75
37	w	39	2,013	0,035±0,008	0,921±0,613	79	145/90
38	w	41	3,174	0,054±0,034	4,602±1,298	73	120/80
39	w	65	3,726	0,063±0,037	2,695±0,993	68	125/75
40	m	68	0,505	0,009±0,004	1,787±0,291	52	140/85
41	m	53	1,363	0,023±0,015	2,001±0,458	57	125/75
42	m	40	1,509	0,026±0,014	1,408±0,471	61	150/85

Tabelle 4.4
Deskriptive Statistik der Gruppe ohne Erkrankungen des Knochenstoffwechsels

7.6 Fourier-Transformation

Mit Hilfe der Fourier-Transformation ist eine Analyse nicht periodischer Funktionen möglich. Man betrachtet eine Funktion f , die auf dem Intervall $[-\tau, \tau]$ definiert ist.

Diese Funktion kann man sich aus Überlagerungen von harmonischen Schwingungen entstanden denken; diese sind

die Grundschwingungen $\cos(\frac{\pi}{\tau}t)$, $\sin(\frac{\pi}{\tau}t)$ und

die Oberschwingungen $\cos(\frac{k\pi}{\tau}t)$, $\sin(\frac{k\pi}{\tau}t)$ mit $k = 2, 3, 4, \dots$

Die Funktion f kann man nun also folgendermaßen schreiben:

$$f(t) = a_0 + \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n (a_k \cos(\frac{k\pi}{\tau}t)) + \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n (b_k \sin(\frac{k\pi}{\tau}t))$$

Die Funktion $f(t)$ lässt sich mit Hilfe der Eulerschen Formeln

$$\cos(t) = \frac{e^{it} + e^{-it}}{2} \text{ und } \sin(t) = \frac{e^{it} - e^{-it}}{2i}$$

in eine komplexe Darstellung schreiben. Im Gegensatz zu den trigonometrischen Funktionen kann man mit diesen Exponentialfunktionen besser rechnen. Setzt man also diese Formeln für $\cos(t)$ und $\sin(t)$ in $f(t)$ ein, dann ergibt sich

$$f(t) = a_0 + \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n (a_k \frac{e^{\frac{i k \pi}{\tau} t} + e^{-\frac{i k \pi}{\tau} t}}{2}) + \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n (b_k \frac{e^{\frac{i k \pi}{\tau} t} - e^{-\frac{i k \pi}{\tau} t}}{2i})$$

bei Vereinfachung folgt:

$$f(t) = a_0 + \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n ((\frac{a_k - ib_k}{2}) e^{\frac{i k \pi}{\tau} t} + \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n ((\frac{a_k + ib_k}{2}) e^{-\frac{i k \pi}{\tau} t})$$

man definiert nun

$$f(t) =: \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=-\infty}^n c_k e^{\frac{i k \pi}{\tau} t}$$

mit einem neuen Koeffizienten c_k für $k \in \mathbb{Z}$.

Analog zu den Fourier-Koeffizienten periodischer Funktionen kann man c_k als ein Maß für den Anteil der Frequenz $\frac{k\pi}{\tau}$ an der Funktion f ansehen.

Die Koeffizienten c_k mit $k \in \mathbb{Z}$ lassen sich nach demselben Prinzip wie bei der Fourier-Analyse periodischer Funktionen mittels Integration berechnen. Zuvor

erweitern wir $f(t)$ mit $e^{-\frac{i n \pi}{\tau} t}$ mit $n \in \mathbb{Z}$. Man erhält

$$\int_{-\tau}^{\tau} f(t) e^{-\frac{i n \pi}{\tau} t} dt = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=-\infty}^n (c_k \int_{-\tau}^{\tau} e^{i(k-n)\frac{\pi}{\tau} t} dt)$$

Berechnet man nun das rechte Integral für die Fälle $k \neq n$, $k = n = 0$ und $k = n > 0$ aus, so ist für die Bestimmung der Fourier-Koeffizienten nur der Fall $k = n > 0$ relevant, da für den Fall $k \neq n$ das Integral 0 ist und die Ergebnisse für die Fälle $k = n = 0$ und $k = n > 0$ identisch sind. Für $k = n$ ergibt sich also

$$c_n = \frac{1}{2\tau} \int_{-\tau}^{\tau} f(t) e^{-i \frac{k\pi}{\tau} t} dt$$

Folglich ist

$$f(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=-\infty}^n \left(\frac{1}{2\tau} \int_{-\tau}^{\tau} f(t) e^{-i \frac{k\pi}{\tau} t} dt \right) e^{i \frac{k\pi}{\tau} t}$$

Schreiben wir $\omega_k = \frac{k\pi}{\tau}$ und $\Delta \omega_k = \omega_k - \omega_{k-1} = \frac{k\pi}{\tau} - \frac{(k-1)\pi}{\tau} = \frac{\pi}{\tau}$ und erweitern wir $f(t)$ mit

$\Delta \omega_k$, dann gilt:

$$f(t) \frac{\pi}{\tau} = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=-\infty}^n \left(\frac{1}{2\tau} \int_{-\tau}^{\tau} f(t) e^{-i \omega_k t} dt \right) e^{i \omega_k t} \Delta \omega_k$$

$$f(t) = \frac{1}{2\pi} \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=-\infty}^n \left(\int_{-\tau}^{\tau} f(t) e^{-i \omega_k t} dt \right) e^{i \omega_k t} \Delta \omega_k$$

Bei genauerer Betrachtung des letzten Ausdrucks erkennt man eine sog. Riemannsche Summe. Man lässt nun τ gegen unendlich streben. $\Delta \omega_k$ strebt gegen 0, da τ bei $\omega_k = \frac{k\pi}{\tau}$ immer größer und somit der gesamte Ausdruck immer kleiner wird.

$\Delta \omega_k$ geht zu $d\omega$ und die Summe zum Integral über. Beim Übergang von $\int_{-\tau}^{\tau} f(t) e^{-i \omega_k t} dt$ zum Integral mit den Grenzen von $-\infty$ bis ∞ - man lässt hier die Periode immer größer werden - wird die Forderung nach einer periodischen Funktion fallengelassen. Stellt man sich nun das Frequenz-Amplituden-Diagramm vor, so rücken hier die einzelnen Spektrallinien immer dichter zusammen, so dass man schließlich ein kontinuierliches Spektrum erhält, während man bei der Fourier-Reihen-Entwicklung die periodische Funktion durch eine abzählbar, unendliche Folge von trigonometrischen Funktionen dargestellt hat. Um zum eigentlichen Problem zurückzukommen, erwartet man also den Ausdruck

$$f(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \left(\int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{-i \omega t} dt \right) e^{i \omega t} d\omega, \quad (1)$$

der zu der Beziehung

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f^*(\omega) e^{i \omega t} d\omega \quad (2)$$

führt und man hier die Fourier-Transformierte f^* der Funktion f zum ersten Mal definiert:

$$f^*(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt$$

Beim Übergang von (1) zu (2) entscheiden sich viele Mathematikbücher, für eine symmetrische Aufteilung des Faktors $\frac{1}{2\pi}$.

Man kann nicht von einer einheitlichen Definition der Fourier-Transformierten sprechen, da vielmals die Fourier-Transformierte unterschiedlich definiert wird, z.B. durch

$$f^*(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt, \quad f^*(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-2\pi i\omega t} dt, \quad f^*(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt.$$

Analog zu der Fourier-Analyse periodischer Funktionen entsteht die Fourier-Transformierte in dieser Entwicklung aus den Koeffizienten c_k mit $\omega = \frac{k\pi}{\tau}$.

Wie schon erwähnt sind die Koeffizienten jeweils ein Maß für den Anteil der jeweiligen Frequenz an der Funktion f . Die Fourier-Transformierte stellt hier ein Maß für den Anteil der Frequenz ω an der Funktion f dar. Die Funktion f ist eine Darstellung im Zeitbereich; die Fourier-Transformierte f^* ist eine Darstellung im Frequenzbereich.

8 Literaturverzeichnis

Alagiakrishnan K, Juby A, Hanley D, Tymchak W, Sclater A

Role of vascular factors in osteoporosis.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003; 58(4): 362-6

Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, et al.

Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy.

Lab Invest 2002; 82(10): 1399-405

Anderson RR, Parrish P.

The optics of human skin.

J Invest Dermatol 1981; 77:13-9

Arbit E, DiResta GR

Application of laser Doppler flowmetry in neurosurgery.

Neurosurg Clin N Am 1996; 7(4): 741-8

Armstrong JK, Wenby RB, Meiselman HJ, Fisher TC

The hydrodynamic radii of macromolecules and their effect on red blood cell aggregation.

Biophys J 2004; 87(6): 4259-70

Arnfield MR, Mathew R, Tulip J, and McPhee MS

Analysis of tissue optical coefficients using an approximate equation valid for comparable absorption and scattering.

Phys Med Biol 1992 37: 1219-1230

Atik OS, Gunal I, Korkusuz F

Burden of osteoporosis.

Clin Orthop Relat Res 2006; 443: 19-24

Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E

Cardiovascular disease and osteoporosis.

J Endocrinol Invest 2005; 28(10 Suppl): 69-72

Baskurt OK, Meiselman HJ

Blood rheology and hemodynamics.

Semin Thromb Hemost 2003; 29(5): 435-50

Baskurt OK, Yalcin O, Meiselman HJ

Hemorheology and vascular control mechanisms.

Clin Hemorheol Microcirc 2004; 30(3-4): 169-78

Bassett GS, Barton KL, Skaggs DL

Laser Doppler flowmetry during open reduction for developmental dysplasia of the hip.

Clin Orthop Relat Res 1997(340): 158-64

Benninghoff A, Drenckhahn D

Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie

Urban & Fischer Verlag 2002

Berardesca E, Leveque JL, Masson P

EEMCO guidance for the measurement of skin microcirculation.

Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002; 15(6): 442-56

Boggett D, Blond J, Rolfe P

Laser Doppler measurements of blood flow in skin tissue.

J Biomed Engin 1985, 7; 225-232

Boskey AL, DiCarlo E, Paschalis E, West P, Mendelsohn R

Comparison of mineral quality and quantity in iliac crest biopsies from high- and low-turnover osteoporosis: an FT-IR microspectroscopic investigation.

Osteoporos Int 2005; 16(12): 2031-8

Braverman IM

The cutaneous microcirculation.

J Investig Dermatol Symp Proc 2000; 5(1): 3-9

Bray R, Forrester K, McDougall J, Damji A, Ferrell W

Evaluation of laser Doppler imaging to measure blood flow in knee ligaments of adult rabbits.

Med Biol Eng Comput 1996; 34: 227-231

Bray RC, Doschak MR

Blood supply and vascular response of joint connective tissues.

Curr Opin Orthop 1995; 6:41-51

Briers JD

Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging.

Physiol Meas 2001; 22(4): 35-66

Brown JP, Josse RG

2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.

Cmaj 2002; 167(10 Suppl): 1-34.

Burkhardt R, Bartl R, Demmler K, Kettner G

Twelve theses on the pathogenesis of primary and secondary osteoporosis based on histological observations.

Klin Wochenschr 1981; 59(1): 5-18

Canalis E

Novel treatments for osteoporosis.

J Clin Invest 2000; 106(2): 177-9

Carpentier PH

Current techniques for the clinical evaluation of the microcirculation.

J Mal Vasc 2001; 26(2): 142-7

Carr RT, Lacoïn M

Nonlinear dynamics of microvascular blood flow.

Ann Biomed Eng 2000; 28(6): 641-52

Chami G, Jeys L, Freudmann M, Connor L, Siddiqi M

Are osteoporotic fractures being adequately investigated? A questionnaire of GP & orthopaedic surgeons.

BMC Fam Pract 2006; 7: 7

Chan RC, Forrester K, McDougall JJ, Bray RC, Zernicke RF

Dynamic measurement of bone blood perfusion with modified laser Doppler imaging.

J Orthop Res 1999; 17(4): 578-81

Chatterjee JS

A critical evaluation of the clinimetrics of laser Doppler as a method of burn assessment in clinical practice.

J Burn Care Res 2006; 27(2): 123-30

Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR

Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans.

Trends Pharmacol Sci 2006; 27(9): 503-8

Doppler JC

Ueber das farbige Licht der Doppelsterne und einige andere Gestirne des Himmels.

Abhandlung der Königl. Böhmisches Gesellschaft der Wissenschaft 1843; 465-82

Drury JL, Dembo M

Hydrodynamics of micropipette aspiration.

Biophys J 1999; 76: 110-28

El Maraghy AW, Humeniuk B, Anderson GI, Schemitsch EH, Richards RR

Femoral bone blood flow after reaming and intramedullary canal preparation: a canine study using laser Doppler flowmetry.

J Arthroplasty 1999; 14(2): 220-6

Enden G, Popel AS

A numerical study of the shape of the surface separating flow into branches in microvascular bifurcations.

J Biomech Eng 1992; 114(3): 398-405

Ferrell WR, Khoshbaten A, Angerson WJ

Responses of bone and joint blood vessels in cats and rabbits to electrical stimulation of nerves supplying the knee.

J Physiol 1990; 431: 677-87

Ferrell WR, Lockhart JC, Karimian SM

Tachykinin regulation of basal synovial blood flow.

Br J Pharmacol 1997; 121:29-34

Forrester K, Doschak M, and Bray R

In vivo comparison of scanning technique and wavelength in laser Doppler perfusion imaging: measurement in knee ligaments of adult rabbits.

Med Biol Eng Comput 1997; 35: 581-586

Fullerton A, Stucker M, Wilhelm KP

Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project.

Contact Dermatitis 2002; 46(3): 129-40

Gazelius B, Olgart L, Edwall B, Edwall L

Non-invasive recording of blood flow in human dental pulp.

Endodontics and Dental Traumatology 1986; 2, 219-221

Gazelius B, Olgart L, Edwall B

Restored vitality in luxated teeth assessed by laser Doppler flowmeter.

Endodontics and Dental Traumatology 1988; 4, 265-268

Gross TS, Damji AA, Judex S, Bray RC, Zernicke RF

Bone hyperemia precedes disuse-induced intracortical bone resorption.

J Appl Physiol 1999; 86:230-235

Grys G, Orlowski J, Pomianowski S, Sawicki G

The value of laser Doppler examination of differential diagnosis of the Sudeck syndrome with local osteoporosis after tibia fracture.

Przeegl Lek 2003; 60(10): 645-8

Hemington-Gorse SJ

A comparison of laser Doppler imaging with other measurement techniques to assess burn depth.

J Wound Care 2005; 14(4): 151-3

Hempfling A, Leunig M, Notzli HP, Beck M, Ganz R

Acetabular blood flow during Bernese periacetabular osteotomy: an intraoperative study using laser Doppler flowmetry.

J Orthop Res 2003; 21(6): 1145-50

Herzog L, Huber FX, Meeder PJ, Muhr G, Buchholz J

Laser doppler flow imaging of open lower leg fractures in an animal experimental model.

J Orthop Surg 2002; 10(2): 114-9

Hinsley DE, Hobbs CM, Watkins PE

The role of laser Doppler flowmetry in assessing the viability of bone fragments in an open fracture.

Injury 2002; 33(5): 435-8

Holzle F, Rau A, Swaid S

Simultaneous noninvasive monitoring for radial forearm and fibula flaps using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry.

Mund Kiefer Gesichtschir 2005; 9(5): 290-9

Hupel TM, Schemitsch EH, Kowalski MJ, Swiontkowski MF

In vitro evaluation of a laser Doppler flowmetry implantable fibre system: the effect of flow velocity and concentration on perfusion assessment.

Int J Surg Investig 1999; 1(1): 29-37

Ismailov RM

Mathematical model of blunt injury to the vascular wall via formation of rouleaux and changes in local hemodynamic and rheological factors. Implications for the mechanism of traumatic myocardial infarction.

Theor Biol Med Model 2005; 2(1): 13

Ismailov RM, Shevchuk NA, Khusanov H

Mathematical model describing erythrocyte sedimentation rate. Implications for blood viscosity changes in traumatic shock and crush syndrome.

Biomed Eng Online 2005; 4(1): 24

Jain R, Podworny N, Schemitsch EH

In vivo assessment of second generation implantable laser Doppler flowmetry fibres for bone blood flow determination.

Int J Surg Investig 2000; 2(2): 89-98

Johansson K, Lindhagen J, Lundgren O

Tissue penetration and measuring depth of laser Doppler flowmetry in the gastrointestinal application.

Scan J of Gastroenterol 1987; 22, 1081-1088

Judex S, Gross TS, Bray RC, Zernicke RF

Adaptation of bone to physiological stimuli.

J Biomech 1997; 30: 421-429

Kregor PJ, Senft D, Parvin D

Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae.

J Orthop Res 1995; 13(5): 715-24

Kufahl RH, Saha S

A theoretical model for stress-generated fluid flow in the canaliculi-lacunae network in bone tissue.

J Biomech. 1990; 23(2): 71-80

Lane NE

Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis.

Am J Obstet Gynecol 2006; 194(2 Suppl): S3-11

Lausten GS, Kiaer T, Dahl B

Laser Doppler flowmetry for estimation of bone blood flow: studies of reproducibility and correlation with microsphere technique.

J Orthop Res 1993; 11: 573-580

Leahy MJ, de Mul FF, Nilsson GE, Maniewski R

Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique.

Technol Health Care 1999; 7(2-3): 143-62

Levenson J, Del-Pino M, Simon A

Blood and arterial wall rheology and cardiovascular risk factors.

J Mal Vasc 2000; 25(4): 237-40

Liebert A, Zolek N, Maniewski R

Monte Carlo validation study

Phys Med Biol 2006; 51(22): 5737-51

Lipowsky HH

Microvascular rheology and hemodynamics.

Microcirculation 2005; 12(1): 5-15

Maiman TH.

Stimulated optical radiation in ruby.

Nature 1960; 187: 493-4

Marszalek A

Skin circulation-measurements with laser-doppler.

Med Pr 1996; 47(4): 411-8

McDougall JJ, Ferrell WR, Bray RC

Spatial variation in sympathetic influences on the vasculature of the synovium and medial collateral ligament of the rabbit knee joint.

J Physiol 1997; 503(Pt 2): 435-43

McHedlishvili G

Basic factors determining the hemorheological disorders in the microcirculation.

Clin Hemorheol Microcirc 2004; 30(3-4): 179-80

McHedlishvili G

Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation.

Clin Hemorheol Microcirc 1998; 19(4): 315-25

McHedlishvili G, Maeda N

Blood flow structure related to red cell flow: determinant of blood fluidity in narrow microvessels.

Jpn J Physiol 2001; 51(1): 19-30

Noguchi H, Gompper G

Shape transitions of fluid vesicles and red blood cells in capillary flows.

Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(40): 14159-64

Nordin M

Sympathetic discharges in the human supraorbital nerve and their relation to sudomotor and vasomotor responses.

J Physiol 1990; 423: 241-55

Notzli HP, Siebenrock KA, Hempfing A, Ramseier LE, Ganz R

Perfusion of the femoral head during surgical dislocation of the hip. Monitoring by laser Doppler flowmetry.

J Bone Joint Surg Br 2002; 84(2): 300-4

Obuchowicz R, Sendur R, Pawlik M

Myoelectric function, metabolism, intestinal circulation and vagal activity after chemical sympathectomy.

Folia Med Cracov 2002; 43(1-2): 95-109

Pries AR, Neuhaus D, Gaehtgens P

Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit.

Am J Physiol 1992; 263: H1770-8

Pries AR, Secomb TW

Rheology of the microcirculation.

Clin Hemorheol Microcirc 2003; 29(3-4): 143-8

Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P

Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature.

Cardiovasc Res 1996; 32(4): 654-67

Pries AR, Secomb TW, Gessner T

Resistance to blood flow in microvessels in vivo.

Circ Res 1994; 75(5): 904-15

Riva C, Ross B, Benedek GD

Laser-doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries.

Invest Ophthalmol 1972; 11: 936-44

Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G

The investigation of skin blood flowmotion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases?

Biomed Pharmacother 2006; 60(8): 437-42

Rossini M, Viapiana O, Adami S

Instrumental diagnosis of osteoporosis.

Aging (Milano) 1998; 10(3): 240-8

Roxane C

Evaluation of laser-Doppler perfusion imaging for measurement of blood flow in cortical bone.

J Appl Physiol 2001; 90: 1314-1318

Salerud EG, Hellem S

A bone tissue integrated single fibre laser Doppler flowmeter probe.

EXS 1992; 61: 373-80

Secomb TW, Hsu R, Pries AR

A model for red blood cell motion in glycocalyx-lined capillaries.

Am J Physiol 1998; 274: H1016-22

Shepherd AD, Öberg PA

Laser-Doppler blood flowmetry.

Kluwer Academic Publishers, 1990

Shymkiw RC, Zernicke RF, Forrester KR, Bray RC

Evaluation of laser-Doppler perfusion imaging for measurement of blood flow in cortical bone.

J Appl Physiol 2001; 1314-8

Smits GJ, Roman R, Lombard JH

Evaluation of laser Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow.

J Appl Physiol 1986; 61: 666-672

Stracke S, Berliner M, Bretzel RG, Stracke H

Laser-Doppler-Fluxmetrie bei Osteoporose.

Abstract Osteologie Kongress Göttingen 2003; FV 3.2

Stracke S, Berliner M, Bretzel RG, Stracke H

Mikrozirkulation in Knochen und Periost.

Posterbeitrag auf dem 109. Kongress der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Stracke S, Berliner M, Bretzel RG, Stracke H

Mikrozirkulation des Knochens bei Osteoporose.

Abstract Osteologie Kongress Leipzig 2004; H 5.3

Sugamoto K, Ochi T, Takahashi Y, Tamura T, Matsuoka T

Hemodynamic measurement in the femoral head using laser Doppler.

Clin Orthop Relat Res 1998; 353: 138-47

Sugihara-Seki M, Skalak R

Asymmetric flows of spherical particles in a cylindrical tube.

Biorheology 1997; 34(3): 155-69

Swiontkowski MF, Senft D

Cortical bone microperfusion: response to ischemia and changes in major arterial blood flow.

J Orthop Res 1992; 10: 337-43

Swiontkowski MF, Hagan K, Shack RB

Adjunctive use of laser Doppler flowmetry for debridement of osteomyelitis.

J Orthop Trauma 1989; 3:1-5

Swiontkowski MF, Schlehr F, Collins JC, Sanders R, Pou A

Comparison of two laser Doppler flowmetry systems for bone blood flow analysis.

Calcif Tissue Int 1988; 43: 103-7

Swiontkowski MF, Tepic S, Perren SM, Moor R, Ganz R, Rahn BA

Laser Doppler flowmetry for bone blood flow measurement: correlation with microsphere estimates and evaluation of the effect of intracapsular pressure on femoral head blood flow.

J Orthop Res 1986; 4: 362-271

Szulowska E, Zygocki K, Sulek K

Laser Doppler flowmetry - a new promising technique for assessment of the microcirculation.

Pol Tyg Lek 1996; 51(10-13): 179-81

Tabrizchi R, Pugsley MK

Methods of blood flow measurement in the arterial circulatory system.

J Pharmacol Toxicol Methods 2000; 44(2): 375-84

Tondevoid E, Eliassen P

Blood flow rates in canine cortical and cancellous bone measured with ⁹⁹Tcm labelled human albumin microspheres.

Acta Orthop Scand 1982; 53(1): 7-11

Treo EF, Herrera MC, Valentinuzzi ME

Algorithm for identifying and separating beats from arterial pulse records.

Biomed Eng Online 2005; 4: 48

Uebelhart B, Rizzoli R

Osteoporosis treatment.

Rev Med Suisse 2006; 2(47): 47-51

Wang CY, Bassingthwaighte JB

Blood flow in small curved tubes.

J Biomech Eng 2003; 125(6): 910-3

Wang Y

Morphological study of the microcirculation in regional cortical bones affected by internal fixation plates.

Zhonghua Wai Ke Za Zhi 1993; 31(4): 248-50

Werner, Jürgen

Medizinische Statistik, eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen

Urban & Schwarzenberg, München/Wien/Baltimore; 1984

Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR

Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: its strengths and weaknesses.

Clin Hemorheol Microcirc 2006; 34(4): 457-73

Zhong J, Seifalian A, Salerud GE, Nilsson GE

A mathematical analysis on the biological zero problem in laser Doppler flowmetry.

IEEE Trans Biomed Eng 1998; 45: 354-364

Abstracts und Posterbeiträge

Mikrozirkulation des Knochens bei Osteoporose

Osteologiekongress Göttingen 2003

S. Stracke, M. Berliner, R. G. Bretzel, H. Stracke

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Justus-Liebig-Universität Giessen

Einleitung

Blut ist eine heterogene Flüssigkeit, wobei sich die Viskosität in Abhängigkeit von Fließeigenschaften verändert, die wesentlich durch Schubspannung und Druckdifferenz sowie durch den Gefäßaufbau beeinflusst werden. Innerhalb der Endstrombahnen regulieren Kontraktionen der glatten Gefäßmuskulatur das Viskositätsverhalten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unter Verwendung der Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF) diese Strömungsverhältnisse im Knochen bei Gesunden sowie bei Osteoporosepatienten zu untersuchen.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden auf insgesamt 150 Patienten ausgedehnt, wobei für die Ergebnisse der folgenden Auswertung 20 Frauen mit osteodensitometrisch gesicherter Osteoporose mit einer Kontrollgruppe von 20 Frauen ohne Osteoporose verglichen wurden. Weitere Untersuchungen wurden an gesunden Probanden sowie an Osteoporosepatienten mit art. Hypertonie durchgeführt. Mit Hilfe der LDF registrierten wir die Geschwindigkeitskomponenten aller erfassbaren Teilchen auf der Beobachtungsbahn der Sonde im Knochen des distalen Radius. Aus der Anzahl der bewegten Teilchen sowie deren Geschwindigkeit ließ sich das sogenannte Fluxsignal errechnen, welches proportional zum mikrovaskulären Fluss ist.

Ergebnisse

Die Auswertung der Fluxsignale zeigte eine dominierende Bedeutung der aktiven Veränderung des Gefäßradius durch die glatte Muskulatur für die Regulation der Durchblutung. Hierbei konnten wir zum einen pulssynchrone Wellen, zum anderen arterioläre Vasomotionsmuster und schließlich venoläre, respiratorisch bedingte Druckschwankungen nachweisen. Mit Hilfe der Fourier-Transformation ließ sich die zeitliche Änderung dieser Muster über das Auftreten und die Häufigkeit einzelner Frequenzanteile beschreiben. Hier konnten wir eine lebhaftere Vasomotion bei Gesunden im Unterschied zu Osteoporosekranken aufzeigen. Im Vergleich der Messungen zwischen Gesunden und Osteoporosepatienten ohne art. Hypertonie ließen sich keine Unterschiede bezüglich der mittleren Fluxwerte feststellen. Ein erhöhter Blutdruck bei Osteoporosepatienten führte jedoch zu einem höheren Mittelwert des Signals ohne dass signifikante Änderungen im Frequenzspektrum im Vergleich zu Gesunden nachweisbar waren. Ein Vergleich der gemessenen Signale mit den Hämatokritwerten der Patienten ließ weder eine Auswirkung auf das Fluxsignal noch auf die Fouriertransformierte erkennen.

Diskussion

Bliebe der Gefäßradius bei abnehmender Fließgeschwindigkeit konstant, so führte dies zu einer Erhöhung der Viskosität. Über den resultierenden Anstieg des Widerstandes käme es zu einer weiteren Abnahme der Geschwindigkeit bis hin zur Stase. Hiervon wäre besonders das Endstromgebiet betroffen, wenn nicht gleichzeitig die das Blut treibenden Kräfte oder der Tonus der glatten Muskulatur verändert werden könnten. Beides lässt sich nichtinvasiv im Knochen mit Hilfe der LDF nachweisen und näher analysieren. Eine Auswirkung des Hämatokrits auf die rheologischen Eigenschaften konnte demgegenüber nicht nachgewiesen werden.

Mikrozirkulation des Knochens bei Osteoporose

Osteologiekongress Leipzig 2004

S. Stracke, M. Berliner, R. G. Bretzel, H. Stracke

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Justus-Liebig-Universität Giessen

Einleitung

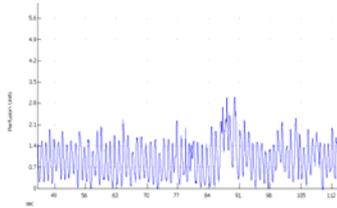
Die Vasomotion erhält eine wichtige Bedeutung für die Regulation der Durchblutung in den Endstromgebieten. Die Viskosität des Blutes verändert sich in Abhängigkeit von Schubspannung und Druckdifferenz sowie der Gefäßarchitektur. Innerhalb der Endstrombahnen regulieren Kontraktionen der glatten Gefäßmuskulatur dieses Viskositätsverhalten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unter Verwendung der Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF) diese Strömungsverhältnisse im Knochen bei Gesunden sowie bei Osteoporosepatienten näher zu untersuchen sowie nichtinvasiv darzustellen.

Material und Methoden

Es wurden hierzu Untersuchungen an insgesamt 150 Patienten durchgeführt, wobei für die Ergebnisse der folgenden Auswertung 20 Frauen mit osteodensitometrisch gesicherter Osteoporose mit einer Kontrollgruppe von 20 Frauen ohne Osteoporose verglichen wurden. Weitere Untersuchungen wurden an gesunden Probanden sowie an Osteoporosepatienten mit art. Hypertonie durchgeführt. Als Ausschlusskriterien für das oben beschriebene Patientenkollektiv galten Erkrankungen, die zu starken arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße führen, die Einnahme vasoaktiver Medikamente vor der Untersuchung, eine nicht eingestellte Hyper- oder Hypotonie sowie ein Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten/d. Die Messung der nüchternen Patienten erfolgte nach einer Akklimatisationszeit von ca. 10 min in liegender Position. Mit Hilfe der LDF registrierten wir die Geschwindigkeitskomponenten aller erfassbaren Teilchen auf der Beobachtungsbahn der Sonde im Knochen des distalen Radius. Aus der Anzahl der bewegten Teilchen sowie deren Geschwindigkeit lässt sich ein Fluxsignal errechnen, welches proportional zum mikrovaskulärem Fluss ist. Dabei ist zu beachten, dass die Eindringtiefe des Lasers zum einen von der Sondengeometrie und zum anderen von dem zu untersuchenden Gewebe abhängt. Eine exakte Beschreibung dieser Einflussfaktoren und ihrer Auswirkungen ist ohne idealisierte Bedingungen nicht möglich, so dass wir bei unseren Untersuchungen die Herstellerangabe der Firma von ca. 5 mm als Eindringtiefe zugrundelegen.

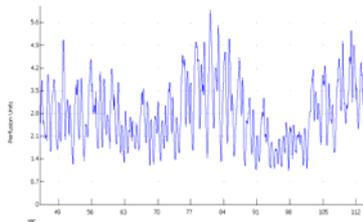
Ergebnisse

Die Auswertung der Fluxsignale zeigt eine dominierende Bedeutung der aktiven Veränderung des Gefäßradius durch die glatte Muskulatur für die Regulation der Durchblutung. Zum einen erkennt man pulssynchrone Wellen, die sich aufgrund ihrer Frequenz dem Herzschlag zuordnen lassen.



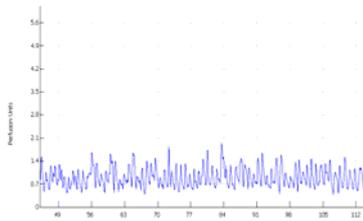
Pulssynchrone Wellen

Zum anderen lassen sich tieffrequente Wellen mit hoher Amplitude abgrenzen, die der arteriolen Vasomotion entsprechen.



Arteriolen Vasomotion

Als letztes Muster lassen sich venoläre, respiratorisch bedingte Druckschwankungen nachweisen, deren Frequenzbereich zwischen 10 und 30 Gefäßbewegungen pro Minute liegt.



Venoläre Druckschwankungen

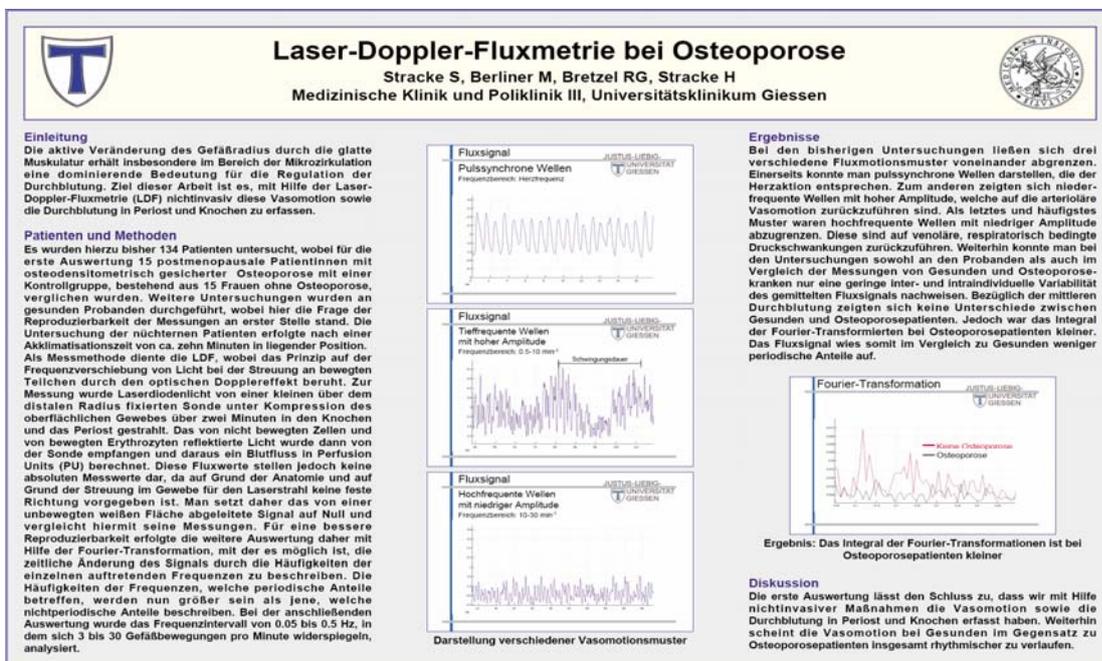
Mit Hilfe der Fourier-Transformation lässt sich die zeitliche Änderung dieser Muster über das Auftreten und die Häufigkeit einzelner Frequenzanteile beschreiben. Hierbei kann man eine veränderte Vasomotion bei Gesunden im Unterschied zu Osteoporosekranken aufzeigen. Im Vergleich der Messungen zwischen Gesunden und Osteoporosepatienten ohne art. Hypertonie lassen sich keine Unterschiede bezüglich der mittleren Fluxwerte feststellen. Ein erhöhter Blutdruck bei Osteoporosepatienten führt jedoch zu einem höheren Mittelwert des Signals ohne dass signifikante Änderungen im Frequenzspektrum im Vergleich zu Gesunden nachweisbar sind. Ein Vergleich der

gemessenen Signale mit den Hämatokritwerten der Patienten lässt weder eine Auswirkung auf das Fluxsignal noch auf die Fouriertransformierte erkennen.

Diskussion

Bliebe der Gefäßradius bei abnehmender Fließgeschwindigkeit konstant, so führte dies zu einer Erhöhung der Viskosität. Über den resultierenden Anstieg des Widerstandes käme es zu einer weiteren Abnahme der Geschwindigkeit bis hin zur Stase. Hiervon wäre besonders das Endstromgebiet betroffen, wenn nicht gleichzeitig die das Blut treibenden Kräfte oder der Tonus der glatten Muskulatur verändert werden könnten. Beides lässt sich nichtinvasiv im Knochen mit Hilfe der LDF nachweisen und näher analysieren. Eine Auswirkung des Hämatokrits auf die rheologischen Eigenschaften kann demgegenüber nicht nachgewiesen werden.

Posterbeitrag Kongress DGIM in Wiesbaden 2003



Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Siegbert Karl Hilmar Stracke
Anschrift: Sonnenstraße 3 in 35390 Giessen
Geburtsdatum und -ort: 04.03.1978 in 36251 Bad Hersfeld
Familienstand: ledig
Eltern: Rainer Stracke
Eve-Marie Stracke, geb. Schütrumpf

Schulbildung:

1984 – 1988 Grundschule Linggschule Bad Hersfeld
1988 – 1997 Gymnasial-Zweig der Konrad-Duden-Schule
sowie gymnasiale Oberstufe der Obersbergschule
in Bad Hersfeld

Hochschulbildung:

Oktober 1998 Aufnahme des Medizinstudiums an der Justus-Liebig-Universität Giessen
November 2004 Abschluss des Medizinstudiums mit der ärztlichen Prüfung mit der Note „sehr gut“
September 2005 Aufnahme des Studiengangs Bachelor of Science für Informatik an der Fernuniversität Hagen
Seit Februar 2005 Assistenzarzt für Kardiologie an der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Giessen

Synopsis

The mechanisms involved in the adaptive remodelling of bones and with respective relevance for remodelling the skeleton are still not fully comprehensible. The microcirculation of the bone seems to play an important role here. Furthermore, it also plays an essential role in bone metabolism and healing, transporting nutrients to the bones and removing unwanted products of bone metabolism. Up to now, the methods employed to seize the circulation in the periosteum and bones have been very time consuming and require invasive registration and thus tissue destruction. Various techniques such as determining radioactive clearance or using microspheres can be consulted for estimating the blood-flow in bones. However, these methods necessitate tissue destruction and are not suitable for dynamic monitoring. Target of this presentation is a non-invasive comparison of the microcirculation within the region of the transition from bone to periosteum at a distal radius in patients with osteoporosis and patients without evidence of disturbed bone metabolism. The microcirculation in the bone-periosteum region was registered via laser doppler flowmetry in all 11 test persons and 110 patients. A further analysis of the measured signals was performed with the help of the Fast-Fourier-transformation, as well as their dissolution over a period of time. Spontaneously or autonomously induced alterations of the contractions in smooth muscle, especially the smaller arterial tissues, are referred to as vasomotion. The presented measurements showed that the heart frequency and the arteriolar vasomotion as well as venous, respiratory conditioned pressure fluctuations, could be proven as examples of vasomotion. With regards to the middle blood circulation, there were no differences detected in the comparison between normal patients and osteoporosis patients. In contrast to this, the integral of the Fourier transformed exhibited lower values in patients with osteoporosis. A further analysis took place in accordance with the law of Hagen-Poiseuille, whereby neither the effect of the haematokrit nor the effect of the blood pressure could be evidenced in the registered parameters. This investigation revealed that the registered signals did not correlate with the clinical or laboratory-chemical parameters. In summary, the results presented here let assume, however, that the microcirculation within the range of the transition from periosteum to bones in patients with osteoporosis is disturbed.

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Prof. Dr. U. Lange für die Begutachtung der Arbeit und für die ständige Bereitschaft, mir mit guten Ratschlägen und kompetenter wissenschaftlicher Anleitung bei der Abfassung der Arbeit zur Seite zu stehen.

Meinen Eltern danke ich herzlich, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich geduldig auf meinem Weg begleiten. Meinem Bruder möchte ich für seine wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Berliner, Herrn Prof. Dr. H. Stracke, Herrn Priv. Doz. Dr. M.C. Heidt, Frau T. Wieth sowie bei Frau S. Schaper und Frau K. Schmidt für ihre engagierte logistische sowie wertvolle technische Hilfe bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit bedanken.

ERKLÄRUNG

„Ich erkläre: Ich habe die Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

ISBN 3-8359-5227-7



Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

