

# Non-linear analysis of skin blood flow in patients suffering from chronic venous leg ulcers

H.-M. Häfner<sup>1</sup>; K. Bräuer<sup>2</sup>; C. Radke<sup>1</sup>; A. Strölin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, University of Tuebingen; <sup>2</sup>Institut für Theoretische Physik, Universität Tübingen

## Keywords

Chronic venous insufficiency, Laser Doppler fluxmetry, vasomotion, non-linear analysis, wavelets

## Summary

The elevated ambulatory pressure in the peripheral venous system in patients suffering from chronic venous insufficiency manifests itself not only in the form of disturbed macrocirculation but also and particularly in microangiopathic changes. Laser Doppler fluxmetry is a well established method to measure cutaneous blood flow. **Aim** of the study was to investigate the cutaneous vasomotion at the inner ankle in patients suffering from chronic venous insufficiency in the clinical stadium C6 compared to healthy subjects. **Patients, methods:** In 38 patients suffering from venous ulcer and in 33 healthy subjects continuous time series of Laser Doppler fluxmetry (LDF) data were recorded with a sampling frequency of 50 Hz over a period of 15 min. The patients were supine and LDF was measured at the inner ankle. Time series were analyzed using newly developed methods (wavelet analysis and biorthogonal decomposition). **Results:** There was a statistically significant difference in mean LDF between patients and healthy controls (94 SD 65 AU [C6] vs. 28 SD 13 AU (C0),  $p < 0.001$ ). There also were statistically significant differences in the scaling levels using wavelet analysis corresponding to sympathetic activity, corresponding to myogenic activity in the vessel wall and corresponding to the heart beat. **Conclusion:** There are

changes in vasomotion between patients with venous ulcers and healthy controls. We found a vasale neuropathy and a high degree in dysregulating skin perfusion. The new innovative strategies are suited for describing microcirculation and controlling therapies.

## Schlüsselwörter

Chronische venöse Insuffizienz, Laser-Doppler-Fluxmetrie, Vasomotion, nicht lineare Analyse, Wavelets

## Zusammenfassung

Bei der chronischen venösen Insuffizienz zeigen sich in der kapillären Endstrombahn im Bereich der Extremitäten morphologische und funktionelle Veränderungen. Mittels Laser Doppler Fluxmetrie kann der Blutfluß in diesem Bereich quantifiziert werden. **Ziel** der Studie war festzustellen, ob sich im Vasomotionsmuster der Hautdurchblutung bei Patienten im klinischen Stadium C6 in Ulksumgebung Veränderungen zu venengesunden Personen aufzeigen lassen. **Patienten und Methoden:** Bei 38 Patienten im klinischen Stadium C6 und bei 33 venengesunden Probanden wurden im Bereich des Malleolus medialis bzw. im Ulkusrand mittels Laser Doppler Fluxmetrie in liegender Körperposition kontinuierliche Messreihen über einen Zeitraum von 15 min und einer Sampling Frequenz von 50 Hz aufgezeichnet. Diese Zeitreihen wurden mit der Waveletanalyse und der Biorthogonalzerlegung ausgewertet. **Ergebnisse:** Zwischen den Venengesunden [C0] und den

Patienten [C6] im Stadium C6 zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Hautdurchblutung hochsignifikante Unterschiede (94 SD 65 AU [C6] vs. 28 SD 13 AU (C0),  $p < 0.001$ ). In der Waveletanalyse zeigen sich in Ulksumgebung statistisch signifikante Veränderungen hinsichtlich der vasalen sympathischen Aktivität, der autonomen Gefäßwandmotilität als auch in der arteriellen Pulsation. Diese Veränderungen lassen sich nachweisen sowohl innerhalb eines Venenpatienten als auch im Vergleich mit einem Kollektiv Venengesunder. **Schlussfolgerung:** Die chronische venöse Insuffizienz verändert die Durchblutung und deren Charakteristika im Bereich der geschädigten Haut hochsignifikant. Es kommt zu einer vasalen Neuropathie und zur Perfusions Dysregulation. Mittels der neuen Analyseverfahren von Laser-Doppler-Flux-Zeitreihen lassen sich rhythmische Veränderungen der Hautdurchblutung physiologischen Einflüssen zuordnen und quantifizieren. Somit sind sie zur Quantifizierung von Mikrozirkulationsveränderung und zur Therapiekontrolle geeignet.

## Mots clés

Insuffisance veineuse chronique, mesure du flux sanguin au laser-doppler, vasomotricité, analyse non linéaire, wavelets

## Résumé

L'élévation de la pression circulatoire dans le système veineux périphérique chez les pa-

## Correspondence to:

Dr. med. Hans-Martin Häfner  
Universitäts-Hautklinik  
Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen, Germany  
Tel. +49/(0)70 71/298 68 81,  
Fax +49/(0)70 71/55 01 34  
E-mail: hans-martin.haefner@med.uni-tuebingen.de

Vasomotionsanalysen von Laser-Doppler-Flux-Zeitreihen bei Patienten mit einer chronischen venösen Insuffizienz im klinischen Stadium C6 im Vergleich zu Venengesunden

Phlebologie 2009; 38: 64–70

Received: October 29, 2008

accepted in revised form: December 23, 2008

Analyse non linéaire du flux sanguin cutané chez les patients souffrant d'ulcères variqueux chroniques

tients souffrant d'une insuffisance veineuse chronique ne se manifeste pas seulement sous la forme d'une perturbation de la macro-circulation mais également dans des changements micro-angiopathiques. La mesure du flux par laser-doppler est une méthode bien établie pour étudier le flux veineux cutané. Le but de cette étude a été d'investiguer la vasomotricité cutanée à la face interne de la cheville chez des patients souffrant d'une insuffisance veineuse chronique au stade C6 par comparaison à des sujets sains. **Patients et méthode :** Chez 38 patients souffrant d'ulcères variqueux et chez 33 sujets sains une mesure du flux par laser-doppler (FLD) a été enregistrée avec une fréquence de 50 Hz sur une période de 15 min. Les patients étaient debout et la FDL a été mesurée à la face interne de la cheville. Des séries temporelles ont été analysées en utilisant des méthodes développées récemment (analyse... et fragmentation biorthogénique). **Résultat :** On a constaté une différence significative dans la moyenne des FLD entre les patients et les contrôles sains (94 SD 65 AU (C6) contre 28 SD 13 AU (C0),  $p < 0.001$ ). On a constaté également des différences significatives entre les échelles utilisant l'analyse de wavelets correspondant à l'activité sympathicomimétique, reflet de l'activité myogénique de la paroi vasculaire et correspondant aux battements cardiaques. **Conclusion :** On observe des modifications de la vasomotricité entre les patients souffrant d'ulcères variqueux chroniques et des contrôles sains. Nous avons mis en évidence une neuropathie péri-vasculaire et un degré élevé de dérégulation de la perfusion cutanée. Les stratégies innovantes conviennent à la description de la microcirculation et pour des contrôles thérapeutiques.

The commonest cause of crural (or venous leg) ulcer is chronic venous insufficiency (CVI), which accounts for about 76% of all cases. CVI predominantly results from a post-thrombotic syndrome (PTS) and primary varicosis (28).

The post-thrombotic syndrome is characterised by the clinical symptoms of chronic venous insufficiency following recovery from phlebotrombosis with a healing of defects in the deep venous system. Following damage to the walls and valves with or without luminal

stenosis, pathological reflux causes a deterioration of venous return with hypervolaemia and venous hypertension in the lower leg in about 40 to 60% of cases (1, 6–8, 21).

The disturbance in venous haemodynamics of the major leg veins is passed on to the microcirculation of the skin and, in patients who develop a congestion dermatitis, leads to functional impairment of the skin capillaries. This results in deficient drainage and eventually a lack of nutrients supplied to the skin. Even before trophic skin damage develops, microangiopathy can be demonstrated (13, 22) in the form of

- capillary dilatation,
- capillary elongation and
- dilated pericapillary halo formations.

As a result of the disturbance in haemodynamics, the capillaries become mechanically deformed – immunohistochemistry studies have ruled out capillary proliferation. The progressive deterioration in skin perfusion, capillary reduction and deformation, or even glomerulus-like formations, loss of cutaneous vascular reserve and cutaneous hypoxia is associated with an increase in congestion dermatitis with hyperpigmentation, dermatoliposclerosis, atrophie blanche and ulceration. There is thus a close temporal and topographical correlation between the intensity of microangiopathy and severity of dermatitis (12).

Laser Doppler flowmetry (LDF) is an established technique in dermatology for quantifying blood flow in the dermal microcirculation. Evaluation is usually based on the mean of the LDF time series. It has been shown that physiological influences (e. g. heart action, respiration) and central or local vascular regulation can be determined from this parameter (9). It can also provide characteristic information about the healthy and pathologically altered circulation. However, this succeeds only if the analysis algorithm is optimally adapted to the particular system under investigation.

Linear analytical techniques (e. g. fast Fourier transformation) are not entirely suitable because the dynamics of skin perfusion are essentially biological and subject to complex, non-linear laws (2).

The aim of this study was to use new methods of chaos theory research to characterise the variability of blood flow in the

cutaneous microcirculation of patients with venous leg ulcers and to compare it with that of healthy subjects.

## Patients and methods

From April 2008 to September 2008, 38 patients [C6] (20 men, 18 women, average age 71 years, SD 13 years) with a venous leg ulcer were investigated:

- C<sub>6</sub> 38 patients;
- E<sub>P</sub> 24 patients, S 8 patients, S<sub>SP</sub> 6 patients;
- A<sub>SP</sub> 13 patients, S<sub>DP</sub> 11 patients, S 9 patients, S<sub>D</sub> 2 patients, D 2 patients, D<sub>P</sub> 1 patient;
- P<sub>R</sub> 35 patients; R<sub>O</sub> 3 patients.

All patients underwent colour duplex sonography to confirm the diagnosis. The crurobrachial pressure index was  $> 0.9$ .

A group of 13 men and 20 women (average age 55 years, SD 15 years) were chosen as control group [C0]. To ensure that none of this group had pathological venous reflux, dynamic venous function was determined using digital photoplethysmography (DPPG). Venous refilling time  $t_0$  was  $> 35$  s in all cases.

Computer-assisted 15 minute LDF time series were recorded under standardised conditions (air-conditioned room, supine position, acclimatisation phase 15 min) using a single standard measuring probe (external diameter 6.0 mm, glass fibre separation 0.25 mm with a wavelength of 780 nm (Peri Master 4001, Perimed, Sweden). The sampling frequency was 50 Hz (► Fig. 1).

Skin perfusion was measured simultaneously at three defined parts of the body:

- 1 cm distal of the ulcer,
- on the contralateral point of the other leg,
- in the region of the dorsum of the left hand.

The dorsum of the hand was chosen as reference area in the region of the extremities with the same autonomic regulation mechanisms. In those with healthy veins, skin blood flow 5 cm distal of the medial malleolus was recorded. Medical compression therapy was interrupted in the patients one hour before the measurement. Patients were asked to lie as still as possible during the measurement and



**Fig. 1** Detail of the laser Doppler flowmetry: skin blood flow was simultaneously measured for 15 minutes with a sampling frequency of 50 Hz in CVI patients in intact skin 1 cm distal of the ulcer, on the contralateral leg and on the dorsum of the right hand.

to breathe evenly. No provocation manoeuvres were carried out.

The LDF data were recorded simultaneously using the Windows®-based software Diadem V. 8.0 (National Instruments, Ireland Ltd.).

These time series were subjected to linear analyses (mean) and non-linear analyses, for which the computer software MatLab Vs.7 (by The MathWorks, Inc. MATLAB, Simulink) was used. This software packet was used to compile an .exe file that could be installed as an independent computer program on a PC (LaDoFlu, ©K. Bräuer, HM Häfner, Institute for Theoretical Physics, Tübingen).

### Wavelet analysis

Wavelet analysis is a development of Fourier analysis and is particularly suitable for the in-

vestigation of non-linear or irregular systems (2). With Fourier analysis, there is only a frequency separation, whereas with wavelet analysis there is both a frequency and a time separation.

A „mother wavelet“ serves as a sort of template that is placed over the time series (5, 29, 30). Tests are carried out to see how well the template matches the time series at each time. In addition, the template is scaled, i. e. reduced. Various mother wavelets are shown in ►Figure 2 (5, 30). The time series  $\xi = \{\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_N\}$  is expanded into the mother wavelet  $\phi$  according to the following equation:

$$\xi_k = \sum_{l,s} W_{ls} \frac{1}{2^{s/2}} \phi(2^s k - l) \quad k \in \{1, \dots, N\}.$$

$l$  can be regarded as index of time and  $s$  as scaling index similar to the frequency. The

amplitude  $W_{ls}$  then shows how well the wavelet  $\phi$  with a given scaling  $s$  at time  $l$  matches the time series  $\xi$ .  $W_{ls}$  can be colour-coded as in ►Figure 3 in a  $l$ - $s$ - or time-scale diagram.

In this time-scale diagram, the various influencing factors (harmonics, heart action, respiration) appear separated according to their time scale, the fast influences with large scale parameters  $s$  and the slow oscillations with small. Their contributions to the total rhythm can be considered and quantified separately. The information about blood flow shown in this way is considerably more meaningful than that of blood flow amplitudes or Fourier spectra.

For further quantification of the measured data, the entire scaling range was divided into several time-scaled ranges of vasomotion:

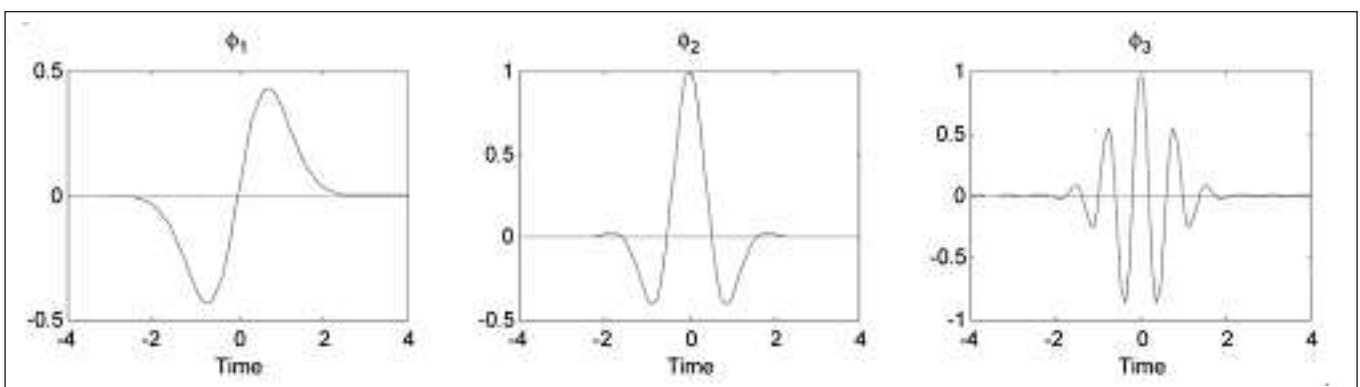
- S 1: 0.026–0.056 Hz: represents thermoregulatory processes, controlled by sympathetic activity.
- S 2: 0.056–0.16 Hz: represents muscular activity in the vessel wall.
- S 3: 0.16–0.56 Hz: represents the effect of respiration.
- S 4: 0.79–1.23 Hz: represents heart rate (9, 17, 18).

The vasomotion energy  $E_S$  is then calculated for each of these ranges  $S_i$ :

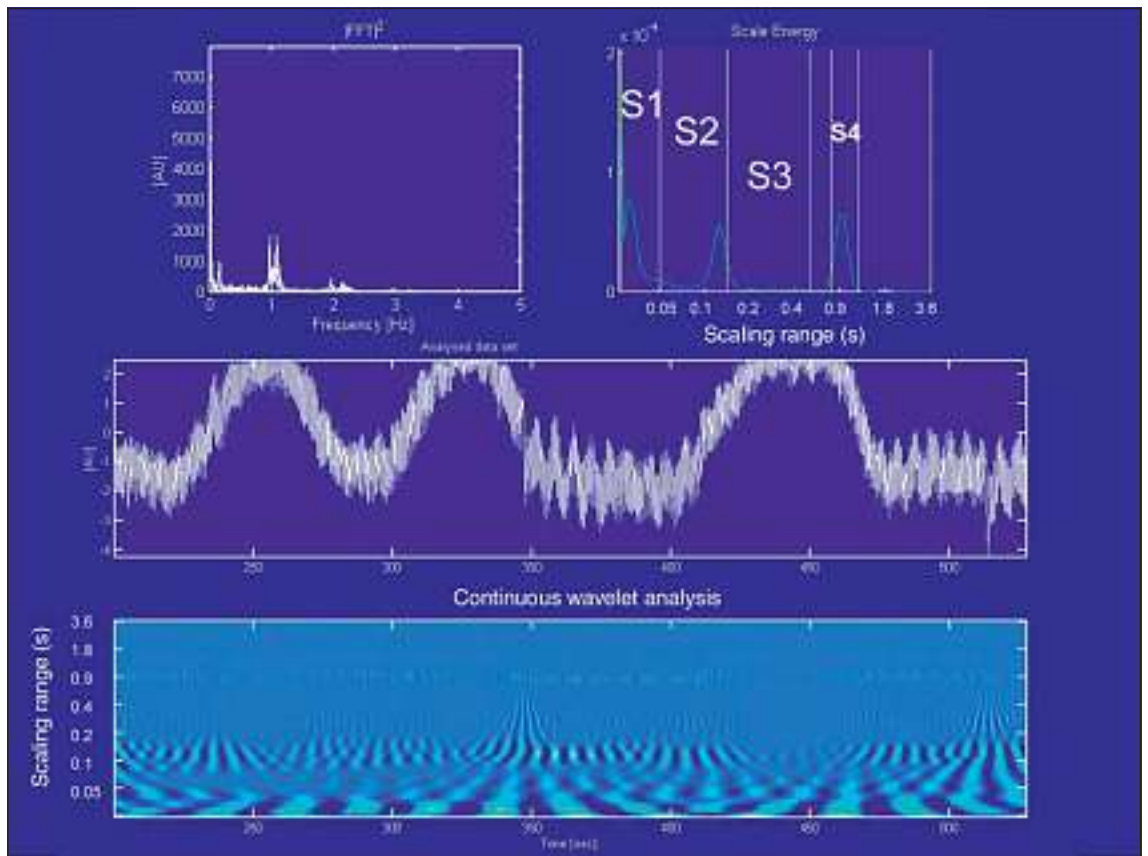
$$E_{S_i} = \sum_{l,s \in S_i} W_{ls}^2.$$

The information concerning energy fractions is then shown in ►Figure 5 and ►Table 1 as percentages of the total energy

$$E = E_{S1} + E_{S2} + E_{S3}.$$



**Fig. 2** Illustration of different mother wavelets: a „mother wavelet“ is used as a sort of template that is placed over the time series. Tests are conducted to determine how well the template matches the time series at each time. In addition, the template is scaled, i. e. enlarged or reduced.



**Fig. 3** Example of a wavelet analysis with the computer software LaDoFlu upper left: Fourier analysis; middle: time series of the standardised LDF signal; lower: actual wavelet analysis with clearly apparent cardiac pulse at 0.9 S and respiration at 0.3 S. In the high frequency region, the harmonics are lost (1.8 S). In the low frequency region, thermoregulation and changes in blood

flow appear due to the myogenic activity in the vessel wall. A sharp separation and the percentage fractions in the total vasomotion in this time-scaled region is shown in the upper right graph as scale energy. In direct comparison with the FFT left, this demonstrates the selective separation of the various influences.

### Biorthogonal decomposition

In the wavelet analysis, the mother wavelet specifies a certain oscillation mode and is compared in many scaling parameters with the time series. With biorthogonal decomposition, a few oscillation modes are now determined that are optimally matched to the time series to be analysed. A mathematically exact description of the algorithm can be found in (2), including many examples. The procedure is briefly described in a less theoretical way here.

In a first step, many different oscillation modes  $u^{(n)}$  are picked out from the time series  $\xi$ . This is done by starting with the  $n$ th point of the time series and taking out a total of  $D$  more points, always at the same interval  $t$ :

$$u^{(n)} = (u_1^{(n)}, u_2^{(n)}, \dots, u_D^{(n)}) = (\xi_{n+1}, \xi_{n+2t}, \dots, \xi_{n+Dt})$$

$$n \in \{1..N\}$$

In that way, almost as many relative short-oscillation modes are obtained as data points in the time series. These oscillation modes have a similar function to the described wavelets.

From these many oscillations  $u$ , a few should be formed to describe the time series of optimum oscillation modes  $v$ .

$$v^{(n)} = (v_1^{(n)}, v_2^{(n)}, \dots, v_D^{(n)}) \quad n \in \{1..D\}$$

This is determined by optimising the expression

$$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (u^{(n)} \cdot v^{(k)})^2 = \text{Maximum} \quad \forall k \in \{1..D\}$$

With this expression, the optimum oscillation modes  $v$  can be determined by solving a linear equation system. This produces  $D$  different oscillation modes  $v$ , that are optimally matched to the time series considered.

The coefficients show the importance of each oscillation mode  $v$  for the total time series  $\xi$ .

$$\lambda_k = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (u^{(n)} \cdot v^{(k)})^2 \quad \forall k \in \{1..D\}$$

The larger the coefficient  $\lambda_k$ , the more strongly the oscillation mode  $v^{(k)}$  is represented in the time series  $\xi$ . An entropy  $S$  can thus be assigned to each time series:

$$S = \frac{-1}{\ln D} \sum_{k=1}^D \tilde{\lambda}_k \ln \tilde{\lambda}_k, \quad \text{mit } \tilde{\lambda}_k = \frac{\lambda_k}{\sum_{k=1}^D \lambda_k}$$

and  $S \in [0,1]$ .

**Tab. 1** Comparison of the scaling ranges of healthy veins with values of patients with pathological veins: Differences exist both around the ulcer and also in the leg on which there is no ulcer compared to healthy veins for the areas „effect of the pulse wave“ and „effect of muscular activity in the vessel wall“.

S	around the ulcer					contralateral				
	vein patients		healthy controls		p value	vein patients		healthy controls		p value
	%	SD	%	SD		%	%	SD	%	
1	45.1	17.0	53.0	23.7	= 0.11	59.5	18.2	53.0	23.7	= 0.2
2	23.9	13.1	36.8	20.3	< 0.002	23.9	10.3	36.8	20.3	< 0.001
3	6.5	4.2	7.0	6.9	= 0.69	9.1	11.1	7.0	6.9	= 0.36
4	17.1	17.3	1.3	1.5	< 0.001	4.8	6.5	1.3	1.5	< 0.004

Entropy is a measure of disorder. In the present case, this means that entropy is then precisely  $S = 0$ , when only a single oscillation mode is present and that  $S = 1$ , when all modes of oscillation are equally important for the time series:

$$S = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \tilde{\lambda}_k = 1 \text{ für genau ein } k \in \{1..D\}; \\ \tilde{\lambda}_k = 0 \text{ sonst;} \end{cases}$$

and

$$S = 1 \Leftrightarrow \tilde{\lambda}_k = \frac{1}{D} \quad \forall k \in \{1..D\}.$$

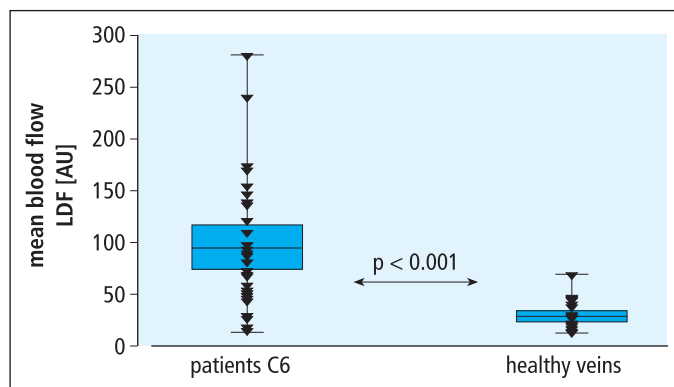
Entropy  $S$  is thus a measure of the occurrence of the individual oscillation modes in the time series. It signifies in particular, whether a few oscillation modes dominate, or whether many oscillation modes exist, all of equal importance. Entropy  $S$  is a number that can be quantified with the total measured blood flow in special ways.

In this paper, the calculations for the various parameters (mean, wavelet analysis and biorthogonal decomposition) were always

carried out from 16 384 individual values per channel.

## Statistics

The figures with SD are the mean and the standard deviation. The t-test for independent samples was used to determine whether there was a systematic difference between the means in the two groups (pathological veins and healthy veins). The values of  $p$  are shown in the graphs. The means, their 95% confidence intervals and the extreme values observed are shown in ► Figures 4 and 5. The t-test for paired samples was used to determine whether the values within a group differed systematically when calculating the differences in the scaling ranges S1-S4 and entropy.



**Fig. 4** Mean blood flow around the ulcer compared with the same area in people with healthy veins: statistically significant increase

## Results

### Mean LDF

There were significant differences (► Fig. 4) between persons with healthy veins and patients in Stage C6 in terms of mean blood flow (Fig. 4): 94 SD 65 AU ( $C_6$ ) versus 28 SD 13 AU ( $C_0$ ),  $p < 0.001$ .

There were also differences within the patient groups. Mean LDF on the dorsum of the hand was 29 SD 14 AU. Compared with this value, flow in the marginal area of the ulcer was significantly increased (94 SD 65 AU,  $p < 0.001$ ) and flow in the contralateral leg was decreased (15 SD 9 AU,  $p < 0.001$ ). The two legs also differed significantly in terms of blood flow (94 SD 65 AU around the ulcer versus 15 SD 9 AU contralateral,  $p < 0.001$ ).

### Wavelet analysis (differently time-scaled ranges of vasomotion)

#### Comparison within patients

The findings on comparison between the time-scaled areas between the dorsum of hands and region around the ulcer were as follows:

S1 was statistically significantly reduced compared to the dorsum of the hand, but only around the ulcer. S2 was significantly reduced in both regions (in both legs compared to dorsum of hand). ► Figure 5 provides an overview of the differences (scale area around the ulcer or contralateral leg) minus (scale area dorsum of hand).

#### Comparison between patients and people with healthy veins

Comparison of the scaling ranges of those with healthy veins and the periulcer values revealed statistically significant differences for S2 and S4 both on the ulcer leg and also on the leg where there was no ulcer. ► Table 1 shows a summary of the scaling ranges with the corresponding  $p$  values.

### Biorthogonal decomposition

Entropy as a measure of the degree of order of cutaneous blood flow was 0.41 SD 0.21 in the

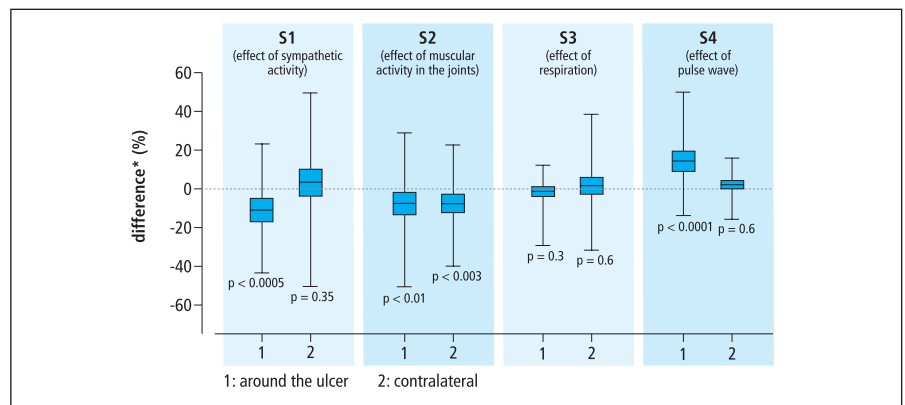
dorsum of the hand in patients with pathological veins. Entropy was significantly higher (0.54 SD 0.20,  $p < 0.002$ ) both on the leg without an ulcer as well as in the blood flow in the ulcer area (0.63 SD 0.18,  $p < 0.0001$ ).

## Discussion

This study showed that even under resting conditions and in a supine position, the rhythm of cutaneous microcirculation in the medial malleolus region in patients in clinical Stage C<sub>6</sub> is statistically significantly altered in comparison with persons with healthy veins. If only the mean LDF is considered, then cutaneous „luxury perfusion“ can be demonstrated around the ulcer. By itself, this hyperaemia does not however permit any conclusions about the vasal pathophysiological process. At first sight, it appears to be counterintuitive in the case of large cutaneous and subcutaneous defects. It is only the advent of wavelet analysis that has enabled quantification of vasal sympathetic dysregulation in the ulcer area, as well as a reduction in autonomic alteration in the vessel walls by the vascular muscles. On the one hand, these flow parameters attributable to physiological origins are highly disturbed, on the other, the actual degree of order in the cutaneous perfusion system.

This information from the cutaneous microcirculation has only come to light when modern methods of analysis of the chaos theory are used to quantify different physiological influences, because it is then easy to investigate cutaneous blood flow under resting conditions and without provocation manoeuvres.

These results can be interpreted against the pathophysiological background of CVI: through chronic reflux and ambulatory hypertension in the leg veins and capillary terminal vascular bed, not only mechanical damage occurs, but also immunological changes. The latter lead to a particular form of chronic inflammation. This form is special because in contrast to models of inflammation such as psoriasis vulgaris, it lasts far longer and, as demonstrated, results in a vasal neuropathy. This leads to chronic dilatation of arteriovenous shunt connections that can be misinterpreted as „luxury perfusion“. Physiological thermoregulation ceases. The pulse wave amplitude also increases with cir-



**Fig. 5** Differences between the time-scaled vasomotion ranges S1-S4 between the dorsum of the hand and the region around the ulcer and/or contralateral measuring area. Whereas sympathetic activity in the ulcer region is almost completely abolished, this effect cannot be demonstrated on the leg without an ulcer. However, intrinsic activity of the vascular muscles are greatly decreased in both legs. Arterial pulsation is far more marked around the ulcer than in the contralateral leg.

\* $(Scale_{ulceral \text{ or } contralateral}) - (Scale_{back \text{ of } hand})$

cumvention of the nutritive vascular compartment.

Incident light microscopy provides further clarification in terms of capillary morphology: the arrangement of capillaries is inhomogeneous and glomerular capillary transformations and elongations take place. Therefore the order of blood flow in this region also becomes inhomogeneous.

Vasomotion in patients with a PTS was investigated as early as 1991 by Pekanmaki et al. They found that blood flow was increased compared with a control group and the low frequency rhythm was abolished. This was re-established by mechanical intermittent compression (23).

The rhythm of dermal blood flow contains a large amount of physiological information. On the one hand about macrohaemodynamics (e.g. heart rate), the state of autonomic stimulation, but also about microhaemodynamics, the activity of veno-arterial shunts and an inhomogeneity in blood flow (2). Using the structural analysis of dermal blood flow suited to a biological system, it is possible to separate variables that can be assigned to physiological influences. Wavelet analysis enables these to be expressed as a percentage of the overall share of rhythm in dermal blood flow. Wavelet analysis is a new technique which is gaining importance in the description of cutaneous microcirculation (11, 15, 16, 26).

Homogeneity and extreme inhomogeneity are evidence of a pathological process in skin perfusion. For example, using structural

analyses of laser Doppler flow time series with fractal dimension, the skin perfusion of patients with systemic scleroderma, was shown to display a much greater inhomogeneity than that of a control group with healthy blood vessels (10, 27). In contrast, the inhomogeneity of blood flow decreased in the animal model on the development of atherosclerotic wall changes (2). Consideration of dynamic processes is becoming increasingly important in the evaluation of biological parameters (e.g. ECG, EEG) or jejunal activity (3, 4, 14, 19, 20, 23–25, 31).

## Conclusions

The introduction of non-linear methods of analysis offers an innovative area for the analysis of human parameters. Vasomotion of cutaneous blood flow in the area of the lower extremity shows significant changes in venous leg ulcer.

Using the new analytical techniques of laser Doppler flow time series, rhythmic changes in skin blood flow can be assigned to quantifiable physiological influences. This makes the techniques suitable for

- quantifying changes in the microcirculation and
- monitoring the effects of treatment.

Assessment of the dynamic cutaneous microcirculation is therefore a novel criterion in the treatment of CVI.

## References

- Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de-Rijk M, Jagt H, ten-Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759–762.
- Bräuer K. Chaos, Attraktoren und Fraktale. Mathematische und physikalische Grundlagen nicht linearer Phänomene mit Anwendungen in Physik, Biologie und Medizin. Berlin: Logos Verlag, 2002.
- Bräuer K, Hahn M. Nonlinear analysis of blood flux in human vessels. *Phys Med Biol* 1999; 44: 1719–1733.
- Clayton RH, Murray A. Linear and non-linear analysis of the surface electrocardiogram during human ventricular fibrillation shows evidence of order in the underlying mechanism. *Med Biol Eng Comput* 1999; 37: 354–358.
- Daubechies I. Ten Lectures on Wavelets. Philadelphia, Pa. Society for Industrial and Applied Mathematics 1999.
- Evers EJ, Wuppermann T. Die Charakterisierung des postthrombotischen Refluxes mittels farbcodierter Duplexsonographie. *Vasa* 1997; 26: 190–193.
- Haenen JH, Janssen MC, van-Langen H, van-Asten WN, Wollersheim H, van't-Hof MA, Skotnicki SH, Thien T. The postthrombotic syndrome in relation to venous hemodynamics, as measured by means of duplex scanning and strain-gauge plethysmography. *J Vasc Surg* 1999; 29: 1071–1076.
- Haenen JH, Janssen MC, Wollersheim H, van't-Hof MA, de-Rooij M-JM, van-Langen H, Skotnicki SH, Thien T. The development of postthrombotic syndrome in relationship to venous reflux and calf muscle pump dysfunction at 2 years after the onset of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 35: 1184–1189.
- Häfner HM, Bräuer K, Eichner M, Koch I, Heinle H, Röcken M, Strölin A. Wavelet analysis of skin perfusion in healthy volunteers. *Microcirculation*. 2007; 14: 137–144.
- Hahn M, Hahn C, Bräuer K, Jünger M. Skin thermoregulation during local cooling in healthy volunteers and patients with systemic sclerosis – synchronous assessment of capillary red blood cell velocity, laser Doppler flux and skin temperature. *Vasa* 1998; 27: 3–9.
- Humeau A, Saumet JL, L'Huillier JP. Use of wavelets to accurately determine parameters of laser Doppler reactive hyperemia. *Microvasc Res* 2000; 60: 141–148.
- Jünger M, Hahn M, Klyscz T, Steins A. Role of microangiopathy in the development of venous leg ulcers. *Prog Appl Microcirc* 1999; 23: 180–193.
- Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner HM. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation* 2000; 7: S3–S12.
- Kobayashi T, Misaki K, Nakagawa H, Madokoro S, Ihara H, Tsuda K, Umezawa Y, Murayama J, Isaki K. Non-linear analysis of the sleep EEG. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 159–161.
- Kvernmo HD, Stefanovska A, Bracic M, Kirkeboen KA, Kvernebo K. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise. *Microvasc Res* 1998; 56: 173–182.
- Kvernmo HD, Stefanovska A, Kirkeboen KA, Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57: 298–309.
- Landsverk SA, Kvandal P, Bernjak A, Stefanovska A, Kirkeboen KA. The effects of general anesthesia on human skin microcirculation evaluated by wavelet transform. *Anesth Analg* 2007; 105: 1012–1019.
- Landsverk SA, Kvandal P, Kjelstrup T, Benko U, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo H, Kirkeboen KA. Human skin microcirculation after brachial plexus block evaluated by wavelet transform of the laser Doppler flowmetry signal. *Anesthesiology* 2006; 105: 478–484.
- Le-Van QM, Adam C, Martinierie J, Baulac M, Clemenceau S, Varela F. Spatio-temporal characterizations of non-linear changes in intracranial activities prior to human temporal lobe seizures. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2124–2134.
- Lutzenberger W. EEG alpha dynamics as viewed from EEG dimension dynamics. *Int J Psychophysiol* 1997; 26: 273–283.
- Mackenzie RK, Ludlam CA, Ruckley CV, Allan PL, Burns P, Bradbury AW. The prevalence of thrombophilia in patients with chronic venous leg ulceration. *J Vasc Surg* 2002; 35: 718–722.
- Neumann HA, Veraart JC. Morphological and functional skin changes in postthrombotic syndrome. *WMW* 1994; 144: 204–206.
- Pekannmaki K, Kolari PJ, Kiiistala U. Laser Doppler vasomotion among patients with post-thrombotic venous insufficiency: effect of intermittent pneumatic compression. *Vasa* 1991; 20: 394–397.
- Sammer G. Heart period variability and respiratory changes associated with physical and mental load: non-linear analysis. *Ergonomics* 1998; 41: 746–755.
- Sredniawa B, Musialik LA, Herdynska WM, Pasyk S. The assessment and clinical significance of heart rate variability. *Pol Merkuriusz Lek* 1999; 7: 283–288.
- Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46: 1230–1239.
- Stefanovska A, Leger P, Bracic M, Bracic T, Bendayan P, Boccalon H. Linear and nonlinear analysis of blood flow in healthy subjects and in subjects with Raynaud's phenomenon. *Technol Health Care* 1999; 7: 225–241.
- Stein A, Hackert I. Local surgical therapy of venous leg ulcers. *Hautarzt* 2007; 58: 781–794.
- Strang G, Nguyen T. Wavelets and Filter Banks. Wellesley, MA: Wellesley-Cambridge Press 1997.
- Vetterli M, Kovacevic J. Wavelets and Subband Coding. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall 1995.
- Wackerbauer R, Schmidt T, Widmer R, Pfeiffer A, Morfill G, Kaess H. Discrimination of irritable bowel syndrome by non-linear analysis of 24-h jejunal motility. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 331–337.

Mit ca. 76% stellt das Ulcus cruris infolge einer chronischen venösen Insuffizienz (CVI) die häufigste Ursache dar. Die CVI resultiert dabei hauptsächlich aus einem postthrombotischen Syndrom (PTS) und einer primären Varikose (28).

Das postthrombotische Syndrom ist gekennzeichnet durch die klinischen Symptome einer chronischen Veneninsuffizienz nach überstandener Phlebothrombose mit Defektheilung im tiefen Venensystem. Nach Wand- und Klappenschäden mit oder ohne Lumenengung kommt es aufgrund pathologischer Refluxes in etwa 40 bis 60 % zu einer Verschlechterung des venösen Rückflusses mit Hypervolämie und venöser Hypertonie an der unteren Extremität (1, 6–8, 21).

Die gestörte venöse Hämodynamik der großen Beinvenen überträgt sich auf die Mikrozirkulation der Haut und führt bei Patienten, die eine Stauungsdermatose entwickeln, zu Funktionseinbußen der Hautkapillaren. Daraus resultiert eine Mangelent- und schließlich Mangelversorgung der Haut. Bereits bevor die Hauttrophik Schaden nimmt, ist die Mikroangiopathie nachweisbar (13, 22) in Form von

- Kapillardilatation,
- Kapillarelongation und
- erweiterter perikapillärer Haloformationen.

Die Kapillaren werden infolge der gestörten Hämodynamik mechanisch verformt, da immunhistochemisch eine Kapillarproliferation ausgeschlossen werden kann. Mit der weiteren Verschlechterung der Hautdurchblutung, Kapillarrarefizierung und -verformung bis zu glomerulumartigen Formationen, Verlust der kutanen vaskulären Reserve und Hauthypoxie, geht die Zunahme der Stauungsdermatose mit Hyperpigmentierung, Dermatoliposklerose, Atrophie blanche und Ulzeration einher. Es besteht somit ein enger zeitlicher und topographischer Zusammenhang zwischen Intensität der Mikroangiopathie und Ausprägung der Dermatose (12).

Die Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF) ist in der Dermatologie ein etabliertes Verfahren, um die dermale mikrozirkuläre Blutperfusion zu quantifizieren. Meist werden für die Auswertung die Mittelwerte der LDF-Zeitreihen verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass aus den Zeitreihen physiologische Einflussgrößen (z. B. Herzaktion, Atmung) und zentrale oder

lokale Gefäßregulation bestimmt werden können (9). Aus den Zeitreihen des LDF werden charakteristische Informationen über die gesunde und pathologisch veränderte Zirkulation gewonnen. Dies gelingt jedoch nur, wenn der Analyse-Algorithmus dem untersuchten System optimal angepasst wird.

Lineare Analyseverfahren (z. B. Fast-Fourier-Transformation) eignen sich nur bedingt, da die Dynamik der Hautdurchblutung biologischer Wesen komplexen, nicht linearen Gesetzmäßigkeiten unterliegt (2).

Ziel dieser Studie ist, anhand neuer Methoden der Chaostheorie-Forschung die Variabilität des Fließverhalten des Blutes in der kutanen Mikrozirkulation bei Patienten mit einem venösem Ulkus zu charakterisieren und derjenigen von gesunden Probanden gegenüberzustellen.

## Patienten und Methoden

Von April 2008 bis September 2008 wurden 38 Patienten [C6] (20 Männer, 18 Frauen, Durchschnittsalter 71 Jahre, SD 13 Jahre) mit einem Ulcus cruris untersucht:

- C<sub>6</sub> 38 Patienten;
- E<sub>p</sub> 24 Patienten, S 8 Patienten, S<sub>p</sub> 6 Patienten;
- A<sub>SP</sub> 13 Patienten, S<sub>DP</sub> 11 Patienten, S 9 Patienten, S<sub>D</sub> 2 Patienten, D 2 Patienten, D<sub>p</sub> 1 Patient;
- P<sub>R</sub> 35 Patienten; R<sub>O</sub> 3 Patienten.

Alle Patienten erhielten zur Sicherung der Diagnose eine Farbduplex-sonografische Untersuchung. Der krurobrachiale Druckindex lag > 0,9.

Als Kontrollgruppe [C0] wurde eine Gruppe gewählt von 13 Männern und 20 Frauen (Durchschnittsalter 55 Jahre, SD 15 Jahre). Zur Sicherung, dass bei dieser Gruppe kein pathologischer venöser Reflux vorlag, wurde die dynamische Venenfunktion mittels digitaler Photoplethysmografie (DPPG) ermittelt. Die venöse Wiederauffüllzeit  $t_0$  war in jedem Fall > 35 s.

Unter standardisierten Untersuchungsbedingungen (klimatisierter Untersuchungsraum, liegende Körperposition, Akklimatisierungsphase 15 min) wurde mit einer Einzel-Standardmesssonde (Außendurchmesser 6,0 mm, Glasfaser-Abstand 0,25 mm mit einer Wellenlänge von 780 nm (Peri Master

4001, Perimed, Schweden) computerassistent 15 Minuten lang LDF-Zeitreihen erfasst. Die Sampling-Frequenz betrug 50 Hz (►Abb. 1).

Die Hautdurchblutung wurde simultan an drei definierten Körperteilen erfasst:

- 1 cm distal des Ulkus,
- an kontralateraler Stelle am anderen Bein,
- im Bereich des linken Handrückens.

Der Handrücken wurde gewählt als Referenzareal im Bereich der Extremitäten mit denselben vegetativen Regulationsmechanismen. Bei den Venengesunden wurde die Hautdurchblutung 5 cm distal des Malleolus medialis aufgezeichnet. Die medizinische Kompressionstherapie wurde bei den Patienten eine Stunde vor der Messung unterbrochen. Während der Messung wurden die Patienten angehalten, möglichst ruhig zu liegen und gleichmäßig zu atmen. Provokationsmanöver wurden nicht durchgeführt.

Die Messdatenerfassung des LDF erfolgte simultan mit Hilfe der Windows®-basierten Software Diadem V. 8.0“ (National Instruments, Ireland Ltd.).

Diese Zeitreihen wurden linearen Analysen (Mittelwert) und nichtlinearen Analysen zugeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Computer-Software MatLab Vs.7 (by The MathWorks, Inc. MATLAB, Simulink) verwendet. Mit Hilfe dieses Softwarepaketes wurde eine exe-Datei kompiliert, die als eigenständiges Computerprogramm auf einem PC installiert werden kann. (LaDoFlu, ©K. Bräuer, HM Häfner, Institut für Theoretische Physik, Tübingen).

## Wavelet-Analyse

Die Wavelet-Analyse ist eine Weiterentwicklung der Fourier-Analyse und eignet sich vor allem auch für die Untersuchung nicht linearer oder unregelmäßiger Systeme (2). Bei der Fourier-Analyse liegt nur eine Frequenzauflösung vor, bei der Wavelet-Analyse gibt es sowohl eine Frequenzauflösung als auch eine Zeitauflösung.

Ein so genanntes Mutter-Wavelet dient anschaulich gesprochen als Schablone, die über die Zeitreihe geführt wird (5, 29, 30). Es wird geprüft, wie gut die Schablone zu jeder Zeit auf die Zeitreihe passt. Zusätzlich wird die Schablone skaliert, das heißt verkleinert.

**Abb. 1** Messanordnung der Laser-Doppler-Fluxmetrie im Ausschnitt: Simultan wurde bei CVI-Patienten 1 cm distal des Ulkus in intakter Haut, am kontralateralen Bein und am rechten Handrücken die Hautdurchblutung über 15 Minuten kontinuierlich mit einer Sampling-Frequenz von 50 Hz aufgezeichnet.



Für jeden dieser Bereiche  $S_i$  wird dann die Vasomotionsenergie  $E_S$  berechnet:

$$E_{S_i} = \sum_{l,s \in S_i} W_{ls}^2.$$

Die Angabe der Energieanteile in ►Abbildung 5 und ►Tabelle 1 erfolgt dann in Prozenten der Gesamtenergie  $E = E_{S_1} + E_{S_2} + E_{S_3}$ .

### Biorthogonal-Zerlegung

Bei der Wavelet-Analyse wird durch das Mutter-Wavelet eine bestimmte Schwingungsform vorgegeben und in vielen Skalierungsgrößen mit den Zeitreihen verglichen. Bei der Biorthogonal-Zerlegung werden nun wenige Schwingungsformen ermittelt, die optimal auf die zu analysierende Zeitreihe abgestimmt sind. Eine mathematisch exakte Beschreibung des Algorithmus ist in (2) zu finden einschl. vieler Beispiele. Hier soll das Vorgehen verkürzt in anschaulicher Weise beschrieben werden.

In einem ersten Schritt werden aus der Zeitreihe  $\xi$  viele verschiedene Schwingungsformen  $u^{(n)}$  herausgegriffen. Das macht man, indem man an den  $n$ -ten Punkt der Zeitreihe geht und immer im Abstand  $t$  insgesamt  $D$  weitere Punkte herausgreift:

$$u^{(n)} = (u_1^{(n)}, u_2^{(n)}, \dots, u_D^{(n)}) = (\xi_{n+t}, \xi_{n+2t}, \dots, \xi_{n+Dt}),$$

$$n \in \{1..N\}.$$

Damit erhält man fast so viele relativ kurze Schwingungsformen wie Datenpunkte in der Zeitreihe. Diese Schwingungsformen haben

In ►Abbildung 2 sind verschiedene Mutter-Wavelets gezeigt (5, 30). Formal wird die Zeitreihe  $\xi = \{\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_N\}$  nach dem Mutter-Wavelet  $\phi$  entwickelt:

$$\xi_k = \sum_{l,s} W_{ls} \frac{1}{2^{s/2}} \phi(2^s k - l), \quad k \in \{1, \dots, N\}.$$

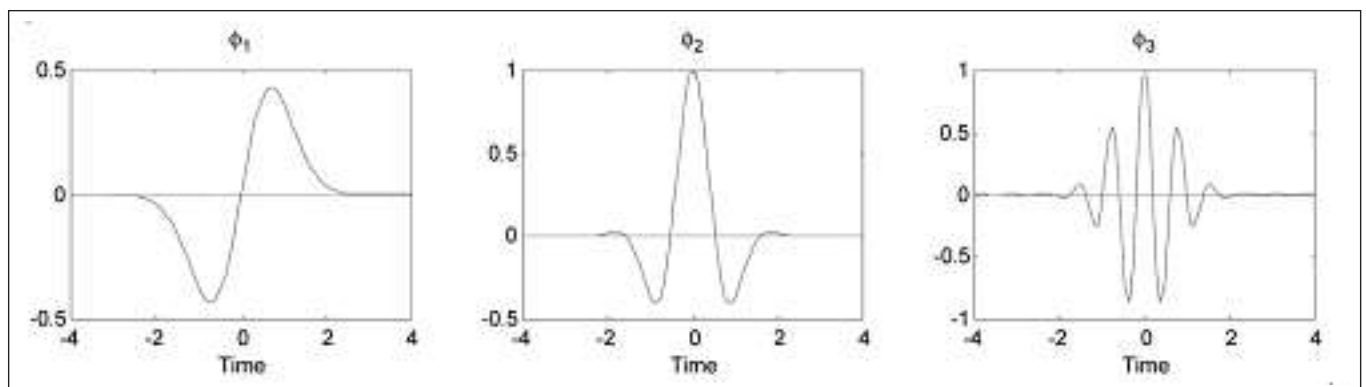
$l$  kann dabei als Zeitindex und  $s$  als Skalierungsindex ähnliche der Frequenz aufgefasst werden. Die Amplitude  $W_{ls}$  gibt dann an, wie gut das Wavelet  $\phi$  mit einer bestimmten Skalierung  $s$  zur Zeit  $l$  mit der Zeitreihe  $\xi$  zusammenpasst.  $W_{ls}$  kann dann wie in ►Abbildung 3 farblich kodiert in einem  $l$ - $s$  oder Zeitskalen-Diagramm dargestellt werden.

In diesem Zeitskalen-Diagramm erscheinen die verschiedenen Einflussgrößen (Oberschwingungen, Herzaktion, Atmung) gemäß ihrer zeitlichen Skala getrennt, die schnellen Einflüsse bei großen Skalenparametern  $s$  und die langsamen Schwingungen bei kleinen. So

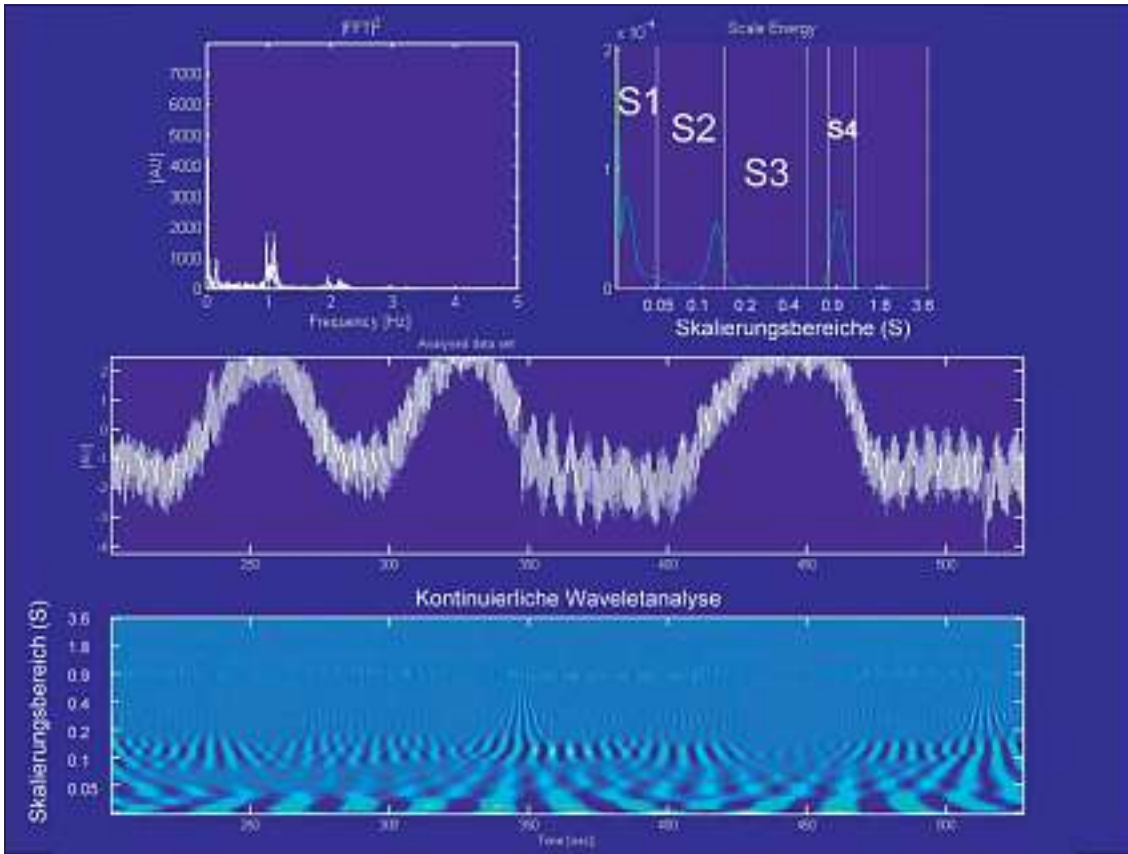
können ihre Anteile an der Gesamtrhythmik einzeln betrachtet und quantifiziert werden. Die so dargestellte Information über den Blutfluss ist wesentlich aussagekräftiger als die der Blutflussamplituden oder Fourier-Spektren.

Zur weiteren Quantifizierung der Messdaten wird der gesamte Skalierungsbereich in mehrere zeitskalierte Vasomotionsbereiche unterteilt:

- S 1: 0,026–0,056 Hz: repräsentiert thermoregulatorische Prozesse, gesteuert durch sympathische Aktivität.
- S 2: 0,056–0,16 Hz: repräsentiert die muskuläre Aktivität in der Gefäßwand.
- S 3: 0,16–0,56 Hz: repräsentiert den Einfluss der Atmung.
- S 4: 0,79–1,23 Hz: repräsentiert den kardialen Puls (9, 17, 18).



**Abb. 2** Darstellung unterschiedlicher Mutter-Wavelets: Ein so genanntes Mutter-Wavelet dient gewissermaßen als Schablone, die über die Zeitreihe geführt wird. Überprüft wird, wie gut die Schablone zu jeder Zeit auf die Zeitreihe passt. Zusätzlich wird die Schablone skaliert, d. h. vergrößert oder verkleinert.



**Abb 3** Darstellung einer Wavelet-Analyse mit der Computer Software LaDoFlu  
oben links: Fourier-Analyse; Mitte: Zeitreihe des normierten LDF-Signals; unten: eigentliche Wavelet-Analyse mit deutlich erscheinenden kardialen Puls bei 0,9 S und Atmung bei 0,3 S. Im hoch frequenten Bereich werden die Oberschwingungen aufgelöst (1,8 S). Im tief frequenten Bereich erscheinen Ther-

moregulation und Durchblutungsveränderungen durch die myogene Aktivität in der Gefäßwand. Eine scharfe Trennung und die prozentualen Anteile an der Gesamtvasomotion in diesem zeitskalierten Bereich ist im Graph rechts oben als Scale Energy gezeigt. Hier sieht man im direkten Vergleich mit der FFT links, wie definiert die unterschiedlichen Einflüsse getrennt werden.

eine ähnliche Funktion wie die beschriebenen Wavelets.

Aus diesen vielen Schwingungsformen  $u$  sollen wenige für die Beschreibung der Zeitreihe optimale Schwingungsformen  $v$  gebildet werden.

$$v^{(n)} = (v_1^{(n)}, v_2^{(n)}, \dots, v_D^{(n)}) \quad n \in \{1..D\}$$

Man bestimmt diese durch Optimierung des Ausdrucks

$$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (u^{(n)} \cdot v^{(k)})^2 = \text{Maximum} \quad \forall k \in \{1..D\}.$$

Mit diesem Ausdruck können die optimalen Schwingungsformen  $v$  durch lösen eines linearen Gleichungssystems bestimmt werden. Man findet so  $D$  verschiedene Schwingungsformen  $v$ , die optimal auf die betrachtete Zeitreihe abgestimmt sind.

Wie wichtig jede Schwingungsform  $v$  für die gesamte Zeitreihe  $\xi$  ist, geben die Koeffizienten an.

$$\lambda_k = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (u^{(n)} \cdot v^{(k)})^2 \quad \forall k \in \{1..D\}$$

Je größer der Koeffizient  $\lambda_k$ , desto stärker ist die Schwingungsform  $v^{(k)}$  in der Zeitreihe  $\xi$  ausgeprägt. Damit lässt sich jeder Zeitreihe eine Entropie  $S$  zuordnen:

$$S = \frac{-1}{\ln D} \sum_{k=1}^D \tilde{\lambda}_k \ln \tilde{\lambda}_k, \quad \text{mit } \tilde{\lambda}_k = \frac{\lambda_k}{\sum_{k=1}^D \lambda_k}$$

und  $S \in [0,1]$ .

Entropie ist ein Maß für Unordnung. Im vorliegenden Fall heißt das, dass die Entropie genau dann  $S = 0$  ist, wenn nur eine einzige Schwingungsform vorhanden ist und dass

$S = 1$  ist, wenn alle Schwingungsformen genau gleich bedeutend für die Zeitreihe ist:

$$S = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \tilde{\lambda}_k = 1 \text{ für genau ein } k \in \{1..D\}; \\ \tilde{\lambda}_k = 0 \text{ sonst;} \end{cases}$$

und

$$S = 1 \Leftrightarrow \tilde{\lambda}_k = \frac{1}{D} \quad \forall k \in \{1..D\}.$$

Die Entropie  $S$  ist also ein Maß dafür, wie die einzelnen Schwingungsformen in der Zeitreihe vorkommen. Sie bedeutet insbesondere, ob einige wenige Schwingungsformen dominieren oder ob viele Schwingungsformen gleichbedeutend nebeneinander bestehen. Die Entropie  $S$  ist eine Zahl, mit der der gesamte gemessene Blutfluss auf besondere Weise quantifiziert werden kann.

In dieser Arbeit erfolgten die Berechnungen für die verschiedenen Parameter (Mittel-

wert, Wavelet-Analyse und Biorthogonal-Zerlegung) aus je 16384 Einzelwerten pro Kanal.

## Statistik

Die Zahlenangaben mit SD stellen den Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung dar. Mittels t-Test für unverbundene Stichproben wurde geprüft, ob sich die Messwerte zwischen den beiden Gruppen (Venenkrankte und Venengesunde) systematisch unterscheiden. Die p Werte sind in den Grafiken angegeben. In ►Abbildung 4 und 5 sind die Mittelwerte, deren 95%-Konfidenzintervalle und die beobachteten Extremwerte angegeben. Bei der Berechnung der Differenzen der Skalierungsbereiche S1-S4 und der Entropie, wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben geprüft, ob sich die Werte innerhalb einer Gruppe systematisch unterscheiden.

## Ergebnisse

### Mittelwerte des LDF

Zwischen den Venengesunden und den Patienten im Stadium C<sub>6</sub> zeigte sich bei der Betrachtung der mittleren Hautdurchblutung signifikante Unterschiede (Abb. 4): 94 SD 65 AU (C<sub>6</sub>) versus 28 SD 13 AU (C<sub>0</sub>),  $p < 0,001$ .

Auch bei der Betrachtung innerhalb der Patientengruppe zeigten sich Unterschiede. Der mittlere LDF betrug am Handrücken 29 SD 14 AU. Verglichen mit diesem Wert war die Durchblutung im Randbereich des Ulkus statistisch signifikant erhöht (94 SD 65 AU,  $p < 0,001$ ) und die Durchblutung am kontralateralen Bein erniedrigt (15 SD 9 AU,  $p < 0,001$ ). Auch beide Beine unterschieden sich hinsichtlich der Durchblutung statistisch signifikant (94 SD 65 AU periulzeral versus 15 SD 9 AU kontralateral,  $p < 0,001$ ).

### Wavelet-Analyse (unterschiedliche zeitskalierte Vasomotionsbereiche)

#### Vergleich innerhalb der Patienten

Beim Vergleich zwischen den zeitskalierten Bereichen zwischen Handrücken und der Re-

**Tab. 1** Gegenüber gestellt sind die Skalierungsbereiche von Venengesunden den Werten von Venenkrankten: Unterschiede gibt es sowohl periulzeral als auch an dem Bein, an dem kein Ulkus ist im Vergleich zum venengesunden Menschen für die Bereiche „Auswirkung der Pulswelle“ und „Auswirkung der muskulären Aktivität in der Gefäßwand“.

S	periulzeral					kontralateral				
	Venenkrankte		Venengesunde		p-Wert	Venenkrankte		Venengesunde		p-Wert
	%	SD	%	SD		%	SD	%	SD	
1	45,1	17,0	53,0	23,7	= 0,11	59,5	18,2	53,0	23,7	= 0,2
2	23,9	13,1	36,8	20,3	< 0,002	23,9	10,3	36,8	20,3	< 0,001
3	6,5	4,2	7,0	6,9	= 0,69	9,1	11,1	7,0	6,9	= 0,36
4	17,1	17,3	1,3	1,5	< 0,001	4,8	6,5	1,3	1,5	< 0,004

gion um das Ulkus ergab sich Folgendes:

S1 ist statistisch signifikant reduziert im Vergleich zum Handrücken, jedoch nur periulzeral. S2 ist in beiden Regionen (an beiden Beinen im Vergleich zum Handrücken) statistisch signifikant reduziert. Abbildung 5 bietet eine Übersicht der Differenzen: (Skalierungsbereich periulzeral oder kontralaterales Bein) minus (Skalierungsbereich Handrücken).

#### Vergleich zwischen Patienten und Venengesunden

Stellt man die Skalierungsbereiche von Venengesunden den periulzeralen Werten gegenüber, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für S2 und S4 sowohl an dem Bein mit Ulkus als auch an dem Bein, an dem sich kein Ulkus befindet. Eine Übersicht der Skalierungsbereiche mit den entsprechenden p-Werten ist in Tabelle 1 dargestellt.

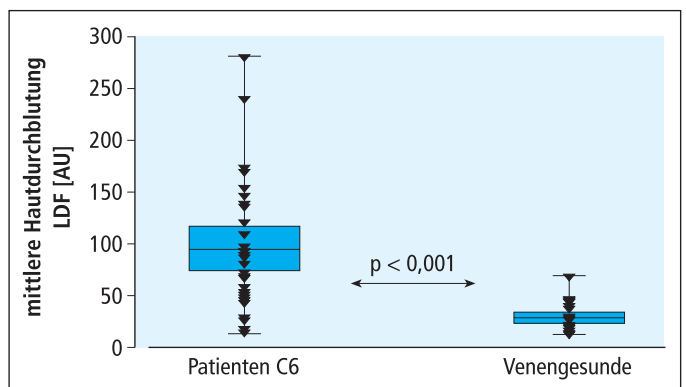
### Biorthogonal-Zerlegung

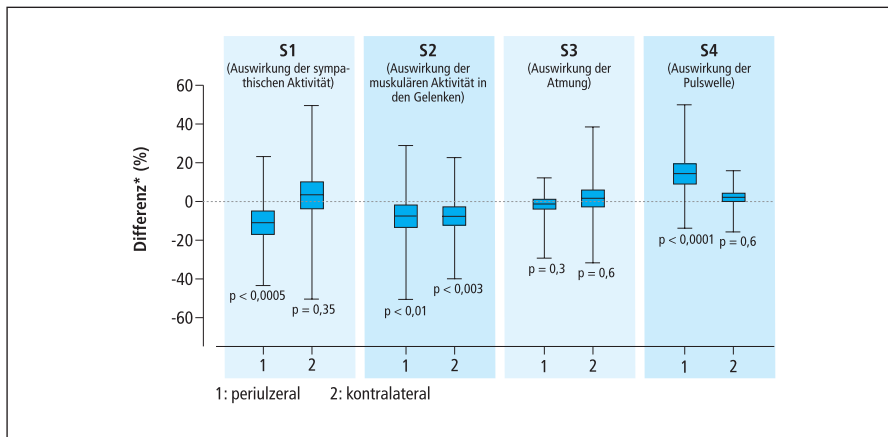
Die Entropie als Maß der Ordnung des kutanen Blutflusses betrug bei Venenkrankten 0,41 SD 0,21 im Bereich der Handrücken. Sowohl am Bein, an dem kein Ulkus war, war die Entropie statistisch signifikant höher (0,54 SD 0,20,  $p < 0,002$ ) als auch im Blutfluss in Ulksumgebung (0,63 SD 0,18,  $p < 0,0001$ ).

## Diskussion

In dieser Studie wurde gezeigt, dass die Rhythmik der kutanen Mikrozirkulation bei Patienten im klinischen Stadium C<sub>6</sub> im Vergleich zu Venengesunden im Bereich des medialen Malleolus selbst unter Ruhebedingungen in liegender Körperposition statistisch signifikant verändert ist. Betrachtet man nur den mittleren LDF, so kann man periulzeral eine kutane Luxusperfusion feststellen. Diese Luxusperfusion per se ermöglicht jedoch keine Rückschlüsse auf das vasale pathophy-

**Abb. 4** Mittlere Hautdurchblutung periulzeral verglichen mit demselben Areal bei venengesunden Personen: statistisch signifikante Erhöhung





**Abb. 5** Unterschiede zwischen den zeitskalierten Vasomotionsbereichen S1-S4 zwischen dem Handrücken und der Region um das Ulkus bzw. das kontralaterale Messareal. Während die sympathische Aktivität im Bereich des Ulkus nahezu aufgehoben ist kann dieser Effekt am Bein ohne Ulkus nicht nachgewiesen werden. An beiden Beinen jedoch ist die intrinsische Aktivität der Gefäßmuskulatur stark erniedrigt. Periulzeral ist die arterielle Pulsation deutlich ausgeprägter als am kontralateralen Bein.  
\* $(\text{Skalierung}_{\text{ulzeral oder kontralateral}}) - (\text{Skalierung}_{\text{Handrücken}})$

logische Geschehen und scheint auf den ersten Blick kontrovers bei großen venös bedingten kutanen und subkutanen Defekten zu sein. Erst mittels Wavelet-Analyse lässt sich in Ulkusumgebung sowohl eine vasale sympathische Dysregulation quantifizieren als auch ein Rückgang der autonomen Gefäßwandveränderung durch die Gefäßmuskulatur. Zum einen sind diese den physiologischen Ursprüngen zuordenbare Durchblutungsparameter hochgradig gestört, zum anderen die Ordnung selbst im kutanen Durchblutungssystem.

Diese Informationen aus der kutanen Mikrozirkulation werden erst ersichtlich, wenn moderne Analysemethoden der Chaostheorie zur Quantifizierung unterschiedlicher physiologischer Einflüsse herangezogen werden, denn unter Ruhebedingungen und ohne Provokationsmanöver ist die kutane Blutperfusion einfach zu untersuchen.

Diese Resultate sind unter dem pathophysiologischen Hintergrund der CVI interpretierbar: Durch den chronischen Reflux und die ambulatoische Hypertonie in den Beinvenen und in der kapillären Endstrombahn kommt es zum einen zu mechanisch bedingten Schäden, aber auch zu immunologisch induzierten Veränderungen, die in einer Sonderform der chronischen Inflammation münden. Eine Sonderform, weil diese im Gegensatz zu Inflammations-Modellen (z. B. der Psoriasis vulgaris) viel länger besteht und wie

gezeigt in einer vasalen Neuropathie mündet. Diese führt zur chronischen Weitstellung von arteriovenösen Shunt-Verbindungen, die als Luxusperfusion fehlinterpretiert werden kann. Eine physiologische Thermoregulation findet nicht mehr statt. Daher steigt auch die Amplitude der Pulsweite unter Umgehung des nutritiven Gefäßkompartiments.

Weitere Erklärungen finden sich auflichtmikroskopisch in der Kapillarmorphologie: Die Kapillaranordnung wird inhomogen, es finden glomeruläre Kapillartransformationen und Elongationen statt. Daher wird die Ordnung des Blutflusses in diesem Bereich auch inhomogen.

Die Vasomotion bei Patienten mit einem PTS untersuchten schon 1991 Pekanmaki et al. Sie fanden, dass der Blutfluss im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöht und die tief-frequente Rhythmik aufgehoben ist. Diese wurde durch die apparative intermittierende Kompression wieder hergestellt (23).

Der Rhythmus der dermalen Blutperfusion enthält eine Vielzahl von physiologischen Informationen. Zum einen Informationen über die Makrohämodynamik (z. B. Herzfrequenz), den vegetativen Erregungszustand, aber auch Informationen über die Mikro-hämodynamik, der Aktivität veno-arterieller Shunts und einer Inhomogenität im Blutfluss (2). Durch die einem biologischen System angepasste Strukturanalyse des dermalen Blutflusses können Einflussgrößen getrennt wer-

den, die physiologischen Einflüssen zuzuordnen sind. Mittels der Wavelet-Analyse lassen sich diese als prozentuales Verhältnis zum gesamten Anteil der Rhythmik im dermalen Blutfluss ausdrücken. Die Wavelet-Analyse ist hierfür ein neues Verfahren, das in der Beschreibung der kutanen Mikrozirkulation an Bedeutung gewinnt (11, 15, 16, 26).

Homogenität und extreme Inhomogenität sind bei der Hautperfusion ein Anhalt für ein pathologisches Geschehen. Bei der Hautperfusion von Patienten mit systemischer Sklerodermie konnte z. B. anhand von Strukturanalysen der Laser-Doppler-Flux-Zeitreihen mittels fraktaler Dimension gezeigt werden, dass die Patienten im Vergleich zu einer gefäßgesunden Kontrollgruppe eine deutlich stärkere Inhomogenität aufweisen (10, 27). Bei der Entstehung arteriosklerotischer Wandveränderungen nimmt hingegen im Tiermodell die Inhomogenität des Blutflusses ab (2). Bei der Beurteilung biologischer Messgrößen (z. B. EKG, EEG) oder jejunaler Aktivität gewinnt die Betrachtungsweise der dynamischen Vorgänge an Bedeutung (3, 4, 14, 19, 20, 23–25, 31).

## Schlussfolgerung

Die Einführung nicht linearer Analyseverfahren bietet für die Analyse menschlicher Messgrößen ein innovatives Gebiet. Beim venösen Ulkus verändert sich die Vasomotion der kutanen Hautdurchblutung im Bereich der unteren Extremität signifikant.

Mittels der neuen Analyseverfahren von Laser-Doppler-Flux-Zeitreihen lassen sich rhythmische Veränderungen der Hautdurchblutung physiologischen Einflüssen zuordnen und diese quantifizieren. Somit eignen sich die Verfahren zur

- Quantifizierung von Mikrozirkulationsveränderung und
- Kontrolle von Therapieeffekten.

Die Beurteilung der dynamischen kutanen Mikrozirkulation ist somit ein innovatives Kriterium bei der Therapie der CVI.