

A novel, non-invasive diagnostic clinical procedure for the determination of an oxygenation status of chronic lower leg ulcers using peri-ulceral transcutaneous oxygen partial pressure measurements: Results of its application in chronic venous insufficiency (CVI)

Abstract

The basis for the new procedure is the simultaneous transcutaneous measurement of the peri-ulceral oxygen partial pressure ($tcPO_2$), using a minimum of 4 electrodes which are placed as close to the wound margin as possible, additionally, as a challenge the patient inhales pure oxygen for approximately 15 minutes.

In order to evaluate the measurement data and to characterise the wounds, two new oxygen parameters were defined: (1) the oxygen characteristic ($K-PO_2$), and (2) the oxygen inhomogeneity ($I-PO_2$) of a chronic wound. The first of these is the arithmetic mean of the two lowest $tcPO_2$ measurement values, and the second is the variation coefficient of the four measurement values. Using the $K-PO_2$ parameter, a grading of wound hypoxia can be obtained. To begin with, the physiologically regulated (and still compensated) hypoxia with $K-PO_2$ values of between 35 and 40 mmHg is distinguished from the pathological decompensated hypoxia with $K-PO_2$ values of between 0 and 35 mmHg; the first of these still stimulates self-healing (within the limits of the oxygen balance). The decompensated hypoxia can be (arbitrarily) divided into "simple" hypoxia (Grade I), intense hypoxia (Grade II) and extreme hypoxia (Grade III), with the possibility of intermediate grades (I/II and II/III).

Measurements were carried out using the new procedure on the skin of the right inner ankle of 21 healthy volunteers of various ages, and in 17 CVI (chronic venous insufficiency) wounds. Sixteen of the 17 CVI wounds (i.e., 94%) were found to be pathologically hypoxic, a state which was not found in any of the healthy volunteers. The oxygen inhomogeneity ($I-PO_2$) of the individual chronic wounds increased exponentially as a function of the hypoxia grading ($K-PO_2$), with a 10-fold increase with extreme hypoxia in contrast to a constant value of approximately 14% in the healthy volunteers. This pronounced oxygen inhomogeneity explains inhomogeneous wound healings, resulting in the so-called mosaic wounds. The hypoxia grades found in all of the chronic wounds was seen to be evenly distributed with values ranging from 0 to 40 mmHg, and therefore extremely inhomogeneous. In terms of oxygenation, chronic wounds are therefore inhomogeneous in two respects: (1) within the wound itself (intra-individual wound inhomogeneity) and (2) between different wounds (inter-individual wound inhomogeneity). Due to the extreme oxygen inhomogeneity, single measurements are not diagnostically useful.

In healthy individuals the oxygen inhalation challenge (see above) results in synchronised $tcPO_2$ oscillations occurring at minute rhythms, which are not seen in CVI wounds. These oscillations can be interpreted as a sign of a functioning arterial vasomotor system.

The new procedure is suitable for the routine characterisation of chronic wounds in terms of their oxygen status, and correspondingly, their metabolically determining (and limiting) potential for healing and

Wolfgang K. R.

Barnikol¹

Harald Pötzschke¹

1. Privatärztliche Ambulanz für
chronische Wunden und
lokale Schmerzen (WSA) im
Gesundheitszentrum
VITANUM, Bodenheim,
Deutschland

regeneration. The oxygen characteristic K-PO₂ can furthermore be used as a warning of impending ulceration, since the oxygen provision worsens over time prior to the demise of the ulcerated tissue, thus making a controlled prophylaxis possible.

Keywords: chronic wounds, mosaic wound, physiological hypoxia, decompensated hypoxia, chronic venous insufficiency (CVI), peri-ulceral oxygen partial pressure, simultaneous peri-ulceral tcPO₂ measurement, oxygen topography, oxidation potential, hypoxia grading, haemoglobin, tissue PO₂ (gPO₂), arterial occlusion, synchronised tcPO₂ oscillations, oxygen toxicity, skin pigmentation, white skin atrophy, controlled wound prophylaxis, controlled wound rehabilitation, oxygen characteristic (K-PO₂), oxygen inhomogeneity (I-PO₂) (simultaneously or sequentially determined), chronic wounds requiring oxygen, hyperoxic blood vessel constriction, biologically available oxygen

Introduction

Wounds – and especially those located on the lower extremities – are by definition chronic when they fail to heal within a period of 4 to 6 weeks, and additionally show no tendency to do so. They present a growing problem for our civilisation, in particular the chronic wounds occurring in CVI patients, mixed arterial-venous ulcers included, with the latter accounting for up to 80% of all lower leg ulcers [1], whereby the diabetic foot syndrome and decubital ulcers are not included. It is therefore no surprise – especially with regard to oxygen – that a comprehensive and longstanding collection of scientific literature is available [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], which cannot be discussed in detail here. Indisputable in the literature is the finding that the occurrence of such wounds is accompanied by hypoxia (see for example the S3 guideline for *ulcus cruris venosum* from the German Society of Phlebology [12]). Also incontrovertible is that anoxic tissue does not persist as such, but becomes necrotic. It is also known that (chronic) wounds undergoing oxygen treatment heal more rapidly and effectively [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], although it should be remembered that oxygen can also be not just oxidatively toxic, but can even prove to be deadly. Oxygen is thus paradoxically a life-sustaining, but deadly poison: It all depends on the use of the right dosage (see Theophrastus Bombastus of Hohenheim, also known as Paracelsus).

Using biomolecular investigations it could be shown that oxygen not only acts as a substrate for cellular ATP synthesis, but that it can also form reactive molecules (reactive oxygen species (ROS)) such as peroxide and superoxide anions, and hydroxyl radicals which are the key signalling substances for the inflammatory reaction in wound healing and for phagocytosis in leucocytes and macrophages (although when present in excess capable of causing tissue damage). Oxygen has also been found to have a strong antibiotic effect in wounds and hydroxylases require an oxygen partial pressure of approximately 70 mmHg in order for collagen synthesis to occur satisfactorily. Additionally, it should be noted that a physiologically regulated (still compensated) non-pathological hypoxia

is capable of initiating and supporting important wound healing sub-processes such as the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) which is involved in the vascularisation of skin tissue. As opposed to an acute wound, a typical chronic wound is characterised by an altered metabolism and modified cell reactions. Examples of these are: e.g. an increased amount of matrix metalloproteinases (MMP) found in the locality of the wound which is responsible for the intensified hydrolysis of cytokines and growth factors capable of promoting wound healing [13], e.g. an intensified degradation of the extracellular matrix [14], e.g. an inhibition of cell proliferation in wounds in which the exudate contains an increased amount of inflammatory cytokines [15], and where increased amounts of the aforementioned reactive oxygen species (ROS) are present [16]. This is referred to as cellular senescence [16], [17], [18], [19], [20], [21].

According to our thesis, most chronic wounds are the result of local oxygen deficiency, in which the cells at the base of the wound are only just capable of maintaining their structure, such that they are barely able to maintain the metabolic rate necessary for tissue conservation. As a result of hypoxia, the cells at the base of the wound lack metabolic energy, in particular in the form of oxygen (and subsequently adenosine triphosphate (ATP), but possibly also further necessary substrates) for tissue regeneration. The cells still however have the potential to regenerate and can – with an adequate substrate supply – immediately start regenerating. Due to the prevailing loss of tissue however, the wound base can only regenerate normal skin at an enormous energetic and metabolic expense. In order to enable the healing of a hypoxic chronic wound, the local hypoxia must be compensated by a substitution of oxygen, analogue to the natural supply of the skin either with an increase in the oxygen loading of the blood or from the exterior. For this purpose we have previously developed appropriate procedures [22], [23]. The regeneration and healing of the skin should constantly take place under normoxic conditions if possible, so that the skin regeneration and healing of the wound can be accomplished with high quality collagen and not with substandard, instable scar tissue which can degenerate at any moment, and again form a chronic wound

(recidivation). In a wound in which the tissue hypoxia is not too pronounced, the available oxygen will be sufficient enough to regenerate the skin region following the healing of the ulcer.

The given dependence of wound healing on an adequate supply of oxygen also requires the determination of a reliable and meaningful oxygen status for the wound concerned so that, for example, it is possible to ascertain whether or not an oxygen substitution should be given, and if so, in which form it should preferably be given. For the determination of a clinically relevant tissue hypoxia, only parameters which provide a measure of the available oxygen (available for the mitochondria) are suitable. Therefore, for the characterisation of hypoxia only the (non-invasively measured) transcutaneous oxygen partial pressure (tcPO₂) comes into question as it is a direct measure of the tissue oxygen partial pressure (gPO₂) and in turn, the ultimate parameter for the driving force of the diffusive provision of the tissue cells (i.e., the mitochondria) with oxygen. Invasive methods for the determination of tissue pO₂ are not suitable for routine measurements; the oxygen saturation of haemoglobin, the oxygen content of blood and the blood perfusion of the skin are surrogate parameters, which do not reliably reflect the oxygen status (for example, in order to estimate the local partial oxygen pressure using the oxygen saturation of haemoglobin, an exact knowledge of the local oxygen binding curve for haemoglobin is required. Even less reliable is a deduction using the blood perfusion; to the contrary, in CVI wounds, hypoxic tcPO₂ values and at the same time blood flow levels which are way above the norm are found using the laser Doppler method [24]).

In the past, tcPO₂ measurements have, for example, been used to determine the amputation level in order to be certain that the operation wound would heal [25], [26], [27]. In the literature, information can be found concerning tcPO₂ measurements in the proximity of wounds, although exact details are usually lacking. Peri-ulceral tcPO₂ measurements close to the edge of chronic wounds were obtained by Jünger et al. [28]; they found coefficients of variation (quotient of the sample error and mean) of up to 80%. Such pronounced variance can only be due to biological factors, since the intraindividual reproducibility in the form of the coefficient of variation of repeated serial peri-ulceral tcPO₂ values at the same location in a chronic wound is approximately 10% [23]. On the other hand however, such measurements at different locations around a chronic wound produced, for example, values of 9.9, 2.8 and 19.5 mmHg, which resulted in inhomogeneous healing [23]. This also suggests extreme inhomogeneity in the peri-ulceral oxygen partial pressure of individual chronic wounds, whereby 14 tcPO₂ values were sequentially measured with a probe in just one wound within 3 weeks, and in part repeatedly reproduced (sequentially determined oxygen inhomogeneity). Due to this inhomogeneity, single peri-ulceral tcPO₂ values from a chronic wound do not provide reliable and representative information concerning the oxygen status of the entire wound. Instead, a method is required which, for example,

provides several (and preferably simultaneous) tcPO₂ values, while at the same time being suitable for diagnostic, therapy selection, prognosis, observation and recidivation prophylaxis purposes.

Material and methods

The underlying condition of patients with chronic wounds was determined using the ankle brachial pressure index (ABPI) of the (ultrasonographically measured) systolic blood pressure, with photoplethysmography (venous refill time after a muscle pump test "Quantitative Photoplethysmograph Vasoquant VQ1000 D-PPG", ELCAT, Wolfratshausen), with duplex sonography (venous back-flow time, ultrasound diagnostic system "Nemio SSA-550A", Toshiba, Neuss) and with the (fasting) blood glucose level.

The volunteer and patient collective was made up of:

1. 21 healthy volunteers, in which tcPO₂-measurements were carried out peri-malleolarly around the right inner ankle. The mean age was 40.6 (±13.7) years (mean ± standard deviation) with a range from 22 to 72 years.
2. 17 Patients with – in most cases pure – chronic CVI wounds in the ankle region. Data were collected retrospectively from the corresponding documentation on wound treatments. The mean age of the patients was 66.3 (±14.3) years with a range from 42 to 82 years.

Description of the procedure with examples

Methodology and determination of measurement values

The measurement system "tcpO₂ Monitor Tina TCM 400" (Radiometer, Willich, Germany) was used for the simultaneous determination of peri-ulceral tcPO₂ values with 4 electrodes. This was sufficient for measurements in all the smaller wounds with a maximum diameter of approximately 8 cm, for larger wounds, use of the 6 electrode system might be preferable in order to obtain a more detailed assessment of oxygen inhomogeneity.

Prior to each measurement, the electrodes – which were heated to 44 °C – were calibrated according to the manufacturer's recommendations. It is also advisable to ensure that the electrodes are sufficiently stable before the wound measurement (which lasts approximately one hour): After calibration, the electrode is taken out of the storage case and kept in air contact for the measurement duration of about an hour. During this time the device registers values in the curve mode, such that the electrode signals are visible. After one hour, the drift should not be more than 10 mmHg (baseline measurement). For the actual measurement, the 4 electrodes are calibrated

again and then remain in air contact during which the respective air output signal is recorded (see also Figure 1). The skin area is then degreased using alcohol and the electrodes affixed to the peri-ulceral skin as close as possible to the wound margin (for the device used this distance was approximately 15 mm), with the O₂-sensitive central measurement site of the electrode located as close as possible to the wound margin and preferably accordingly to a set pattern around the wound in the positions “North” (proximal; electrode 1), “East” (right; electrode 2), “South” (distal; electrode 3), “West” (left; electrode 4) as can be seen in Figure 2. Once the electrodes have been applied appropriately, the signal decreases rapidly, passes through a minimum, and after about 15 minutes reaches a plateau, from which the measurement values are determined.

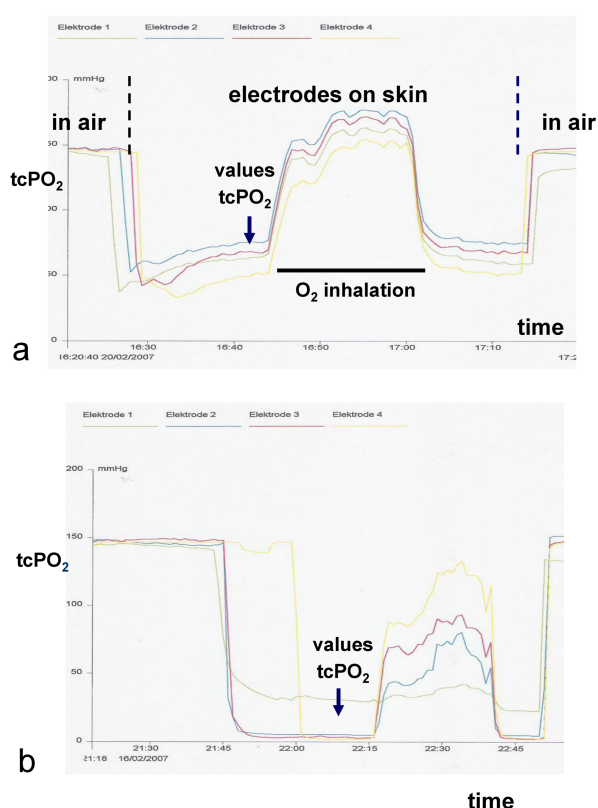


Figure 1: Quadruple registration of the tcPO₂ on
 a) the ankle skin of a healthy volunteer (peri-malleolar)
 b) a typical chronic CVI wound (peri-ulceral)

The patient (or volunteer) then inhales pure oxygen through a mask (with a flow of somewhat more than 10 L/min, i.e., in abundance) for about 15 minutes, whereby the signal usually then changes to a new value. After completion of this inhalation the signal rapidly returns to the first plateau, thus allowing a control of the measurement value. The electrodes are then removed from the wound, and for control purposes left exposed to room air for a few minutes, after which the starting air output signal (or a value within 10 mmHg of it) should be registered. The measurement is then complete. Figure 1 shows the simultaneous registration on the ankle of a healthy volunteer and on a typical CVI wound. The device is in curve

mode, for more details of the measurement technique see [29].

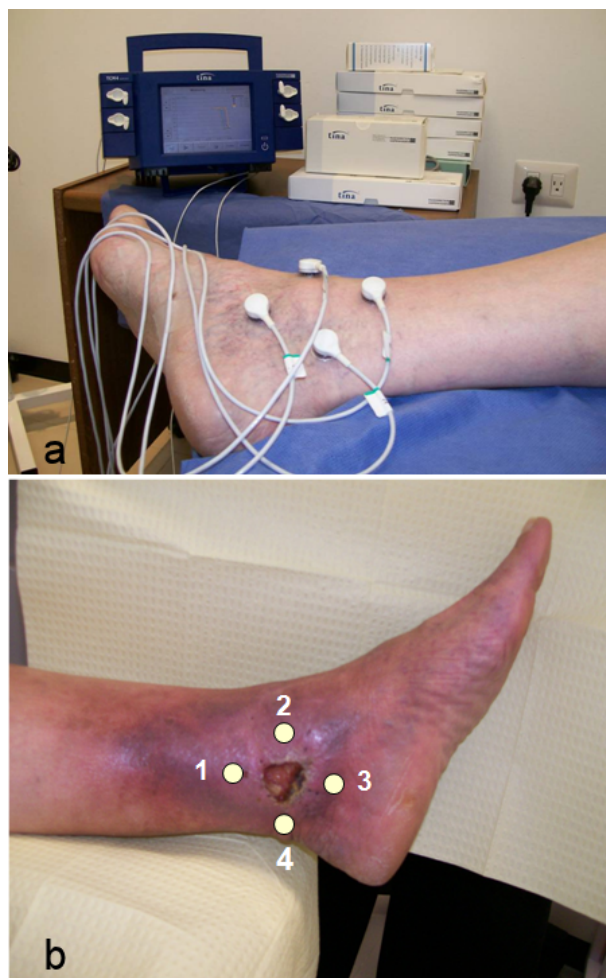


Figure 2: Positioning of the 4 electrodes
 a) on the outer ankle of a healthy volunteer (peri-malleolar)
 b) on a typical chronic CVI wound above the inner ankle (peri-ulceral) with typically inflamed peri-ulceral skin

For the measurement in the ankle of a healthy volunteer, the values 64, 76, 69 and 50 mmHg were obtained with the 4 electrodes and for the chronic CVI wounds the values were 31, 5, 3 and 2 mmHg.

During O₂ inhalation, the registration of values in the healthy volunteer showed pronounced and synchronised tcPO₂ oscillations, which were (typically) less pronounced in the chronic wounds.

Definitions, evaluation and grading of wound hypoxia

Using the new technique, oxygen status information which is as exact and reliable as possible should be obtained. For this reason, 4 electrodes are used simultaneously, with the use of 6 electrodes being recommended for larger wounds. It is certainly not meaningful to use the mean value of all of the tcPO₂ values as a hypoxia parameter since, in cases in which an enormous inhomogeneity exists (see the example given above) a partial severe hypoxia – which would be a determining factor in the healing

of the chronic wound – would not be adequately taken into consideration with such a parameter. At the same time however, the use of the lowest $tcPO_2$ value as a single value for the characterisation of the whole wound would possibly be too unreliable (since a technical or measurement error from a single electrode would falsify the measured oxygen status for the complete wound).

As a result, the parameter which has been used here to describe the oxygen status of a chronic wound ($K-PO_2$) is the arithmetic mean of the two lowest peri-ulceral $tcPO_2$ values measured (as a measure of the oxygen tension of the lower values (with 4 electrodes, half of it)).

The $K-PO_2$ -value for the healthy volunteer mentioned above was 58.5 mmHg, whereas that of the abovementioned patient was 2.5 mmHg.

Since a large inhomogeneity in the peri-ulceral $tcPO_2$ values around an individual chronic CVI wound is usually found [28], it appears to be appropriate that a new respective characteristic should be introduced. For this purpose we have defined the oxygen inhomogeneity of a chronic wound ($I-PO_2$) as the variation coefficient of the $tcPO_2$ (quotient of the sampling error and the arithmetic mean of 4 peri-ulceral values).

For the abovementioned healthy volunteer the oxygen inhomogeneity was 17%, whereas for the patient it was 135%.

Using the new oxygen parameter ($K-PO_2$), the hypoxia within a chronic wound can now be defined and characterised. In the relevant scientific literature the general statement can be found declaring that a tissue with a $tcPO_2$ value of less than 40 mmHg is hypoxic, since it is considered to be no longer capable of regeneration (see for example [29], [30], [31]). We have therefore defined a chronic wound as being hypoxic when the $K-PO_2$ is less than 40 mmHg.

This rough definition is however not adequate for a detailed targeted therapy, since a chronic wound with a $K-PO_2$ of 2.5 mmHg (see above) requires a completely different treatment modality to that of a wound with a value of, e.g., 33 mmHg. For this reason – and in order to be able to verbalise different degrees of hypoxia – a grading of the extent of hypoxia is necessary, which has been arbitrarily undertaken here with the help of the new oxygen characteristic $K-PO_2$, as seen in Table 1.

Results

Measurements in healthy volunteers

Initially, $tcPO_2$ measurements were carried out peri-malleolarly around the right inner ankle in 21 healthy volunteers as described. The region was selected as the ankle regions are predilection sites for chronic CVI wounds. Table 2 shows the data and measurement results for the individual volunteers as well as the evaluation in terms of the oxygen characteristic ($K-PO_2$), the oxygen inhomogeneity ($I-PO_2$) and the oscillations.

None of the healthy volunteers were found to be hypoxic on the right inner ankle according to the new definition, i.e., the parameter $K-PO_2$ was, in all cases greater than 40 mmHg, with a mean value of 63.0 and a standard deviation of 10.4 mmHg. The range was substantial with values from 40.5 to 77.5 mmHg being measured. The mean oxygen inhomogeneity and its distribution (standard deviation) was 14.1 (± 6.2)%. Practically all of the healthy volunteers exhibited synchronised oscillations in the $tcPO_2$ signal during O_2 inhalation.

Measurements in chronic wounds

A summary of the data and results in the 17 chronic (predominately purely venous) wounds can be seen in Table 3.

The mean oxygen characteristic ($K-PO_2$) was 17.9 (± 12.7) mmHg, whereby values over the total hypoxia range from 0 to 40 mmHg are included. None of the $K-PO_2$ values is above 40 mmHg, so that all values, by definition, are hypoxic. Only the hypoxia grade of wound No. 14 lies in the narrow, compensated, physiologically regulated hypoxia range, and only this particular wound showed no pathological oxygen deficiency.

In Figure 3 a comparison of the frequency distributions of all of the ankle and peri-ulceral measurement values can be seen. The two distributions are entirely different. Whereas the ankle values show a distribution maximum at 75 mmHg, with a range from 40 to 90 mmHg and a distribution which is slightly sloping to the left, the peri-ulceral values show no distribution maximum, but instead show only a distribution plateau of approximately 20% (using in each case the same class widths of 10 mmHg) which ranges from 0 to 35 mmHg, with a maximum value of 60 mmHg. Thus the pathological peri-ulceral $tcPO_2$ values are distributed evenly widely and are therefore extremely inhomogeneous.

The (4) $tcPO_2$ values from single individual chronic CVI wounds, i.e., intraindividual values, are characterised by an enormous inhomogeneity, which is quantitatively captured here in the value for the coefficient of variation ($I-PO_2$). Whereas the mean of this coefficient for the skin of the ankle was only 14.1% and remained practically constant, in the case of the CVI wounds the mean value was 54.6% which is more than 3 times greater (note that simultaneously determined O_2 inhomogeneities are being considered here). The inhomogeneity ($I-PO_2$) is however itself not constant, but as can be seen in Figure 4, is a characteristic function of the oxygen characteristic ($K-PO_2$) which rises exponentially with increasing hypoxia and which in extreme hypoxia ($K-PO_2$ close to zero) shows an approximately 10-fold increase, with values of about 140%. For values of less than 40 mmHg, the $K-PO_2$ characterises the degree of hypoxia (see also Table 1). Figure 4 shows the regions of normoxia and hypoxia, together with the relatively small physiologically regulated (compensated) region, in comparison to the large pathological region. Whereas the extent of oxygen inhomogeneity in the normoxic region is only small and remains al-

**Table 1: a) Arbitrary grading of wound hypoxia using the parameter K-PO₂
b) with the possible intermediate grades**

a)

Grade of Hypoxia	Designation	Characteristics (mmHg)
0	normoxia	K-PO ₂ ≥ 40
I	low-level hypoxia	20 ≤ K-PO ₂ < 40
II	pronounced hypoxia	5 ≤ K-PO ₂ < 20
III	extreme hypoxia	0 ≤ K-PO ₂ < 5

b)

Grade of Hypoxia	Designation	Characteristics (mmHg)
0 / I	compensated hypoxia	35 ≤ K-PO ₂ < 40
I / II	medium hypoxia	18 ≤ K-PO ₂ < 25
II / III	very strong hypoxia	4 ≤ K-PO ₂ < 7

**Table 2: Data and measurement results together with their evaluation (K-PO₂, I-PO₂ and synchronised oscillations: tcPO₂ Osc.)
for 21 healthy volunteers**

No.	Age	Gender	tcPO ₂ (electrodes 1 - 4)				K-PO ₂ mmHg	I-PO ₂ %	tcPO ₂ Osc. + / (+) / -
			mmHg						
1	72	m	67	78	70	52	69.5	16.3	+
2	45	m	50	62	40	41	40.5	21.1	+
3	47	m	53	48	54	35	44.0	18.4	+
4	23	f	81	77	65	65	65.0	11.5	+
5	42	m	70	78	64	44	54.0	22.7	+
6	45	m	83	72	75	56	64.0	15.8	+
7	26	m	65	59	88	51	55.0	24.2	+
8	45	f	62	59	70	39	49.0	23.0	+
9	42	f	73	62	49	62	55.5	16.0	(+)
10	57	m	63	75	71	71	67.0	7.2	+
11	47	m	58	60	74	45	64.5	20.0	+
12	48	m	65	60	88	54	57.0	22.3	+
13	48	f	73	79	84	61	77.0	11.9	+
14	58	f	70	71	81	75	70.5	6.7	+
15	48	f	73	78	87	81	75.5	7.3	+
16	28	f	75	83	84	79	77.5	5.1	+
17	26	m	65	81	73	79	69.0	9.7	+
18	22	f	65	80	57	84	61.0	17.8	+
19	39	m	70	76	98	77	73.0	15.2	+
20	22	f	68	75	70	77	69.0	5.8	+
21	23	m	69	71	73	61	65.0	7.7	+

Table 3: Data, tcPO₂ values and evaluation (K-PO₂, I-PO₂ and synchronised oscillations: tcPO₂ Osc.) from 17 chronic (predominantly) CVI wounds. Further relevant ailments (oth. ail.) were: D; diabetes mellitus, A_F: OAD – occlusive arterial disease (F: grade according to Fontaine)

No.	Age	Gender	Oth. ail.	tcPO ₂ (Electrodes 1 - 4)				K-PO ₂	Hypoxia	I-PO ₂	tcPO ₂ Osc.
				mmHg							
	a	m / f	D / A _F								
1	77	m	D	19	7	4	27	5.5	II / III	75.0	-
2	79	f	-	23	1	4	1	1.0	III	146.1	-
3	82	f	-	29	31	24	34	26.5	I	14.2	-
4	43	f	-	55	22	41	63	30.5	I	39.7	-
5	31	f	D	42	34	45	35	34.5	I	13.7	-
6	45	f	D	45	22	10	29	16.0	II	55.2	-
7	58	m	-	53	31	48	33	32.0	I	25.3	-
8	73	f	D	27	39	47	41	33.0	I	21.8	-
9	75	f	-	8	35	33	26	17.0	II	48.2	-
10	75	f	-	10	15	37	26	12.5	II	54.7	-
11	76	f	-	30	26	23	3	13.0	II	58.6	-
12	64	f	D	43	24	19	17	18.0	I / II	46.1	-
13	68	f	-	19	15	19	50	17.0	II	63.2	-
14	69	m	D	39	39	40	43	39.0	0 / I	4.7	-
15	78	m	A ₄	0	0	-	0	0	III	∅	-
16	66	f	-	28	3	19	10	6.5	II / III	72.4	-
17	68	f	-	31	5	3	2	2.5	III	135.4	-

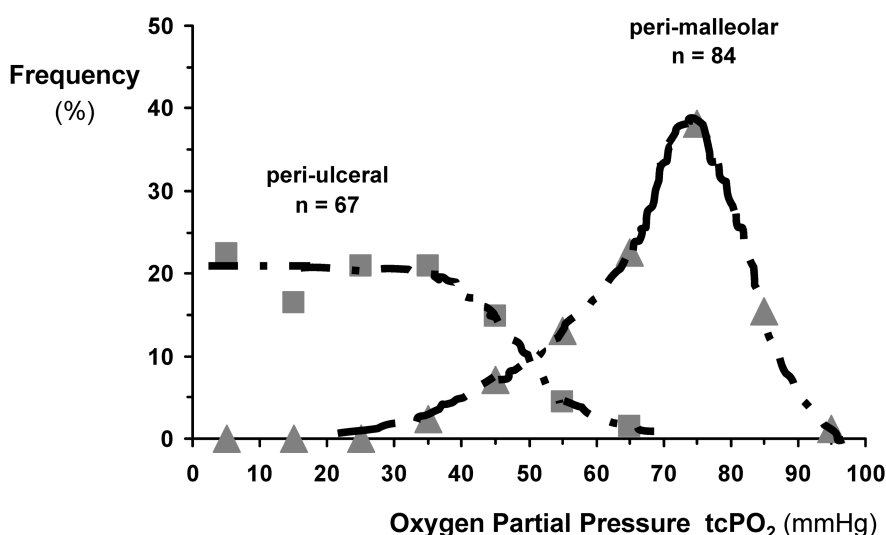


Figure 3: Frequency distribution for all ankle measurement values and all peri-ulceral measurement values in comparison. ▲▲▲: ankle values, ■■■: peri-ulceral values, the class width was 10 mmHg in each case

most constant, in the hypoxia region it rises exponentially with a declining oxygen parameter. However, the physiologically regulated hypoxia region is not affected; instead the exponential increase only starts to appear in

the pathologically hypoxic region. The increase in inhomogeneity occurs – as can be seen in Table 3 and the distribution in Figure 3 – one-sidedly through the development of hypoxic peri-ulceral skin regions and not due to

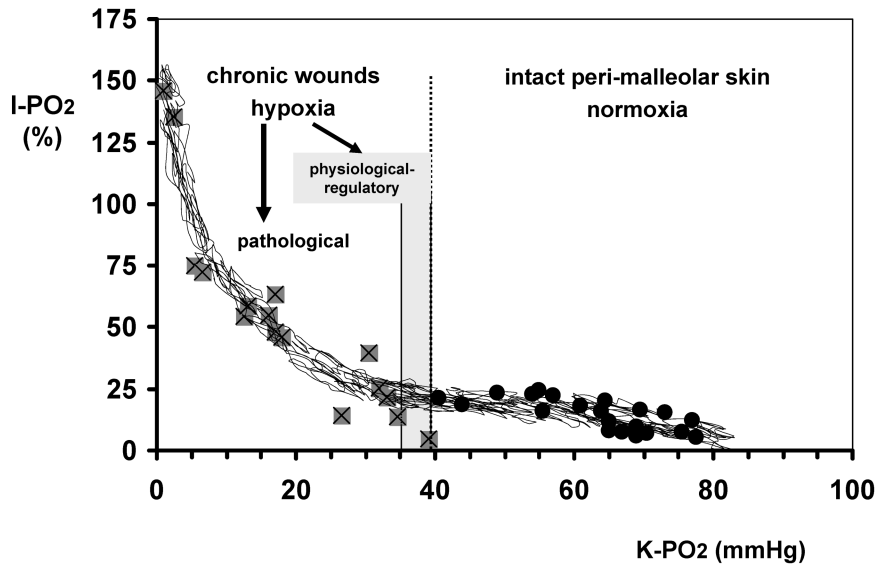


Figure 4: Dependence of the oxygen inhomogeneity ($I-PO_2$) of the intact ankle skin and the CVI wounds on the oxygen parameter ($K-PO_2$), ● ● ● : ankle skin, × × × : CVI wounds

hyperoxic areas, as exemplified by the “left-skewness” of the distribution of the peri-ulceral measurement values with a plateau.

Discussion

To begin with, a discussion on whether peri-ulceral $tcPO_2$ measurements can be considered to be suitable for the assessment of the extent of hypoxia in chronic wounds is necessary. We consider such measurements to indeed be suitable since the chronic wounds and the peri-ulceral skin must be seen to be a patho-functional unit since the (necrotic) chronic wound can only arise in degenerated skin, even with regard to the temporal order of events: The decrease in the $tcPO_2$ values precedes the formation of the wound [22]. This also becomes clear in Figure 5 where extreme hypoxia – though not yet a chronic wound – can be seen, although the clinical signs of hypoxia, namely depigmentation (*atrophie blanche*) together with brown pigmentation (melanin) and haemosiderin deposition (*purpura jaune d’ocre*) are evident. When part of the tissue becomes necrotic, an ulcer forms and the remaining (non-necrotic) tissue becomes the peri-ulceral surrounding. Subsequently, the immediate peri-ulceral skin, as well as the sub-ulceral tissue, are both still equally only just capable of survival due to the provision of oxygen to the tissue. Furthermore, a $tcPO_2$ gradient then exists from the most distant tissue parts (with only minor hypoxia) to the ulcer, and in particular, from the next measurable peri-ulceral skin area (located at least 15 mm from the rim of the ulcer, see above) to the immediate sub-ulceral (intra-ulceral) tissue. According to this approach it must then be assumed that the peri-ulceral $tcPO_2$ values, as a measure of the intra-ulceral $tcPO_2$ values will have a tendency to be incorrectly large such that the extent of hypoxia in the wound will be underestimated (see below).

During healing, the sequence reverses: Primarily, the peri-ulceral skin must regenerate before the wound can close over the base of this regeneration. These two processes will of course overlap.

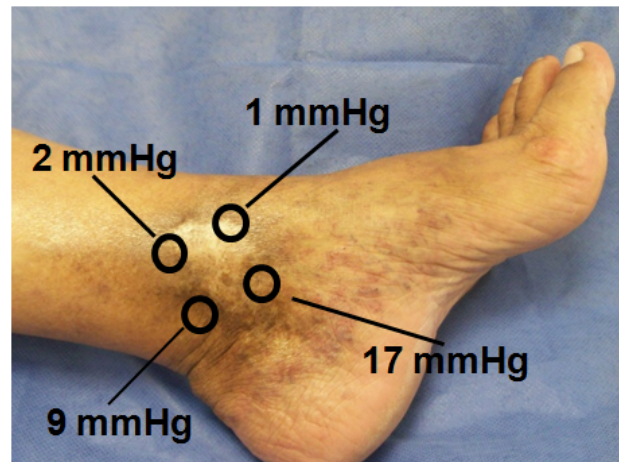


Figure 5: $tcPO_2$ measurement location and values for a left inner ankle with *atrophie blanche* and pigmentation without a wound

A further fundamental question is whether the epicutaneous $tcPO_2$ measurements characterise the cutis itself in terms of oxygen. For this purpose, Roszinski and Schmeller [32] carried out comparative intracutaneous measurements, in each case at the same place on the skin using needle electrodes ($icPO_2$) placed at a depth of up to 2 mm, in intact skin of the lower leg and in the peri-ulceral region. The authors found significant differences in the $tcPO_2$ measurements (at 44 °C) between intact and CVI skin with values of 59 (± 12) and 5 (± 6) mmHg, respectively (mean \pm standard deviation); in the case of $icPO_2$ measurements the values were 51 (± 9) and 22 (± 10) mmHg, respectively, which were also significantly different. During insertion of the needle in the skin by up

to 8 mm, the authors found – in contrast to intact skin – PO_2 differences of up to 50 mmHg. The intra-individual oxygen inhomogeneity is therefore not limited to the epidermis, but is also evident intracutaneously. Altogether, the $icPO_2$ results confirm the $tcPO_2$ results, although whereas the comparative values for the intact skin are in agreement, the $tcPO_2$ values for the peri-ulceral skin are significantly smaller than the $icPO_2$ values (see above). This indicates that the supply of oxygen to the epithelium of the peri-ulceral skin is poorer than that of the intracutaneous tissue, whereas this is not the case in intact skin. This conclusion becomes even more acceptable when the fact that the authors were unable to find a correlation between the two measurement procedures in either intact or peri-ulceral skin is considered.

Since both of the oxygen parameters for chronic wounds ($K-PO_2$ und $I-PO_2$) have been newly defined here, only sporadic observations concerning their clinical relevance are available. None of the $K-PO_2$ values from the 17 chronic wounds investigated were found to be above 40 mmHg and therefore they are all – by definition – hypoxic. Only the hypoxia grade of wound number 14 lies in the narrow compensatory physiological-regulatory hypoxia range and only this particular wound shows no signs of a pathological oxygen deficiency. However, it should be taken into consideration that the determined hypoxia value ($K-PO_2$) tends to be greater than the most hypoxic skin value around the wound and that this is so for two reasons: (1) It is very improbable that the definitional stipulation (12, 15, 18, 21 o'clock) will exactly “hit” the two lowest values, and (2) the measurement is peri-ulceral and not intra-ulceral, although due to necrosis, the greatest oxygen deficiency occurs intra-ulcerally (see above). The other 16 CVI wounds (i.e., 94% of the wounds) are decompensated and pathologically hypoxic and thus require oxygen. Therefore, there is a compelling need for a therapeutic oxygen substitution.

The presented results indicate – in terms of properties crucial for the healing of chronic wounds (namely hypoxia) – that chronic wounds are extremely inhomogeneous in two respects: (1) the grade of hypoxia in different wounds (inter-individual) is drastically diverse, and (2) peri-ulceral $tcPO_2$ values within a few centimetres of each other in the same wound are extremely different to one another. The strong inhomogeneity justifies our use of arbitrary hypoxia grading. Tissue hypoxia may possibly always be coupled with (increased) oxygen inhomogeneity. The enormous oxygen inhomogeneity in the pathological hypoxia region also shows why it is not possible to reliably characterise the oxygen status of a chronic CVI wound using a single peri-ulceral $tcPO_2$ measurement. It is instead necessary to assess the peri-ulceral wound margin with as many electrodes as possible in order to identify hypoxic skin areas. Seen from a methodological aspect, it would be preferable if the edge of the wound were to be monitored continuously, to ensure that the most hypoxic areas are exactly located.

From the aforementioned oxygen inhomogeneity found in the sequential measurement of a single chronic wound

[23] it becomes clear that this condition remains stable for a period of at least several weeks, and only slowly decreases during the healing process. In the case of a chronic leg wound of arterial origin with pronounced lipodermatosclerosis, we were able to show that during the healing of the wound the characteristic $K-PO_2$ increased and even normalised, while at the same time the variance of the measurement values decreased concomitantly with the magnitude of the $I-PO_2$ [22].

The results presented here have been confirmed by similar measurements performed by Falanga et al. [33]. The authors carried out measurements in 14 venous ulcerations, as well as in 5 non-ulcerated lower legs in CVI patients and 6 healthy lower legs. All measurement values could be evaluated using our new procedure. The mean oxygen characteristic ($K-PO_2$) in the ulcers was 12.0 mmHg, with a range from 1.5 to 36.5 mmHg, indicating that all of the chronic wounds were by definition hypoxic. The mean oxygen inhomogeneity value ($I-PO_2$) was found to be 59.6%. In the non-ulcerated lower legs with CVI, the mean $K-PO_2$ was 40.6 mmHg, with values ranging from 31.5 to 47.5 mmHg, i.e., the oxygen supply was only marginal, with some skin areas being hypoxic, while others – according to our definition – were normoxic. The mean oxygen inhomogeneity with a value of 18.7% was distinctly lower than the corresponding values in chronic wounds of 59.6%. In the healthy lower legs, the mean oxygen parameter ($K-PO_2$) was 54.8 mmHg with values ranging from 47.5 to 60.5 mmHg, i.e., no skin areas were found to be hypoxic. The oxygen inhomogeneity amounted to only 11%.

Ogrin et al. [34] also carried out peri-ulceral $tcPO_2$ measurements at 44 °C in 13 chronic wounds. They found low values which were highly significant ($p=0.008$) in comparison to measurements in non-ulcerated lower legs. They did this by conducting mirror-image measurements on the contralateral leg of those patients who had undergone measurements in their ulcers.

The data in Table 2 and 3 also show that synchronised $tcPO_2$ oscillations (with frequencies around one per minute) were evident in ankle measurements performed during the oxygen inhalation challenge, but that such oscillations were not seen in chronic wounds. The lack of oscillations appears to be a characteristic of chronic wounds. It has been known for some time that PO_2 oscillations with this frequencies occur in the blood and measured transcutaneously of arterial vessels [35], [36]; they are attributed to vasomotion and are the result of a currently increased regulatory vascular constriction occurring as a response to local hyperoxia. If this interpretation is correct, then the physiological constrictive vascular hyperoxia reaction of the peri-ulceral skin and thus also the arterial vascular regulation of the peri-ulceral skin are defect. From another point of view, the synchronised $tcPO_2$ oscillations are characteristic of an intact arterial system and may, in general, be used for testing and evaluation purposes.

An arterial defect in the peri-ulceral skin can also explain why the $tcPO_2$ increases during the oxygen inhalation

challenge were not significant in the chronic CVI wounds. The wounds partly showed increases in the $tcPO_2$ which were greater than those found in the skin of the ankle, whereas other wounds exhibited values which were lower. The higher values can be explained by a defect in the autonomic vessel regulation and the lower values can occur as a result of atherosclerosis or even a combination of both of the mentioned factors, according to the type and extent of the pathological skin and vessel alterations present.

From these considerations it would appear that the hypoxic tissue areas with a defect hyperoxia regulation during oxygen inhalation are given priority in terms of oxygen supply, an effect that is desirable and especially advantageous for regeneration, whereas the vascular regulatory intact regions remain protected from oxidative oxygen damage.

The use of the oxygen inhalation challenge (with inhalation of pure oxygen) during the measurement allows an assessment of the extent to which the measured skin regions around the chronic wounds can still be reached with systemically applied (inhaled) oxygen. In healthy subjects, an increase in the $tcPO_2$ was always seen during the oxygen inhalation. This indicates that the hyperoxia-induced vasoconstriction in the intact skin does not completely hinder the delivery of oxygen. In patients however, an increase in the measured peri-ulceral transcutaneous oxygen tension is a prerequisite if an oxygen inhalation is to be used for a local substitution of oxygen. The absence of such an increase suggests that a therapeutic oxygen inhalation would be futile.

Notes

Acknowledgements

The authors thank Messrs E. Martinez Mena, V. Zablah Larranga und R. Kiparski (Mexiko) for the provision of the facilities and allowing the use of the equipment necessary for carrying out measurements in the chronic wounds.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege. Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden: Entwicklung – Konsentierung – Implementierung. Schriftenreihe des Deutschen Netzwerks für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP). Osnabrück: 2009.
- Gottrup F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):312-5. Epub 2004 Feb 17. DOI: 10.1007/s00268-003-7398-5
- Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):307-11. DOI: 10.1007/s00268-003-7401-1
- LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg.* 1990 Jul;17(3):463-72.
- Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg.* 2003 Sep;186(3):259-63. DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00211-3
- Dissemond J, Körber A, Jansen T, Schneider LA. Sauerstoff in der Therapie des Ulcus cruris. *Z Wundheil.* 2005;10(6):252-6.
- Andel H, Kamolz L, Andel D, Brenner L, Frey M, Zimpfer M. Sauerstoff als Medikament und seine Bedeutung für die Wundheilung. [The use of oxygen as drug and its relevance for wound healing]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2007 Oct;39(5):328-32. DOI: 10.1055/s-2007-965232
- Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg.* 2008 Sep;34(9):1159-69. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34254.x
- Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):294-300. DOI: 10.1007/s00268-003-7400-2
- Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen.* 2009 Jan-Feb;17(1):1-18. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x
- Kühne HH, Ullmann U, Kühne FW. New aspects on the pathophysiology of wound infection and wound healing—the problem of lowered oxygen pressure in the tissue. *Infection.* 1985 Mar-Apr;13(2):52-6. DOI: 10.1007/BF01660413
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie [Internet]. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. Version 8. 2008 [cited 01.06.2010]. Available from: <http://www.phlebology.de/Deutsche-Gesellschaft-fur-Phlebologie/diagnostik-und-therapie-des-ulcus-cruris-venosum.html>
- Lauer G, Sollberg S, Cole M, Flamme I, Stürzebecher J, Mann K, Krieg T, Eming SA. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J. Invest. Dermatol.* 2000 Jul; 115(1):12-8. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00036.x
- Herrick S, Ashcroft G, Ireland G, Horan M, McCollum C, Ferguson M. Up-regulation of elastase in acute wounds of healthy aged humans and chronic venous leg ulcers are associated with matrix degradation. *Lab Invest.* 1997 Sep;77(3):281-8.
- Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen.* 1993 Jul;1(3):181-6. DOI: 10.1046/j.1524-475X.1993.10308.x
- Scharffetter-Kochanek K, Schüller J, Meeves C, Hinrichs R, Eich D, Eming S, Wenk J, Wlaschek M. Das chronisch-venöse Ulcus cruris. Pathogenese und Bedeutung des "aggressiven Mikromilieus". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1(1):58-67. DOI: 10.1046/j.1610-0387.2003.t01-1-02503.x
- Harding KG, Moore K, Phillips TJ. Wound chronicity and fibroblast senescence—implications for treatment. *Int Wound J.* 2005 Dec;2(4):364-8. DOI: 10.1111/j.1742-4801.2005.00149.x
- Vande Berg JS, Rudolph R, Hollan C, Haywood-Reid PL. Fibroblast senescence in pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 1998 Jan-Feb;6(1):38-49. DOI: 10.1046/j.1524-475X.1998.60107.x
- Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg.* 1998 Nov;28(5):876-83. DOI: 10.1016/S0741-5214(98)70064-3

20. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg.* 2001; 33(6): 1206-11. DOI: 10.1067/mva.2001.115379
21. Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg.* 1998 Nov;28(5):876-83. DOI: 10.1016/S0741-5214(98)70064-3
22. Barnikol WK, Pötzschke H. Complete healing of chronic wounds of a lower leg with haemoglobin spray and regeneration of an accompanying severe dermatoliposclerosis with intermittent normobaric oxygen inhalation (INBOI): a case report. *Ger Med Sci.* 2011;9:Doc08. DOI: 10.3205/000131
23. Barnikol WK, Teslenko A, Pötzschke H. Eine neue topische Behandlung chronischer Wunden mit Haemoglobin und Sauerstoff: Verfahren und erste Ergebnisse [A new topic treatment of chronic wounds with haemoglobin and oxygen: procedere and first results]. *Z Wundheil.* 2005;10(3):98-108.
24. Schmeller W, Roszinski S, Huesmann M. Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Dermatoliposklerose mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Erythem im Randbereich venöser Ulzera. Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Hypodermis. [Tissue oxygenation and microcirculation in dermatoliposclerosis with different degrees of erythema at the margins of venous ulcers. A contribution to hypodermis symptoms]. *Vasa.* 1997;26(1):18-24.
25. Poredos P, Rakovec S, Guzic-Salobir B. Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcPO2 measurement. *Vasa.* 2005 May;34(2):108-12. DOI: 10.1024/0301-1526.34.2.108
26. Misuri A, Lucertini G, Nanni A, Viacava A, Belardi P. Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2000 Feb;41(1):83-7.
27. Ratliff DA, Clyne CA, Chant AD, Webster JH. Prediction of amputation wound healing: the role of transcutaneous pO2 assessment. *Br J Surg.* 1984 Mar;71(3):219-22. DOI: 10.1002/bjs.1800710320
28. Jünger M, Hahn M, Klyscz T, Steins A. Role of microangiopathy in the development of venous leg ulcers. In: Messmer K, ed. *Microcirculation in chronic venous insufficiency - 15th Bodensee symposium on microcirculation, Lindau, June 1998.* Basel: Karger; 1999. p. 180-93. (Progress in Applied Microcirculation; 23).
29. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med.* 2009 Jan-Feb;36(1):43-53.
30. Dissemond J. Bedeutung von Sauerstoff in der Genese und Therapie chronischer Wunden. *Hartmann WundForum.* 2001;13 (2/2001):16-9. Available from: www.hartmann.de/images/WundForum_2001_2.pdf
31. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *Hyperbar Oxygen Rev.* 1985;6:18-46.
32. Roszinski S, Schmeller W. Differences between intracutaneous and transcutaneous skin oxygen tension in chronic venous insufficiency. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1995 Aug;36(4):407-13.
33. Falanga V, McKenzie A, Eaglstein WH. Heterogeneity in oxygen diffusion around venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991 Apr;17(4):336-9.
34. Ogrin R, Woodward M, Sussman G, Khalil Z. Oxygen tension assessment: an overlooked tool for prediction of delayed healing in a clinical setting. *Int Wound J.* 2011 Oct;8(5):437-45. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00784.x
35. Kimmich HP. Monitorage de la pression partielle d'oxygène artérielle [Monitoring of arterial oxygen pressure (author's transl)]. *Anesth Analg (Paris).* 1979;36(9-10):413-5.
36. Evans NT, Naylor PF. The systemic oxygen supply to the surface of human skin. *Respir Physiol.* 1967 Aug;3(1):21-37. DOI: 10.1016/0034-5687(67)90020-5

Corresponding author:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Wolfgang K. R. Barnikol
Privatärztliche Ambulanz für chronische Wunden und lokale Schmerzen (WSA) im Gesundheitszentrum VITANUM, Hilgestr. 24, 55294 Bodenheim,
Tel: 06135-7051077
barnikolwolfgang@hotmail.de

Please cite as

Barnikol WK, Pötzschke H. A novel, non-invasive diagnostic clinical procedure for the determination of an oxygenation status of chronic lower leg ulcers using peri-ulceral transcutaneous oxygen partial pressure measurements: Results of its application in chronic venous insufficiency (CVI). GMS Ger Med Sci. 2012;10:Doc11. DOI: 10.3205/000162, URN: urn:nbn:de:0183-0001623

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2012-10/000162.shtml>

Received: 2011-12-20

Revised: 2012-04-11

Published: 2012-06-14

Copyright

©2012 Barnikol et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Ein neues, nicht-invasives, klinisch-diagnostisches Verfahren zur Ermittlung eines Sauerstoff-Status chronischer Unterschenkelgeschwüre mit peri-ulzeralen transkutanen Sauerstoffpartialdruck-Messungen: Ergebnisse der Anwendungen bei chronisch-venöser Insuffizienz (CVI)

Zusammenfassung

Basis des neuen Verfahrens ist die simultane transkutane Messung des peri-ulzeralen Sauerstoff-Partialdrucks ($tcPO_2$) mit wenigstens 4 Elektroden jeweils möglichst nahe am Wundrand; während der Messung wird von uns zusätzlich eine etwa 15-minütige Sauerstoff-Inhalation durchgeführt.

Zur Auswertung der Messdaten und zur Charakterisierung der Wunden werden 2 neue Sauerstoffgrößen definiert: (1) Die Sauerstoff-Kenngröße ($K-PO_2$) und (2) die Sauerstoff-Inhomogenität ($I-PO_2$) einer chronischen Wunde. Erstere ist das arithmetische Mittel der beiden niedrigsten $tcPO_2$ -Messwerte, letztere der Variationskoeffizient der 4 Messwerte. Mit Hilfe der Größe $K-PO_2$ wird eine Graduierung der Wund-Hypoxie festgelegt. Unterschieden wird zunächst die physiologisch-regulative (noch kompensierte) Hypoxie mit $K-PO_2$ -Werten zwischen 35 und 40 mmHg von der pathologischen (dekompensierten) Hypoxie mit $K-PO_2$ -Werten zwischen 0 und 35 mmHg; erstere stimuliert noch die Selbstheilung (im Rahmen der Sauerstoff-Balance). Die dekompenzierte Hypoxie unterteilen wir (willkürlich) in die (einfache) Hypoxie (Grad I), in die starke Hypoxie (Grad II) und in die extreme Hypoxie (Grad III), mit möglichen Zwischenstufen (I/II und II/III).

Es wurden an 21 Gesunden verschiedenen Alters die Haut des rechten Innenknöchels und an 17 CVI-Wunden die Messungen mit dem neuen Verfahren durchgeführt. 16 der 17 CVI-Wunden (d.h. 94%) erwiesen sich als pathologisch hypoxisch, keiner der Gesunden war dies. Die Sauerstoff-Inhomogenität der einzelnen chronischen Wunde ($I-PO_2$) nimmt mit dem Hypoxie-Grad ($K-PO_2$) exponentiell zu und verzehnfacht sich bei extremer Hypoxie gegenüber dem Wert Gesunder von etwa 14%. Diese enorme Sauerstoff-Inhomogenität erklärt inhomogene Heilungen, so genannte Mosaik-Wunden. Die Häufigkeit der Hypoxiegrade aller chronischen Wunden war von 0 bis 40 mmHg gleich verteilt und daher extrem inhomogen. Somit sind chronische Wunden in zweifacher Weise Sauerstoff-inhomogen: (1) die Wunden in sich (intra-individuell) und (2) die Wunden untereinander (inter-individuell). Wegen der extremen Sauerstoff-Inhomogenität sind Einzelmessungen diagnostisch nicht brauchbar.

Während einer inhalativen O_2 -Provokation (s.o.) treten bei den Gesunden synchronisierte $tcPO_2$ -Oszillationen im Minuten-Rhythmus auf, an den CVI-Wunden dagegen nicht. Diese Oszillationen können als Zeichen eines intakten regulatorischen arteriellen Vasomotions-Systems interpretiert werden.

Das neue Verfahren ist geeignet, chronische Wunden routinemäßig bezüglich ihres Sauerstoffstatus, und damit ihrer metabolisch determinierten (und limitierten) Abheil- und Regenerationspotenz, zu charakterisieren. Darüber hinaus kann die Sauerstoff-Kenngröße $K-O_2$ als

Wolfgang K. R.

Barnikol¹

Harald Pöttschke¹

1. Privatärztliche Ambulanz für chronische Wunden und lokale Schmerzen (WSA) im Gesundheitszentrum VITANUM, Bodenheim, Germany

Warngröße vor drohenden Ulzerationen dienen, denn die Sauerstoffversorgung verschlechtert sich zeitlich vor einem ulzerierenden Gewebeeruntergang. Somit eröffnet sich die Möglichkeit einer kontrollierten Prophylaxe.

Schlüsselwörter: chronische Wunden, Mosaikwunde, physiologische Hypoxie, dekompensierte Hypoxie, chronisch-venöse Insuffizienz (CVI), peri-ulzeraler Sauerstoffpartialdruck, simultane peri-ulzerale tcPO₂-Messung, Sauerstoff-Topographie, Oxidationspotenzial, Hypoxie-Graduierung, Hämoglobin, Gewebe-PO₂ (gPO₂), arterielle Okklusion, synchronisierte tcPO₂-Oszillationen, Sauerstoff-Toxizität, Hautpigmentierung, weiße Haut-Atrophie, kontrollierte Wundprophylaxe, kontrollierte Wund-Rehabilitation, Sauerstoff-Kenngröße (K-PO₂), Sauerstoff-Inhomogenität (I-PO₂) (simultan oder sequenziell bestimmt), Sauerstoff-pflichtige chronische Wunde, hyperoxische Gefäßkonstriktion, biologisch verfügbarer Sauerstoff

Einleitung und Problemstellung

Wunden, besonders der unteren Extremität, sind definitionsgemäß chronisch, wenn sie innerhalb von 4 bis 6 Wochen nicht heilen und auch keine angemessene Tendenz dazu zeigen. Sie stellen ein wachsendes zivilisatorisches Problem dar, darunter insbesondere die chronischen Wunden bei chronisch-venöser Insuffizienz (inklusive Ulcera mixta), welche hierzulande bis zu 80% aller Unterschenkelgeschwüre ausmachen [1], wobei das diabetische Fußsyndrom und Dekubital-Ulzera nicht einbezogen sind. So wundert es nicht, dass es zu diesem Thema weltweit, vor allem auch mit Bezug auf Sauerstoff, eine umfassende und weit zurück reichende wissenschaftliche Literatur gibt [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], auf die im Einzelnen hier nicht eingegangen werden kann.

Unstrittig in der Literatur ist, dass das Auftreten solcher Wunden mit lokaler Gewebe-Hypoxie einhergeht (siehe z.B. die S3-Leitlinie zum Ulcus cruris venosum der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie [12]), und allgemein ganz unstrittig ist, dass ein anoxisches Gewebe nicht bestehen bleibt, sondern nekrotisiert. Bekannt ist ferner, dass (chronische) Wunden unter der Anwendung von Sauerstoff schneller und besser heilen [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], aber andererseits ist Sauerstoff nicht nur oxidativ toxisch, sondern kann sogar tödlich sein. Somit ist Sauerstoff paradoxerweise ein Leben-erhaltendes tödliches Gift: Allein auf die richtige Dosierung kommt es an (vergl. Paracelsus, alias Theophrastus Bombastus von Hohenheim).

Durch biomolekulare Untersuchungen hat man gefunden, dass der Sauerstoff nicht nur Substrat der zellulären ATP-Synthese ist, sondern dass er auch reaktive Moleküle (Reactive Oxygen Species: ROS), wie Peroxid- und Superoxid-Anionen und Hydroxyl-Radikale bildet, die wesentliche Signalsubstanzen der Entzündungsreaktion bei der Wundheilung bzgl. der Phagozytose der Leukozyten und der Makrophagen sind (aber im Überschuss das Gewebe schädigen), dass Sauerstoff weiterhin in der Wunde stark

antibiotisch wirkt, dass die Hydroxylasen zur regelrechten Kollagen-Synthese Sauerstoff unter einem Partialdruck von etwa 70 mmHg benötigen und dass schließlich eine noch kompensierte physiologisch-regulatorische (nicht pathologische) Hypoxie wichtige Teilprozesse der Wundheilung initiiert und unterstützt, z.B. die Freisetzung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), die zur Vas-kularisierung des Hautgewebes führt.

Gegenüber einer akuten Wunde zeichnet sich die typische chronische Wunde auch durch einen veränderten Stoffwechsel und durch veränderte Zellreaktionen aus. Z.B. ist im Milieu des Wundgewebes der Gehalt an MMP (Matrix-Metallo-Proteasen) erhöht, so dass heilungsförderliche Zytokine und Wachstumsfaktoren verstärkt hydrolysiert werden [13]. Z.B. ist der Abbau der Extrazellulären Matrix (EZM) verstärkt [14]. Z.B. enthält das Exsudat chronischer Wunden vermehrt inflammatorische Zytokine, inhibiert die Zellproliferation [15], und das Wundmilieu enthält vermehrt die genannten Sauerstoffradikale (ROS) [16]. Man spricht von einer Seneszenz der Zellen [16], [17], [18], [19], [20], [21].

Gemäß unserer These sind die meisten chronischen Wunden eine Folge-Erscheinung eines lokalen Sauerstoff-Mangels, bei der die Zellen des Wundgrundes gerade noch ihre Struktur aufrecht halten können, d.h. gerade noch den Struktur-Erhaltungsumsatz aufweisen. Durch die Hypoxie fehlen den Zellen im Wundgrund die metabolische Energie, insbesondere in Form von Sauerstoff (und damit Adenosintriphosphat (ATP), aber möglicherweise auch weitere notwendige Substrate) zur Geweberegeneration. Die Zellen besitzen jedoch immer das Potenzial zur Regeneration und können – bei ausreichender Substratversorgung – sofort mit der Regeneration beginnen. Der Wundgrund kann aber wegen des vorliegenden Gewebeverlustes nur unter enormem energetisch-metabolischen Aufwand zu normaler Haut regenerieren.

Um eine Heilung einer hypoxischen chronischen Wunde zu ermöglichen, muss also die lokale Hypoxie kompensiert werden, indem Sauerstoff substituiert wird – analog zur natürlichen Versorgung der Haut entweder durch eine Erhöhung der Sauerstoffbeladung des Blutes – oder von außen. Wir haben entsprechende Verfahren entwickelt

[22], [23]. Die Hautregeneration und die Heilung sollte dabei stets unter möglichst normoxischen Bedingungen erfolgen, damit sich die Hautbildung und Abheilung der Wunde mit vollwertigem Kollagen vollzieht und nicht mit minderwertigem, instabilem Narbengewebe, das bei nächster Gelegenheit wieder zerfällt, so dass wieder eine chronische Wunde entsteht (Rezidivbildung). Bei einer nicht zu ausgeprägten Gewebe-Hypoxie reicht das noch vorhandene Sauerstoffangebot, um nach einer Abheilung des Ulcus den regenerierten Hautbereich zu erhalten. Die gegebene Abhängigkeit der Wundheilung von einer ausreichenden Versorgung mit Sauerstoff erfordert auch die Ermittlung eines verlässlichen und aussagekräftigen Sauerstoff-Status der betreffenden chronischen Wunde, bspw. auch um festzustellen, ob und wenn ja, welche Art der Sauerstoff-Substitution am besten vorzunehmen ist. Für die Erfassung einer klinisch relevanten Gewebe-Hypoxie sind nur Messgrößen geeignet, die den (für die Mitochondrien) verfügbaren Sauerstoff abbilden; dies tut ausschließlich der gewebliche Sauerstoff-Partialdruck. Als Messgröße zur Beschreibung einer Hypoxie kommt dabei nur der (nicht invasiv gemessene) transkutane Sauerstoff-Partialdruck ($tcPO_2$) in Frage, weil dieser ein unmittelbares Maß für den geweblichen Sauerstoffpartialdruck (gPO_2) und dieser wiederum als Endpunktgröße die treibende Kraft für die diffusive Versorgung der Gewebe-Zellen (d.h. der Mitochondrien) mit Sauerstoff ist. Invasive Methoden der Bestimmung eines Gewebe- PO_2 sind für Routine-Messungen unangemessen; die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, der Sauerstoff-Gehalt im Blut und die Durchblutung der Haut sind Surrogat-Größen, die den Sauerstoff-Status nicht sicher widerspiegeln (Um beispielsweise von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins auf den lokalen Sauerstoffpartialdruck schließen zu dürfen, setzt es die genaue Kenntnis der lokal gültigen Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins voraus. Noch unsicherer ist der Schluss von der Durchblutung aus; im Gegenteil: In CVI-Wunden findet man eindeutig hypoxische $tcPO_2$ -Werte und zugleich eine weit übernormale Durchblutung, gemessen mit dem Laser-Doppler-Verfahren [24]).

$tcPO_2$ -Messungen wurden in der Vergangenheit z.B. dazu benutzt, Amputationshöhen festzulegen, um sicher zu gehen, dass die Operationswunde noch verheilt [25], [26], [27]. Es finden sich in der Literatur Angaben über $tcPO_2$ -Messungen „in der Nähe“ der Wunde, jedoch fehlen meist genauere Angaben dazu. Peri-ulzerale $tcPO_2$ -Messungen nahe am Rand chronischer Wunden wurden von Jünger et al. [28] durchgeführt; sie fanden Variationskoeffizienten (Quotient aus Stichprobenabweichung und Mittelwert) bis 80%. Derartig große Streuungen können nur biologisch bedingt sein, da die intra-individuelle Reproduzierbarkeit in Form des Variationskoeffizienten wiederholter serieller peri-ulzeraler $tcPO_2$ -Messungen an derselben Stelle chronischer Wunden rund 10% beträgt [23]. Andererseits ergaben solche Messungen an verschiedenen Stellen um eine chronische Wunde herum z.B. Werte von 9,9, 2,8 und 19,5 mmHg, was eine inhomogene Heilung verursacht [23]. Auch dies spricht für eine

extreme Inhomogenität des peri-ulzeralen Sauerstoffpartialdrucks der einzelnen chronischen Wunde; hierbei wurden 14 $tcPO_2$ -Werte sequenziell mit einer Sonde an einer Wunde innerhalb etwa 3 Wochen (teils mehrfach reproduktiv) gemessen (sequenziell ermittelte Sauerstoff-Inhomogenität).

Wegen dieser Inhomogenität können einzelne peri-ulzerale $tcPO_2$ -Werte einer chronischen Wunde keine verlässliche und repräsentative Information über den Sauerstoff-Status der gesamten Wunde ergeben. Erforderlich ist vielmehr z.B. ein Verfahren, das sich mehrerer (am besten simultaner) $tcPO_2$ -Messungen bedient und zugleich für die Diagnostik, die Therapie-Auswahl, -Prognose und -Überwachung und für die Rezidiv-Prophylaxe geeignet ist.

Material und Methoden

Grunderkrankungen von Patienten wurden mittels Fuß/Arm-Indices (ABPI) des (ultra-sonografisch gemessenen) systolischen Blutdruckes, mit der Photoplethysmographie (venöse Wiederauffüllzeit nach Muskelpumpentest, „Quantitativer Photoplethysmograph Vasoquant VQ1000 D-PPG“, ELCAT, Wolfratshausen), mit der Duplex-Sonographie (venöse Rückflusszeit, Ultraschalldiagnostik-System „Nemio SSA-550A“, Toshiba, Neuss) und mit dem (Nüchtern-) Blutglukose-Spiegel ermittelt.

Probanden und Patientenkollektive waren:

1. 21 gesunde Probanden, bei denen $tcPO_2$ -Messungen peri-malleolär am rechten Innenknöchel durchgeführt wurden, das mittlere Alter betrug 40,6 ($\pm 13,7$) Jahre (Mittel \pm Standardabweichung) und die Spannweite 22 bis 72 Jahre.
2. 17 Patienten mit chronischen (überwiegend) CVI-Wunden in der Knöchelregion. Die Daten wurden retrospektiv entsprechenden Dokumentationen von Wundbehandlungen entnommen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,3 ($\pm 14,3$) Jahre mit einer Spannweite von 43 bis 82 Jahren.

Beschreibung des Verfahrens mit Beispielen

Methodik und Bestimmung der Messwerte

Zur simultanen Ermittlung peri-ulzeraler $tcPO_2$ -Werte benutzen wir das Mess-System „tcpO₂ Monitor Tina TCM 400“ von Radiometer (D-Willich) mit 4 Elektroden. Diese reichen für kleinere Wunden bis maximal etwa 8 cm Durchmesser aus; für größere Wunden jedoch erscheint es besser, das 6-Elektroden-System zu verwenden, um eine Sauerstoff-Inhomogenität detaillierter erfassen zu können.

Vor einer Messung werden die auf 44 °C temperierten Elektroden nach Gerätevorschrift kalibriert. Es ist zu empfehlen, sich vor der Wundmessung (die etwa 1 Stunde dauert) der ausreichenden Stabilität der Elek-

troden zu versichern: Dazu nimmt man die Elektroden nach Kalibrierung aus ihrem Aufbewahrungs-Gehäuse und lässt sie für die vorgesehene Mess-Zeit von etwa 1 Stunde an der Luft. Das Gerät registriert dabei im Kurven-Modus, so dass die Elektroden-Signale sichtbar sind. Nach 1 Stunde darf deren Drift nicht mehr als 10 mmHg betragen (Nullmessung).

Zur eigentlichen Messung werden nach erneuter Kalibrierung die 4 Elektroden zunächst an der Luft belassen, sodass im Kurven-Modus jeweils ein Ausgangs-Signal in Luft registriert wird (siehe auch Abbildung 1).

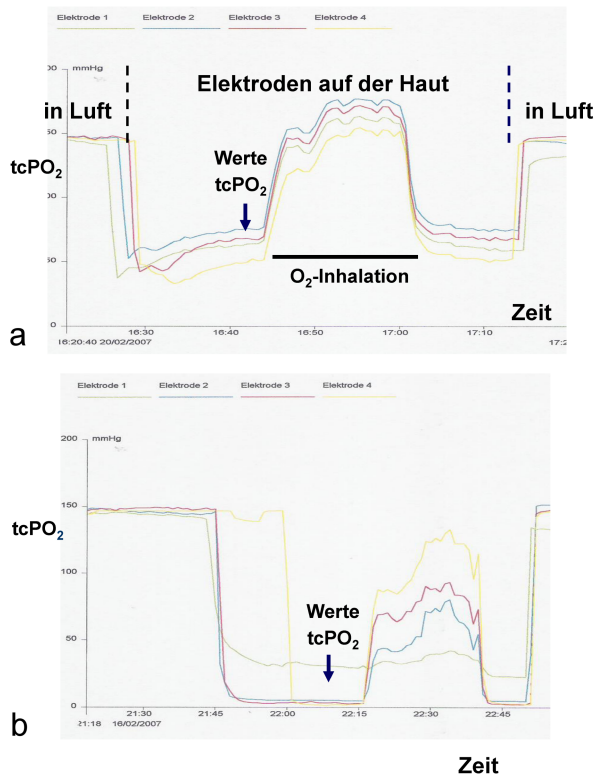


Abbildung 1: 4-fache Registrierung des tcPO₂
 a) an der Knöchelhaut eines Gesunden (peri-malleolär)
 b) an einer typischen chronischen CVI-Wunde (peri-ulzeral)

Nach dem Entfetten der Hautstelle mit Alkohol werden die Elektroden dann auf die peri-ulzerale Haut möglichst nah am Wundrand aufgeklebt (derart, dass die O₂-sensible zentrale Mess-Stelle der Elektrode möglichst nah an den Wundrand zu liegen kommt, der Abstand beträgt für das verwendete Messgerät etwa 15 mm), und zwar vorzugsweise planmäßig, z. B. bei Aufsicht auf die Wunde in den Positionen „Norden“ (proximal, Elektrode 1), „Osten“ (rechts, Elektrode 2), „Süden“ (distal, Elektrode 3) und „Westen“ (links, Elektrode 4), wie es in Abbildung 2 veranschaulicht ist.

Erfolgte das Aufbringen der Elektroden regelrecht, so fällt das Signal schnell steil ab, durchläuft ein Minimum und erreicht nach rund 15 Minuten ein Plateau, aus dem die Mess-Werte ermittelt werden.

Bei uns inhaliert der Patient (oder Proband) dann über eine Maske (mit einem Strom von etwas mehr als 10 L/min, also im Überfluss) reinen Sauerstoff für etwa

15 Minuten, wodurch die Signale sich meistens auf einen neuen Wert einstellen. Nach Beendigung der Inhalation stellen sich die Signale schnell wieder auf das erste Plateau zurück, was der Kontrolle der Mess-Werte dient. Nun werden die Elektroden wieder von der Wunde abgenommen und zur Kontrolle erneut eine kurze Zeit lang in Luft belassen. Es müssen sich dann wieder (bis auf höchstens etwa 10 mmHg) die anfänglichen Ausgangssignale in Luft registrieren lassen. Damit ist die Messung beendet. Abbildung 1 zeigt entsprechend die simultanen Registrierungen um einem Knöchel eines Gesunden und von einer typischen chronischen CVI-Wunde. Das Gerät befindet sich im Kurven-Modus, weitere Einzelheiten zur Mess-Technik siehe auch unter [29].

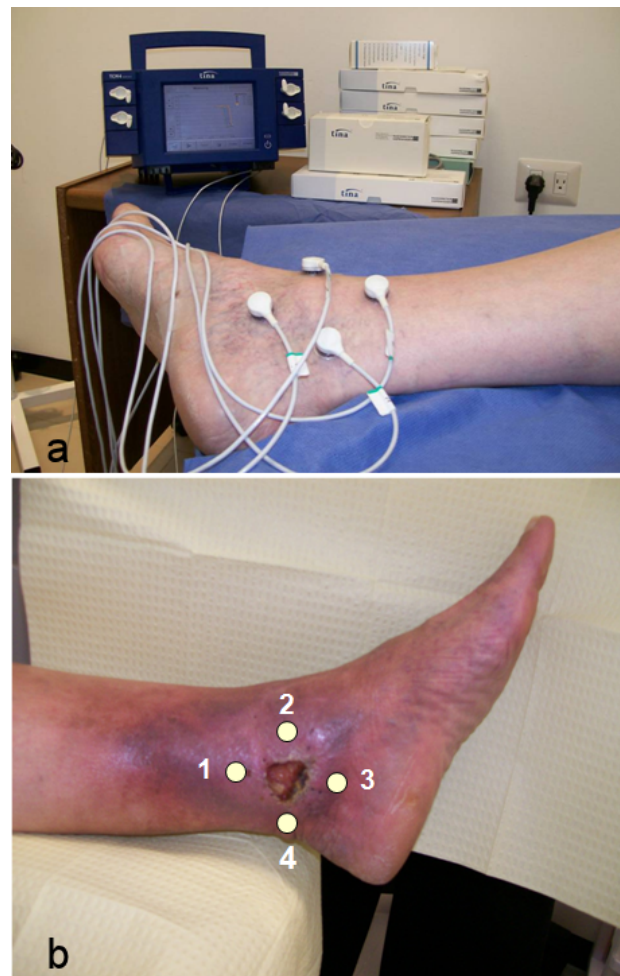


Abbildung 2: Positionen der 4 Elektroden
 a) um den Außenknöchel eines Gesunden (peri-malleolär)
 b) um eine typische chronische CVI-Wunde über dem Innenknöchel (peri-ulzeral) mit typisch entzündeter peri-ulzeraler Haut

Für die Knöchel-Messung des Gesunden ergeben sich den Elektroden entsprechend 64, 76, 69 und 50 mmHg und für die chronische CVI-Wunde 31, 5, 3 und 2 mmHg. Es zeigen sich während der O₂-Inhalation in den Registrierungen des Gesunden deutlich synchronisierte tcPO₂-Oszillationen, an der chronischen Wunde (typischerweise, s.u.) nur in verringertem Maß.

Definitionen, Auswertungen und Graduierung der Wund-Hypoxie

Mit dem neuen Verfahren soll ein möglichst verlässlicher und informativer Sauerstoff-Status der Wunde erhalten werden. Deshalb wird simultan mit 4 Elektroden gemessen, für größere Wunden sind 6 Elektroden zu empfehlen. Sicherlich ist es nicht sinnvoll, als Hypoxie-Kenngröße das Mittel aller $tcPO_2$ -Werte zu definieren. Denn bei der enormen Inhomogenität der Mess-Werte (vergleiche obiges Beispiel) würde eine gravierende partielle Hypoxie, welche über die Heilbarkeit der chronischen Wunde entscheidet, mit einem solchen Kennwert nicht genügend berücksichtigt. Andererseits wäre nur der niedrigste $tcPO_2$ -Wert als Einzel-Wert zur Charakterisierung der gesamten Wunde möglicherweise zu unsicher (da ein technischer oder Messfehler einer einzelnen Elektrode dann den gemessenen Sauerstoff-Status der gesamten Wunde verfälschte).

Deshalb definieren wir den Kennwert des Sauerstoff-Status einer chronischen Wunde ($K-PO_2$) als das arithmetische Mittel der beiden niedrigsten gemessenen peri-ulzeralen $tcPO_2$ -Werte (als Maß für die Sauerstoff-Spannung der unteren Werte (bei 4 Elektroden die Hälfte).

Der $K-PO_2$ -Wert des o.g. Gesunden beträgt 58,5 und derjenige des o.g. Patienten 2,5 mmHg.

Da für die einzelne chronische CVI-Wunde eine große Inhomogenität der peri-ulzeralen $tcPO_2$ -Werte kennzeichnend ist [28], erscheint es sinnvoll, dafür ein neues Charakteristikum zu schaffen. Wir definieren daher die Sauerstoff-Inhomogenität einer chronischen Wunde ($I-PO_2$) als Variationskoeffizient der $tcPO_2$ -Werte (Quotient der Standardabweichung und des arithmetischen Mittels der 4 peri-ulzeralen Werte).

Für den o.g. Gesunden beträgt $I-PO_2$ 17,0 und für den Patienten dagegen 135%.

Mit der neuen Sauerstoff-Kenngröße ($K-PO_2$) lässt sich nun auch die Hypoxie einer chronischen Wunde definieren und charakterisieren. In der bezüglichen wissenschaftlichen Literatur gibt es die allgemeine Aussage, dass ein Gewebe mit einem $tcPO_2$ -Wert unter 40 mmHg als hypoxisch, weil nicht mehr regenerationsfähig, angesehen wird (siehe z. B. [29], [30], [31]). Daher definieren wir eine chronische Wunde als hypoxisch, wenn $K-PO_2$ kleiner als 40 mmHg ist.

Sicherlich ist diese grobe Festlegung für eine gezielte Therapie nicht ausreichend. Denn eine chronische Wunde mit $K-PO_2$ von 2,5 mmHg (siehe oben) erfordert eine ganz andere Behandlung als eine Wunde mit einem Wert von beispielsweise 33 mmHg. Aus diesem Grund – und um verschieden starke Hypoxien verbalisieren zu können – muss die Wund-Hypoxie graduiert werden, was hier (willkürlich) mit Hilfe der neuen Sauerstoff-Kenngröße geschieht, wie es Tabelle 1 zeigt.

Es wird hier eine kompensierte Hypoxie, d.h. ein schmaler so genannter physiologisch-regulatorischer Hypoxie-Bereich definiert.

Gemäß dieser Graduierung hat die o.g. gesunde Person keine Hypoxie (sondern peri-malleolär eine Normoxie)

und der o.g. Patient eine extreme Hypoxie seiner chronischen Wunde.

Ergebnisse

Messungen an Gesunden

Zunächst wurden an 21 gesunden Probanden $tcPO_2$ -Messungen, wie beschrieben, peri-malleolär am rechten Innenknöchel durchgeführt; denn die verschiedenen Knöchelregionen sind eine Prädilektionsstelle für chronische CVI-Wunden. Tabelle 2 zeigt die Daten und Mess-Ergebnisse der einzelnen Probanden wie auch die Auswertung bezüglich der Sauerstoff-Kenngröße ($K-PO_2$), der Sauerstoff-Inhomogenität ($I-PO_2$) und der Oszillationen.

Keiner der gesunden Probanden erweist sich nach der neuen Definition am rechten inneren Knöchel als hypoxisch, d.h. die Größe $K-PO_2$ ist in allen Fällen größer als 40 mmHg; ihr Mittelwert beträgt 63,0 und die Standardabweichung 10,4 mmHg; die Spannweite zwischen 40,5 und 77,5 mmHg ist erheblich. Die mittlere Sauerstoff-Inhomogenität und ihre Streuung (Standardabweichung) sind 14,1 ($\pm 6,2$)%. Praktisch alle gesunden Probanden zeigen synchronisierte Oszillationen der $tcPO_2$ -Signale während der O_2 -Inhalation.

Messungen an chronischen Wunden

Tabelle 3 zeigt zusammenfassend die Daten und Ergebnisse der 17 chronischen (überwiegend rein venös bedingten) Wunden. Der mittlere Sauerstoff-Kennwert ($K-PO_2$) ergibt sich zu 17,9 ($\pm 12,7$) mmHg, wobei der gesamte Hypoxie-Bereich der Größe von 0 bis 40 mmHg von den Werten abgedeckt wird. Keiner der $K-PO_2$ -Werte ist über 40 mmHg, somit sind alle definitionsgemäß hypoxisch. Lediglich der Hypoxie-Grad der Wunde Nr. 14 liegt in dem schmalen kompensatorischen, physiologisch-regulatorischen Hypoxie-Bereich und nur diese Wunde zeigt keinen pathologischen Sauerstoffmangel.

In Abbildung 3 sind die Häufigkeitsverteilungen aller unserer Knöchel-Messwerte und aller peri-ulzeraler Messwerte vergleichend grafisch veranschaulicht. Die beiden Verteilungen unterscheiden sich grundlegend. Während nämlich die Knöchelwerte ein Häufigkeits-Maximum bei 75 mmHg aufweisen, mit einem Bereich von 40 bis 90 mmHg und die Verteilung geringfügig linksschief ist, besitzen die peri-ulzeralen Messwerte kein Häufigkeits-Maximum, sondern nur ein Häufigkeits-Plateau von etwa 20% (bei jeweils gleicher Klassenbreite von 10 mmHg), das von 0 bis 35 mmHg reicht; das Werte-Maximum liegt bei 60 mmHg. Somit verteilen sich die pathologischen peri-ulzeralen $tcPO_2$ -Werte gleichmäßig breit und sind daher extrem inhomogen.

Auch die (4) $tcPO_2$ -Werte einer chronischen CVI-Wunde, also intra-individuell, zeichnen sich durch eine enorme Inhomogenität aus (hier quantitativ als Variations-Koeffizient erfasst). Während dieser Koeffizient für die Knöchelhaut im Mittel nur 14,1% beträgt und praktisch konstant

Tabelle 1: a) (Willkürliche) Graduierung der Wund-Hypoxie mit Hilfe der Kenngröße K-PO₂
b) mit den möglichen Übergängen

a)

Hypoxie-Grad	Bezeichnung	Merkmale (mmHg)
0	Normoxie	K-PO ₂ ≥ 40
I	einfache Hypoxie	20 ≤ K-PO ₂ < 40
II	starke Hypoxie	5 ≤ K-PO ₂ < 20
III	extreme Hypoxie	0 ≤ K-PO ₂ < 5

b)

Hypoxie-Grad	Bezeichnung	Merkmale (mmHg)
0 / I	kompensierte Hypoxie	35 ≤ K-PO ₂ < 40
I / II	mittelstarke Hypoxie	18 ≤ K-PO ₂ < 25
II / III	sehr starke Hypoxie	4 ≤ K-PO ₂ < 7

Tabelle 2: Daten und Mess-Ergebnisse mit Auswertungen (K-PO₂, I-PO₂ und synchronisierte Oszillationen: tcPO₂-Osz.) von 21 gesunden Probanden

Nr.	Alter	Geschl.	tcPO ₂ (Elektroden 1 – 4)				K-PO ₂ mmHg	I-PO ₂ %	tcPO ₂ - Osz. + / (+) / -
			a	m / w	mmHg				
1	72	m	67	78	70	52	69,5	16,3	+
2	45	m	50	62	40	41	40,5	21,1	+
3	47	m	53	48	54	35	44,0	18,4	+
4	23	w	81	77	65	65	65,0	11,5	+
5	42	m	70	78	64	44	54,0	22,7	+
6	45	m	83	72	75	56	64,0	15,8	+
7	26	m	65	59	88	51	55,0	24,2	+
8	45	w	62	59	70	39	49,0	23,0	+
9	42	w	73	62	49	62	55,5	16,0	(+)
10	57	m	63	75	71	71	67,0	7,2	+
11	47	m	58	60	74	45	64,5	20,0	+
12	48	m	65	60	88	54	57,0	22,3	+
13	48	w	73	79	84	61	77,0	11,9	+
14	58	w	70	71	81	75	70,5	6,7	+
15	48	w	73	78	87	81	75,5	7,3	+
16	28	w	75	83	84	79	77,5	5,1	+
17	26	m	65	81	73	79	69,0	9,7	+
18	22	w	65	80	57	84	61,0	17,8	+
19	39	m	70	76	98	77	73,0	15,2	+
20	22	w	68	75	70	77	69,0	5,8	+
21	23	m	69	71	73	61	65,0	7,7	+

Tabelle 3: Daten, tcPO₂-Werte und Auswertungen (K-PO₂, I-PO₂ und synchronisierte Oszillationen: tcPO₂-Osz.) von 17 chronischen (überwiegend) CVI-Wunden, weitere relevante Erkrankungen (weit. Erkr.): D: Diabetes mellitus, A_F: AVK – Arterielle Verschlusskrankheit (F: Grad nach Fontaine)

Nr.	Alter	Geschl.	weit. Erkr.	tcPO ₂ (Elektroden 1 - 4)				K-PO ₂	Hypoxie-Grad	I-PO ₂	tcPO ₂ -Osz.
				mmHg							
	a	m / w	D / A _F								
1	77	m	D	19	7	4	27	5,5	II / III	75,0	-
2	79	w	-	23	1	4	1	1,0	III	146,1	-
3	82	w	-	29	31	24	34	26,5	I	14,2	-
4	43	w	-	55	22	41	63	30,5	I	39,7	-
5	31	w	D	42	34	45	35	34,5	I	13,7	-
6	45	w	D	45	22	10	29	16,0	II	55,2	-
7	58	m	-	53	31	48	33	32,0	I	25,3	-
8	73	w	D	27	39	47	41	33,0	I	21,8	-
9	75	w	-	8	35	33	26	17,0	II	48,2	-
10	75	w	-	10	15	37	26	12,5	II	54,7	-
11	76	w	-	30	26	23	3	13,0	II	58,6	-
12	64	w	D	43	24	19	17	18,0	I / II	46,1	-
13	68	w	-	19	15	19	50	17,0	II	63,2	-
14	69	m	D	39	39	40	43	39,0	0 / I	4,7	-
15	78	m	A ₄	0	0	-	0	0,0	III	∅	-
16	66	w	-	28	3	19	10	6,5	II / III	72,4	-
17	68	w	-	31	5	3	2	2,5	III	135,4	-

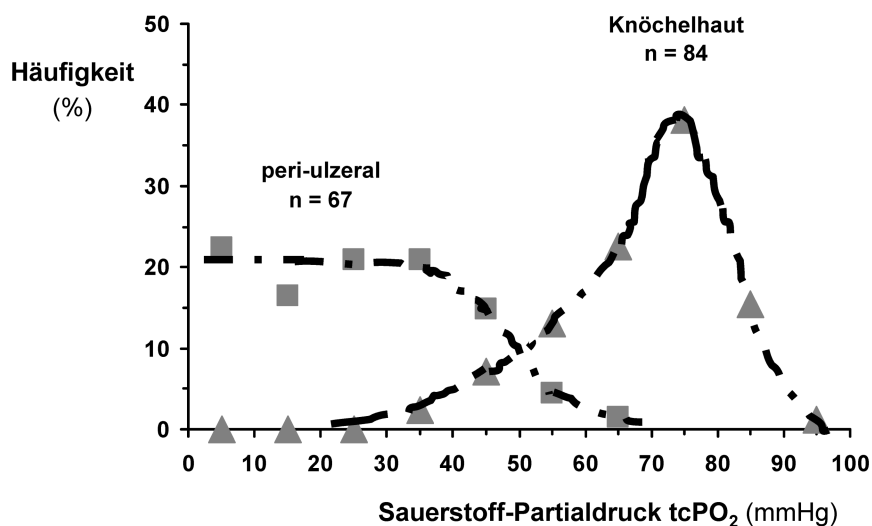


Abbildung 3: Die Häufigkeitsverteilungen aller Knöchel-Messwerte und aller peri-ulzeralen Messwerte im Vergleich. ▲▲▲ : Knöchel-Messwerte, ■■■ : peri-ulzerale Messwerte, Klassenbreite jeweils 10 mmHg

bleibt, ist im Fall der CVI-Wunden der Wert im Mittel mehr als 3-mal so groß, nämlich 54,6% (es handelt sich hier um simultan ermittelte O₂-Inhomogenitäten).

Jedoch ist diese Inhomogenität (I-PO₂) nicht konstant, sondern, wie Abbildung 4 auch zeigt, eine charakteristische Funktion der Sauerstoff-Kenngröße (K-PO₂), die mit zunehmender Hypoxie exponentiell ansteigt und sich bei

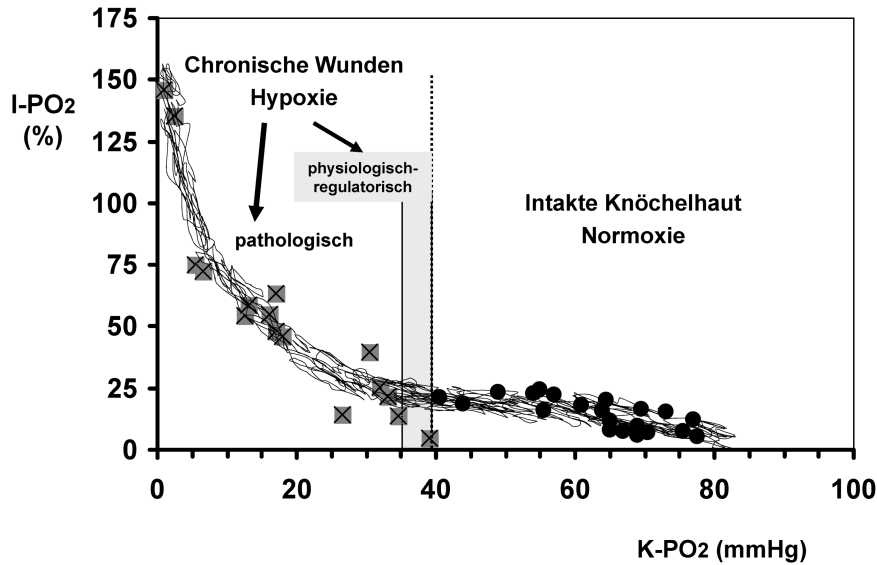


Abbildung 4: Abhängigkeit der Sauerstoff-Inhomogenität ($I-PO_2$) der intakten Knöchelhaut und der CVI-Wunden von der Sauerstoff-Kenngröße ($K-PO_2$), ● ● ● : Knöchelhaut, × × × : CVI-Wunden

schwerster Hypoxie ($K-PO_2$ nahe 0) etwa 10-mal steigert, mit Werten um 140%. Für Werte kleiner als 40 mmHg kennzeichnet $K-PO_2$ den Hypoxie-Grad (vergleiche auch Tabelle 1).

Abbildung 4 veranschaulicht den Normoxie- und den Hypoxie-Bereich und ferner den relativ kleinen physiologisch-regulatorischen (kompensierten) gegenüber dem großen pathologischen Hypoxie-Bereich. Während die Sauerstoff-Inhomogenität im Normoxie-Bereich klein und fast konstant bleibt, nimmt sie im Hypoxie-Bereich mit fallender Sauerstoff-Kenngröße exponentiell zu. Betroffen hiervon ist jedoch nicht der physiologisch-regulatorische Hypoxie-Bereich, die exponentielle Zunahme erfolgt erst im pathologischen Hypoxie-Bereich. Die Zunahme der Inhomogenität kommt, wie Tabelle 3 und die Verteilungen in Abbildung 3 zeigen, einseitig durch hypoxische peri-ulzerale Hautbereiche zustande und nicht durch hyperoxische Bereiche, insbesondere veranschaulicht durch die enorme „Linksschiefe“ der Verteilung der peri-ulzeralen Messwerte mit linksseitigem Plateau.

Diskussion

Es ist zu diskutieren, ob peri-ulzerale $tcPO_2$ -Messungen überhaupt geeignet sind, auf den Hypoxiegrad der chronischen Wunde zu schließen. Wir bejahen dies, weil die chronische Wunde und die peri-ulzerale Haut als pathofunktionelle Einheit gesehen werden müssen. Denn die (nekrotisierte) chronische Wunde kann nur in einer degenerierten Haut entstehen, auch was die zeitliche Reihenfolge betrifft: Die Verringerung der $tcPO_2$ -Werte geht der Wundbildung voraus [22]. Dies wird auch in Abbildung 5 verdeutlicht: Hier liegt bereits eine extreme Hypoxie vor, aber noch keine chronische Wunde, wohl aber die klinischen Indizien für Hypoxie, nämlich Depigmentierung (Atrophie blanche) vergesellschaftet mit brauner Hyper-

pigmentierung (Melanin) und Hämosiderin-Einlagerung (Purpura jaune d'ocre). Nekrotisiert ein Teil des Gewebes, entsteht ein Ulcus und das verbleibende (nicht-nekrotisierte) Gewebe wird zur peri-ulzeralen Umgebung: Somit sind dann sowohl die unmittelbar peri-ulzerale Haut, als auch das sub-ulzerale Gewebe gleichermaßen gerade noch überlebensfähig mit Sauerstoff versorgtes Gewebe.

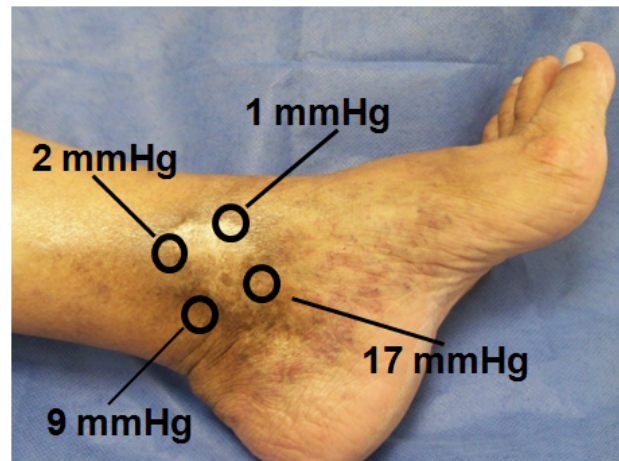


Abbildung 5: $tcPO_2$ -Messorte und -werte an einem linken Innenknöchel mit *Atrophie blanche* und Pigmentierung ohne Wunde

Darüber hinaus besteht dann aber auch ein $tcPO_2$ -Gefälle von entfernteren Gewebeteilen (mit geringerer Hypoxie) zum Ulcus, insbesondere auch von den nächsten vermessbaren peri-ulzeralen Hautstellen (mindestens 15 mm vom Ulcusrand gelegen, s.o.) zum unmittelbaren sub-ulzeralen (intra-ulzeralen) Gewebe. Gemäß dieser Sichtweise ist dann anzunehmen, dass die peri-ulzeralen $tcPO_2$ -Werte als Maß für die intra-ulzeralen $tcPO_2$ -Werte tendenziell falsch zu groß sind und somit die Wund-Hypoxie unterschätzt wird (s.u.).

Bei der Heilung kehrt sich die Reihenfolge um: Primär muss die peri-ulzerale Haut regeneriert werden, und erst auf dem Boden dieser Regeneration kann sich dann die Wunde schließen. Natürlich verlaufen beide Vorgänge überlappend.

Eine weitere prinzipielle Frage ist, ob die epikutanen $tcPO_2$ -Messungen die Cutis selbst bezüglich des Sauerstoffes charakterisieren. Hierzu haben Roszinski und Schmeller [32] vergleichende intrakutane Messungen jeweils an der gleichen Hautstelle mit einer Nadel-Elektrode ($icPO_2$) bis zu 2 mm Tiefe durchgeführt, bei intakter Unterschenkelhaut und peri-ulzeral. Die Autoren finden signifikante Unterschiede der $tcPO_2$ -Messungen (bei $44^\circ C$) zwischen intakter und CVI-Haut: $59 (\pm 12)$ bzw. $5 (\pm 6)$ mmHg (Mittelwert \pm Standardabweichung); bei $icPO_2$ -Messungen betragen die Werte $51 (\pm 9)$ bzw. $22 (\pm 10)$ mmHg, sie sind ebenfalls signifikant unterschiedlich. Beim Vorschub der Nadel in der Haut von bis zu 8 mm finden die Autoren – im Gegensatz zur intakten Haut – PO_2 -Unterschiede bis zu 50 mmHg. Damit beschränkt sich die intra-individuelle Sauerstoff-Inhomogenität nicht auf die Epidermis; auch intrakutan ist sie also verstärkt.

Insgesamt bestätigen also die $icPO_2$ -Ergebnisse die $tcPO_2$ -Ergebnisse, aber während die Vergleichswerte der intakten Haut übereinstimmen, sind die $tcPO_2$ -Werte der peri-ulzeralen Haut signifikant kleiner als die $icPO_2$ -Werte (s.o.). Dies bedeutet, dass das Epithel der peri-ulzeralen Haut schlechter mit Sauerstoff versorgt ist als das intrakutane Gewebe, was für die intakte Haut nicht zutrifft. Dieser Schluss ist um so eher zulässig, als die Autoren weder im Falle der intakten, noch der peri-ulzeralen Haut zwischen den beiden Messverfahren eine Korrelation finden konnten.

Da hier die beiden Sauerstoff-Kenngrößen chronischer Wunde ($K-PO_2$ und $I-PO_2$) neu definiert wurden, kann es bisher nur vereinzelte Beobachtungen zur klinischen Relevanz beider Größen geben.

Keiner der $K-PO_2$ -Werte der 17 chronischen Wunden ist über 40 mmHg, somit sind alle definitionsgemäß hypoxisch. Lediglich der Hypoxie-Grad der Wunde Nr. 14 liegt in dem schmalen kompensatorischen, physiologisch-regulatorischen Hypoxie-Bereich und nur diese Wunde zeigt keinen pathologischen Sauerstoffmangel. Dabei ist aber zu bedenken, dass der ermittelte Hypoxie-Kennwert tendenziell zumeist größer ist, als die hypoxischste Hautstelle der Wunde, und zwar aus 2 Gründen: (1) Es ist sehr unwahrscheinlich, dass mit der definitiven Festlegung (12, 15, 18, 21 Uhr) genau die beiden niedrigsten Werte getroffen werden und (2) die Messungen erfolgen peri-ulzeral und nicht intra-ulzeral, aber gerade intra-ulzeral findet sich wegen der Nekrose auch der größere Sauerstoffmangel (s.o.). Die anderen 16 CVI-Wunden, also 94%, sind dekomponiert und pathologisch hypoxisch, damit Sauerstoff-pflichtig und müssten demnach zwingend eine therapeutische Sauerstoff-Substitution erhalten.

Unsere Ergebnisse werden durch gleichartige Messungen von Falanga et al. [33] bestätigt. Die Autoren haben in gleicher Weise wie wir 14 venöse Ulzerationen vermessen,

sowie 5 nicht ulzerierte Unterschenkel von CVI-Patienten und 6 gesunde Unterschenkel. Alle Messwerte konnten wir nach unserem neuen Verfahren auswerten.

Die mittlere Sauerstoff-Kenngröße ($K-PO_2$) der Ulzera betrug 12,0 mmHg, mit einer Streubreite zwischen 1,5 und 36,5 mmHg, d.h., alle chronischen Wunden waren definitionsgemäß hypoxisch; die mittlere Inhomogenität ($I-PO_2$) betrug 59,6%.

Bei den nicht ulzerierten Unterschenkeln mit CVI betrug der mittlere $K-PO_2$ -Wert 40,6 mmHg und die Streubreite zwischen 31,5 und 47,5 mmHg, d.h., die Sauerstoffversorgung war grenzwertig und einige Hautstellen waren hypoxisch, andere definitionsgemäß normoxisch. Die mittlere Sauerstoff-Inhomogenität war mit 18,7% deutlich geringer als der entsprechende Wert der chronischen Wunden von 59,6%.

Für die gesunden Unterschenkel betrug die mittlere Sauerstoff-Kenngröße $K-PO_2$ 54,8 mmHg, die Streuung 47,5 bis 60,5 mmHg, d.h., keine Hautstelle erwies sich als hypoxisch. Die Sauerstoff-Inhomogenität betrug nur 11%.

Auch Ogrin et al. [34] erhielten mit peri-ulzeralen $tcPO_2$ -Messungen bei $44^\circ C$ an 13 chronischen Wunden hoch-signifikante niedrigere Werte ($p=0,008$) zu 13 nicht ulzerierten Unterschenkeln derselben Patienten – indem sie am kontralateralen Bein genau spiegelbildlich zu den peri-ulzeralen Messstellen gemessen haben.

Die dargelegten Ergebnisse weisen chronische Wunden bezüglich einer für die Heilung entscheidenden Eigenschaft (nämlich der Hypoxie) in zweifacher Hinsicht als extrem inhomogen aus: (1) Die Hypoxie-Grade verschiedener Wunden (inter-individuell) streuen drastisch und (2) peri-ulzerale $tcPO_2$ -Werte in wenigen Zentimetern Abstand an einer Wunde (intra-individuell) sind extrem unterschiedlich. Die aufgezeigte starke Inhomogenität rechtfertigt unsere willkürliche Hypoxie-Graduierung. Möglicherweise ist gewebliche Hypoxie immer mit (gesteigerter) Sauerstoff-Inhomogenität gekoppelt.

Die enorme Sauerstoff-Inhomogenität im pathologischen Hypoxie-Bereich zeigt auch, warum es nicht möglich ist, mit einer einzigen peri-ulzeralen $tcPO_2$ -Messung den Sauerstoff-Status einer chronischen CVI-Wunde verlässlich zu charakterisieren. Notwendig ist vielmehr, den peri-ulzeralen Wundrand mit möglichst vielen Elektroden auf hypoxische Hautstellen abzutasten. Vom Standpunkt der Methodik aus gesehen wäre es sogar am besten, den Wundrand kontinuierlich zu vermessen, so wäre der hypoxischste Wert des Wundrandes sicher zu erfassen und die hypoxischste Stelle genau zu lokalisieren.

Aus der vorher genannten, an einer chronischen Wunde sequenziell ermittelten Sauerstoff-Inhomogenität [23] geht hervor, dass diese zumindest über mehrere Wochen stabil blieb, und sich nur langsam mit dem Heilungsprozess verringerte. Im Fall einer arteriell bedingten chronischen Beinwunde mit ausgeprägter Dermatoliposklerose konnten wir zeigen, dass mit Abheilung der Wunde die Größe $K-PO_2$ zunahm und sich sogar normalisierte, zugleich verringerte sich die Streuung der Messwerte und somit die Größe $I-PO_2$ [22].

Da ein Gewebe ohne ausreichend Sauerstoff nicht regenerieren kann, ist die aufgezeigte Inhomogenität ein Beweis dafür, dass lokale Hypoxien die Ursache für chronische Wunden, d.h. für den Gewebe-Defekt sind.

Den Tabellen 2 und 3 ist auch zu entnehmen, dass bei allen Knöchelmessungen während der Sauerstoff-Provokation synchronisierte $tcPO_2$ -Oszillationen mit Minuten-Rhythmus auftreten, während diese bei den chronischen Wunden nicht zu sehen sind. Die fehlenden Oszillationen scheinen ein Merkmal der chronischen Wunden zu sein. PO_2 -Oszillationen dieser Frequenz im Blut der arteriellen Gefäße und transkutan gemessen sind seit langem bekannt [35], [36]; sie werden auf die Vasomotorik zurückgeführt und als Ausdruck einer verstärkten regulatorischen vaskulären Konstriktion auf eine momentane lokale Hyperoxie angesehen. Wenn diese Interpretation stimmt, dann ist die physiologische konstriktorische vaskuläre Hyperoxie-Reaktion der peri-ulzeralen Haut und damit die arterielle Gefäßsteuerung der peri-ulzeralen Haut defekt. Anders gesehen sind die synchronisierten $tcPO_2$ -Oszillationen Kennzeichen eines intakten arteriellen Systems und können allgemein zur Testung und Beurteilung herangezogen werden.

Ein arterieller Defekt der peri-ulzeralen Haut erklärt auch, warum die $tcPO_2$ -Zunahmen während der inhalativen O_2 -Provokation für die chronischen CVI-Wunden nicht signifikant sind. Denn teils waren bei den CVI-Wunden die Zunahmen größer oder kleiner als die der intakten Knöchelhaut. Ersteres erklärt sich aus der defekten vegetativen Gefäßsteuerung und letzteres durch eine Arteriosklerose oder aus einer Kombination beider, je nach Art und Grad der vorliegenden pathologischen Haut- und Gefäßveränderungen.

Aus dieser Betrachtung ergibt sich auch, dass hypoxische Gewebe-Bereiche mit defekter Hyperoxie-Regulation bei O_2 -Inhalation bevorzugt mit Sauerstoff versorgt werden, was erwünscht und für deren Regeneration besonders förderlich ist, während die vaskulär-regulatorisch intakten Bereiche vor einer oxidativen Sauerstoff-Schädigung geschützt bleiben.

Anmerkungen

Danksagung

Wir danken den Herren E. Martinez Mena, V. Zablah Larranga und R. Kiparski (Mexiko) für die Bereitstellung der Einrichtungen und Geräte, um die Messungen an den chronischen Wunden durchführen zu können.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege. Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden: Entwicklung – Konsentierung – Implementierung. Schriftenreihe des Deutschen Netzwerks für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP). Osnabrück: 2009.
2. Gottrup F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):312-5. Epub 2004 Feb 17. DOI: 10.1007/s00268-003-7398-5
3. Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):307-11. DOI: 10.1007/s00268-003-7401-1
4. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg.* 1990 Jul;17(3):463-72.
5. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg.* 2003 Sep;186(3):259-63. DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00211-3
6. Dissemond J, Körber A, Jansen T, Schneider LA. Sauerstoff in der Therapie des Ulcus cruris. *Z Wundheil.* 2005;10(6):252-6.
7. Andel H, Kamolz L, Andel D, Brenner L, Frey M, Zimpfer M. Sauerstoff als Medikament und seine Bedeutung für die Wundheilung. [The use of oxygen as drug and its relevance for wound healing]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2007 Oct;39(5):328-32. DOI: 10.1055/s-2007-965232
8. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg.* 2008 Sep;34(9):1159-69. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34254.x
9. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):294-300. DOI: 10.1007/s00268-003-7400-2
10. Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen.* 2009 Jan-Feb;17(1):1-18. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x
11. Kühne HH, Ullmann U, Kühne FW. New aspects on the pathophysiology of wound infection and wound healing—the problem of lowered oxygen pressure in the tissue. *Infection.* 1985 Mar-Apr;13(2):52-6. DOI: 10.1007/BF01660413
12. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie [Internet]. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. Version 8. 2008 [cited 01.06.2010]. Available from: <http://www.phlebology.de/Deutsche-Gesellschaft-fur-Phlebologie/diagnostik-und-therapie-des-ulcus-cruris-venosum.html>
13. Lauer G, Sollberg S, Cole M, Flamme I, Stürzebecher J, Mann K, Krieg T, Eming SA. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J. Invest. Dermatol.* 2000 Jul; 115(1):12-8. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00036.x
14. Herrick S, Ashcroft G, Ireland G, Horan M, McCollum C, Ferguson M. Up-regulation of elastase in acute wounds of healthy aged humans and chronic venous leg ulcers are associated with matrix degradation. *Lab Invest.* 1997 Sep;77(3):281-8.
15. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen.* 1993 Jul;1(3):181-6. DOI: 10.1046/j.1524-475X.1993.10308.x
16. Scharffetter-Kochanek K, Schüller J, Meeves C, Hinrichs R, Eich D, Eming S, Wenk J, Wlaschek M. Das chronisch-venöse Ulcus cruris. Pathogenese und Bedeutung des "aggressiven Mikromilieus". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1(1):58-67. DOI: 10.1046/j.1610-0387.2003.t01-1-02503.x

17. Harding KG, Moore K, Phillips TJ. Wound chronicity and fibroblast senescence—implications for treatment. *Int Wound J.* 2005 Dec;2(4):364-8. DOI: 10.1111/j.1742-4801.2005.00149.x
18. Vande Berg JS, Rudolph R, Hollan C, Haywood-Reid PL. Fibroblast senescence in pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 1998 Jan-Feb;6(1):38-49. DOI: 10.1046/j.1524-475X.1998.60107.x
19. Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg.* 1998 Nov;28(5):876-83. DOI: 10.1016/S0741-5214(98)70064-3
20. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg.* 2001; 33(6): 1206-11. DOI: 10.1067/mva.2001.115379
21. Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg.* 1998 Nov;28(5):876-83. DOI: 10.1016/S0741-5214(98)70064-3
22. Barnikol WK, Pötzschke H. Complete healing of chronic wounds of a lower leg with haemoglobin spray and regeneration of an accompanying severe dermatoliposclerosis with intermittent normobaric oxygen inhalation (INBOI): a case report. *Ger Med Sci.* 2011;9:Doc08. DOI: 10.3205/000131
23. Barnikol WK, Teslenko A, Pötzschke H. Eine neue topische Behandlung chronischer Wunden mit Haemoglobin und Sauerstoff: Verfahren und erste Ergebnisse [A new topic treatment of chronic wounds with haemoglobin and oxygen: procedere and first results]. *Z Wundheil.* 2005;10(3):98-108.
24. Schmeller W, Roszinski S, Huesmann M. Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Dermatoliposklerose mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Erythem im Randbereich venöser Ulzera. Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Hypodermatitis. [Tissue oxygenation and microcirculation in dermatoliposclerosis with different degrees of erythema at the margins of venous ulcers. A contribution to hypodermatitis symptoms]. *Vasa.* 1997;26(1):18-24.
25. Poredos P, Rakovec S, Guzic-Salobir B. Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcPO2 measurement. *Vasa.* 2005 May;34(2):108-12. DOI: 10.1024/0301-1526.34.2.108
26. Misuri A, Lucertini G, Nanni A, Viacava A, Belardi P. Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2000 Feb;41(1):83-7.
27. Ratliff DA, Clyne CA, Chant AD, Webster JH. Prediction of amputation wound healing: the role of transcutaneous pO2 assessment. *Br J Surg.* 1984 Mar;71(3):219-22. DOI: 10.1002/bjs.1800710320
28. Jünger M, Hahn M, Klysz T, Steins A. Role of microangiopathy in the development of venous leg ulcers. In: Messmer K, ed. *Microcirculation in chronic venous insufficiency – 15th Bodensee symposium on microcirculation, Lindau, June 1998.* Basel: Karger; 1999. p. 180-93. (Progress in Applied Microcirculation; 23).
29. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med.* 2009 Jan-Feb;36(1):43-53.
30. Dissemond J. Bedeutung von Sauerstoff in der Genese und Therapie chronischer Wunden. *Hartmann WundForum.* 2001;13 (2/2001):16-9. Available from: www.hartmann.de/images/WundForum_2001_2.pdf
31. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *Hyperbar Oxygen Rev.* 1985;6:18-46.
32. Roszinski S, Schmeller W. Differences between intracutaneous and transcutaneous skin oxygen tension in chronic venous insufficiency. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1995 Aug;36(4):407-13.
33. Falanga V, McKenzie A, Eaglstein WH. Heterogeneity in oxygen diffusion around venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991 Apr;17(4):336-9.
34. Ogrin R, Woodward M, Sussman G, Khalil Z. Oxygen tension assessment: an overlooked tool for prediction of delayed healing in a clinical setting. *Int Wound J.* 2011 Oct;8(5):437-45. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00784.x
35. Kimmich HP. Monitorage de la pression partielle d'oxygène artérielle [Monitoring of arterial oxygen pressure (author's transl)]. *Anesth Analg (Paris).* 1979;36(9-10):413-5.
36. Evans NT, Naylor PF. The systemic oxygen supply to the surface of human skin. *Respir Physiol.* 1967 Aug;3(1):21-37. DOI: 10.1016/0034-5687(67)90020-5

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Wolfgang K. R. Barnikol
 Privatärztliche Ambulanz für chronische Wunden und lokale Schmerzen (WSA) im Gesundheitszentrum VITANUM, Hilgestr. 24, 55294 Bodenheim,
 Phone: +49-6135-7051077
barnikolwolfgang@hotmail.de

Bitte zitieren als

Barnikol WK, Pötzschke H. A novel, non-invasive diagnostic clinical procedure for the determination of an oxygenation status of chronic lower leg ulcers using peri-ulceral transcutaneous oxygen partial pressure measurements: Results of its application in chronic venous insufficiency (CVI). GMS Ger Med Sci. 2012;10:Doc11. DOI: 10.3205/000162, URN: urn:nbn:de:0183-0001623

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2012-10/000162.shtml>

Eingereicht: 20.12.2011

Überarbeitet: 11.04.2012

Veröffentlicht: 14.06.2012

Copyright

©2012 Barnikol et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.