

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Abteilung Dermatologie
(Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken

**Nicht lineare Analyse der kutanen Blutperfusion
bei der Psoriasis vulgaris**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rüdiger Stefan Albrecht
aus
Schorndorf

2006

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Frau Privatdozentin Dr. A. Strölin

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Heinle

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 Definition	9
1.2 Ätiologie der Psoriasis vulgaris	11
1.3 Disposition und Vererbung	11
1.4 Pathogenese der Psoriasis vulgaris	12
1.4.1 Steigerung des Epidermisvolumens	13
1.4.2 Störung der epidermalen Zellausdifferenzierung	13
1.4.3 Immunpathogenese	14
1.4.4 Kapillarveränderungen und Neoangiogenese	15
1.5 Nichtlineare Zeitreihenanalyse des Blutflusses	18
1.6 Zielsetzung der Arbeit	22
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 Patienten	23
2.2 Laser Doppler Fluxmetrie	23
2.3 Messanordnung und Studienverlauf	28
2.4 Elektronische Datenverarbeitung	30
2.5 Grundlagen der Signalverarbeitung	30
2.5.1 Zeitreihen	30

2.5.2	Wavelet- Analyse	31
2.5.3	Biorthogonalzerlegung	38
2.5.4	Statistik	41
3	ERGEBNISSE	44
3.1	Untersuchung des Patientenkollektivs	44
3.2	Übersicht über die Minimalwerte, die Mittelwerte und die Maximalwerte der LDF- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten (40.96sec.)	45
3.2.1	Mittelwerte	45
3.2.2	Minimalwerte	46
3.2.3	Maximalwerte	48
3.2.4	Differenz der Messwerte LDF Mitte der Plaque und LDF gesunde Haut, sowie aus LDF Rand der Plaque und LDF gesunde Haut für die Minimalwerte, Maximalwerte und die Mittelwerte der Zeitreihe bei 40.96sec.	49
3.3	Wavelet- Analyse (Auswertung von 2.048 Einzeldaten)	52
3.3.1	Auswertung der Skalierungsebenen über einen Zeitraum von 40.96sec. zur Quantifizierung des Einflusses der Herzaktion	52
3.3.2	Differenzierte Darstellung der Skalierungsebenen in Bezug auf den Einfluss der Herzaktion (40.96sec)	53
3.3.3	Gesamtenergie (E_{tot}) der LDF- Zeitreihe von 2.048 Einzeldaten	54
3.3.4	? VSV	56
3.4	Übersicht über die Minimalwerte, die Mittelwerte und die Maximalwerte der LDF- Zeitreihe bei 4.096 Einzeldaten (81.92sec.)	57
3.4.1	Mittelwerte	57
3.4.2	Minimalwerte	59
3.4.3	Maximalwerte	61

3.4.4	Differenz der Messwerte LDF Mitte der Plaque und LDF gesunde Haut, sowie aus LDF Rand der Plaque und LDF gesunde Haut für die Minimalwerte, Maximalwerte und die Mittelwerte der Zeitreihe bei 81.92sec.	63
3.5	Wavelet- Analyse (Auswertung von 4.096 Einzeldaten)	65
3.5.1	Auswertung der Skalierungsebenen über einen Zeitraum von 81.92sec. zur Quantifizierung des Einflusses der Atemaktivität	65
3.5.2	Differenzierte Darstellung der Skalierungsebenen in Bezug auf den Einfluss der Atemaktivität (81.92sec)	66
3.5.3	Gesamtenergie (E_{tot}) der LDF- Zeitreihe (4.096 Einzeldaten)	68
3.5.4	? VSV	70
3.6	Übersicht über die Minimalwerte, die Mittelwerte und die Maximalwerte der LDF- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten (327.68sec.)	72
3.6.1	Mittelwerte der Zeitreihen (lineares Analyseverfahren)	72
3.6.2	Minimalwerte	73
3.6.3	Maximalwerte	75
3.6.4	Differenz der Messwerte LDF Mitte der Plaque und LDF gesunde Haut, sowie aus LDF Rand der Plaque und LDF gesunde Haut für die Minimalwerte, Maximalwerte und die Mittelwerte der Zeitreihe bei 327.68sec.	77
3.7	Wavelet- Analyse (Auswertung von 16.384 Einzeldaten)	79
3.7.1	Auswertung der Skalierungsebenen über einen Zeitraum von 327.68sec. zur Quantifizierung des Einflusses der Thermoregulation	79
3.7.2	Differenzierte Darstellung der Skalierungsebenen in Bezug auf die Thermoregulation (327.68sec)	80
3.7.3	Gesamtenergie (E_{tot}) der LDF- Zeitreihe (16.384 Einzeldaten)	82
3.7.4	? VSV	84

3.8	Gegenüberstellung des prozentualen Einflusses von Herzaktion, Atemaktivität und Thermoregulation im Rahmen der verschiedenen Skalierungsbereiche	86
3.9	Entropie	87
4	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	89
4.1	Lineare Analyse	89
4.2	Nicht-lineare Analyse	89
4.2.1	Herzaktion	89
4.2.2	Atemaktivität	90
4.2.3	Thermoregulation	90
4.2.4	Gesamtenergie (E_{tot})	90
4.2.5	? VSV	91
4.2.6	Biorthogonalzerlegung	91
5	DISKUSSION	92
5.1	Ergebnisse der durchgeführten Studie an LDF- Zeitreihen	92
5.1.1	Mittlere Hautdurchblutung	92
5.1.2	Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtvasomotion	94
5.1.3	Einfluss der Atemaktivität auf die Gesamtvasomotion	95
5.1.4	Einfluss der Thermoregulation auf die Gesamtvasomotion	96
5.1.5	Entropie	97
5.1.6	Gesamtenergie (E_{tot}) und ? VSV	99
5.2	Überblick über durchgeführte Untersuchungen zur Gefäßmorphologie der Psoriasis vulgaris	101
5.3	Laser Doppler Fluxmetrie (LDF)	105

5.4	Nicht lineare Analyse von LDF- Zeitreihen	107
6	SCHLUSSFOLGERUNG	109
7	LITERATURVERZEICHNIS	110
8	DANKSAGUNG	119
9	LEBENS LAUF	120

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin- Converting- Enzyme
AU	arbitrary Units (arbitrarische Einheiten)
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
Bit	Bite
BMI	Body- Mass- Index
BZ	Biological Zero
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CWT	kontinuierliche Wavelet Transformation
d.h.	das heißt
DC	dendritische Zelle
DNS	Desoxy- Ribonuklein- Säure
DWT	diskrete Wavelet Transformation
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ELAM	Adhäsionsmolekül
ESAF	Endothelial cell Stimulating Angiogenesis Factor
FFT	Fast Fourier Transformation
f_{samp}	Sampling Frequenz
GM- CSF	Granulozyten- Makrophagen koloniestimulierender Faktor
h	Stunde
HLA	Haupthistokompatibilitätskomplex
Hz	Hertz
ICAM	interzelluläres Adhäsionsmolekül

IFN	Interferon
IGF	Insulin- like Growth Factor
IL	Interleukin
IP	Interferon- inducible Protein
LDF	Laser Doppler Flux
min	Minuten
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mon.	Monat
mW	Milliwatt
n.Chr.	nach Christus
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
PC	Personalcomputer
PU	Perimed Units (arbitrarische Einheiten)
sec.	Sekunden
sog.	so genannt
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
VCAM	vaskuläres Zell- Adhäsionsmolekül
v.Chr.	vor Christus
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VPF	Vascular Proliferation Factor
VSV	Vasomotions- Skalierungs- Varianz
z.B.	zum Beispiel
®	registriertes Warenzeichen

1 Einleitung

Die medizinische Bezeichnung "Psoriasis", der gemeinhin als Schuppenflechte bezeichneten Hauterkrankung, leitet sich vom griechischen Wort "psora" ab, welches für das "Jucken" bzw. "Kratzen", dann auch für "Krätze" oder "Räude" steht. Es ist also eigentlich eine irreführende Bezeichnung und es erscheint so nicht verwunderlich, dass die Psoriasis lange Zeit nicht von der durch Milben verursachten Krätze (Skabies) abgegrenzt wurde.

Schon vor über 2000 Jahren beschrieb der griechische Arzt Hippokrates (um 460 - 370 v.Chr.) schuppige Hauterkrankungen, bei denen es sich vermutlich um Psoriasis handelte. Unter dieser Bezeichnung hatte der Arzt Galen (Claudius Galenus um 129 - 199 n.Chr.), Sohn griechischer Eltern, erstmalig eine mit Schuppenbildung im Augenbereich und am Skrotum einhergehende Hauterkrankung beschrieben. Heute erscheint es allerdings wahrscheinlich, dass es sich bei dieser von Galen beschriebenen "Psoriasis" um ein Ekzem gehandelt hat.

Die neben der Krätze sicherlich bedeutendste Verwechslung aber, die sich über viele Jahrhunderte hartnäckig hielt, war jene mit der Lepra. Schon im alten Testament wird die Geschichte des Gehazi, Diener des Propheten Elisa, erzählt. Dieser fristete sein Dasein, für seine Habgier gestraft, als "Leprakranker, weiß wie Schnee" in der Gewissheit, die "Lepra" würde ihm und seinen Nachfahren ewig anhängen. Diese Beschreibung und der besondere Aspekt der Erblichkeit ließ Historiker zu dem Schluss kommen, dass hier keinesfalls Lepra, sondern vielmehr die weißschuppigen Herde der Psoriasis beschrieben wurden.

Die Verwechslung mit der Lepra hatte für Psoriatiker zum Teil verheerende Folgen, so wurden sie im Mittelalter wie Leprakranke aus Angst vor Ansteckung als Aussätzige ausgestoßen, verfolgt und sogar verbrannt. Die Verwechslung mit der

gefürchteten Infektionskrankheit dauerte bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts an. Noch 1809 hatte Robert Willan (1715-1812) die Schuppenflechte klinisch genau beschrieben, sie jedoch als zwei verschiedene Erkrankungen missdeutet: Psora leprosa und Lepra graecorum.

Um 1841 beschrieb dann der österreichische Hautarzt Ferdinand Ritter von Hebra die "Psoriasis" erstmals als eigenständiges Krankheitsbild, wies nach, dass die von Willan beschriebenen Störungen unterschiedliche Erscheinungsformen ein und derselben Erkrankung sind und grenzte diese von anderen Erkrankungen, vor allem von der Lepra, ab. Er identifizierte außerdem die Krätze als eigenständige, parasitäre Erkrankung.

Von Hebra gilt als Begründer der Dermatologie und wurde unter anderem durch den gleichnamigen Atlas bekannt, ein zu seiner Zeit einzigartiges Werk, das alle damals gängigen Hautkrankheiten in Text und Bild auf höchstmöglichem Niveau vorstellte.

Ein weiterer wichtiger Name, der im Zusammenhang mit der Psoriasis genannt werden muss, ist der von Heinrich Köbner (1838-1904). Der aus Breslau stammende, später in Berlin praktizierende Dermatologe beschrieb im Jahre 1877 die Entstehung neuer psoriatischer Krankheitsherde durch mechanische Reizung. So beobachtete er den Krankheitsausbruch beispielsweise bei Verletzungen wie Bisswunden, Tätowierungen, Kratz- und Scheuerstellen. Noch heute trägt dieser sog. isomorphe Reizeffekt den Namen Köbner- Phänomen [105].

1.1 Definition

Die Psoriasis vulgaris stellt primär eine Hauterkrankung von akut-exanthematischem oder chronisch- stationärem Verlauf auf der Basis einer vererbten Disposition dar. Die Hauterscheinungen sind gekennzeichnet durch gerötete, scharf begrenzte Plaques unterschiedlicher Konfiguration mit einer

charakteristischen silbrig- glänzenden Schuppung. Die erythemato- squamösen Hauterscheinungen können sich auf wenige Herde begrenzen, zu großen Arealen konfluieren oder sich selten universell ausbreiten [15].

In Abbildung 1 ist die Morphologie der Hauterscheinungen in typischer Lokalisation dargestellt.



Abb. 1: **A:** Typisches klinisches Bild einer psoriatischen Plaque in einer für diese Erkrankung typischen Lokalisation auf der Streckseite einer Extremität. **B:** Die auf Grund der Steigerung des Epidermisvolumens bedingte Akanthose ist auf diesem Bild gut erkennbar. Auch wird die durch eine Störung der Verhornung verursachte silbrig- glänzende Hautschuppung deutlich ersichtlich.

1.2 Ätiologie der Psoriasis vulgaris

Mit einer Morbidität von 1- 2% der Bevölkerung ist die Psoriasis vulgaris bei uns eine der häufigsten und bedeutsamsten Hauterkrankungen. Die Inzidenz kann nur geschätzt werden, entspricht aber in etwa der des Diabetes mellitus. Für die Morbidität sind ethnische und geographische Faktoren bedeutsam: in tropischen und subtropischen Klimazonen ist die Erkrankung wesentlich seltener als bei uns. Weiße Rassen erkranken am häufigsten, gelbe Rassen weniger häufig, schwarze Rassen selten und bei Menschen roter Rassen, wie Eskimos und südamerikanischen Indianern, kommt die Psoriasis so gut wie nicht vor. Zurückgeführt wird diese unterschiedliche Morbiditätsneigung auf genetische Ursachen.

Die Erkrankung kann in jeder Altersstufe beginnen, jedoch sind Erstmanifestationen in früher Kindheit oder bei sehr alten Menschen selten [15].

1.3 Disposition und Vererbung

Dass Vererbungsfaktoren für die Manifestation der Erkrankung von wesentlicher Bedeutung sind, wird durch das familiär gehäufte Auftreten der Psoriasis vulgaris deutlich. Es wird aber nur die Veranlagung (erbliche Disposition) eine Psoriasis entwickeln zu können vererbt und nicht die Krankheit in ihrer speziellen Form. Die Information dazu findet sich wahrscheinlich verteilt auf verschiedenen Stellen des Chromosoms 6.

Nach epidemiologischen Untersuchungen liegt die allgemeine Erkrankungswahrscheinlichkeit für Kinder von Eltern ohne Psoriasis bei etwa 12%. Ist ein Elternteil betroffen, ist bei den Kindern mit 10 bis 20% Wahrscheinlichkeit mit einer Psoriasis zu rechnen, sind beide Eltern erkrankt, sogar mit bis zu 75%. Eineiige Zwillinge zeigen eine Konkordanz von 90% für Psoriasis. Der Erbgang

folgt dabei nicht streng den Mendelschen Regeln, sondern folgt wahrscheinlich polygener bzw. multifaktorieller Vererbung.

Bei der Vererbung der Psoriasis sind das Alter bei der Erstmanifestation und die Assoziation mit Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (HLA-Antigene) von Bedeutung.

Patienten mit Psoriasis zeigen ein signifikant vermehrtes Vorkommen der HLA-Antigene A2, B13, B27, Bw57, Cw2, Cw7 und DR7, nach denen eine Psoriasis mit frühem Beginn (Typ I) und eine Psoriasis mit spätem Beginn (Typ II) definiert werden können. Auch die unterschiedliche geographische Verteilung der Erkrankung ist genetisch bedingt [15].

1.4 Pathogenese der Psoriasis vulgaris

Die wesentlichen pathologischen Veränderungen liegen bei der Psoriasis im erkrankten Hautareal selbst. Alle Versuche psoriasis-spezifische Allgemeinstörungen im Eiweiß-, Kohlehydrat- oder Fettstoffwechsel festzustellen oder auch klinische Symptome vegetativer oder innersekretorischer Störungen zu erfassen, sind bislang fehlgeschlagen.

Jeder unbehandelte, an freier Haut sich lokalisierende Herd bei der Psoriasis vulgaris ist gekennzeichnet durch scharfe Begrenzung, Erythem, Infiltration und Schuppung. Diesen klinischen und histologischen Veränderungen liegen Störungen in der epidermalen Zellproliferation und Ausdifferenzierung, entzündliche Veränderungen und Blutgefäßveränderungen zugrunde. Charakteristischerweise können sie durch viele, wesensmäßig sehr unterschiedliche Provokationsfaktoren hervorgerufen werden. Dies legt nahe, dass die Entwicklung der psoriatischen Hautveränderungen einem ganz bestimmten Pathomechanismus folgt.

Zwar existiert heute noch kein einheitliches Konzept, welches die in einem Psoriasisherd ablaufenden, pathophysiologischen Vorgänge erklären kann, es

lassen sich aber zahlreiche funktionelle Einzelphänomene nachweisen [15], auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

1.4.1 Steigerung des Epidermisvolumens

Das Epidermisvolumen im Psoriasisherd ist auf das 4- bis 6- fache gegenüber der Norm vergrößert und histologisch als Akanthose zu erkennen. Auch die einzelnen Epidermiszellen, besonders im Stratum spinosum, sind wesentlich stoffwechselaktiver. Die prämitotische DNS- Synthese und die mitotische Aktivität der Basalzellen sind auf etwa das 8- fache erhöht. Der Zellzyklus, d.h. die Zeit, die eine Zelle von einer Zellteilung zur nächsten benötigt, ist von durchschnittlich 457h auf 37h reduziert [15].

1.4.2 Störung der epidermalen Zellausdifferenzierung

Bereits klinisch lässt sich ableiten, dass die silbrig- glänzenden Hautschuppen im Psoriasisherd die Folge von Verhornungsstörungen, d.h. Störungen der epidermalen Zellausdifferenzierung, darstellen. Histologisch manifestiert sie sich nicht nur in einer quantitativ vermehrten Hornzellbildung (Hyperkeratose), sondern auch in einer verminderten Hornzellqualität (Parakeratose) [15].

Kontrolliert wird die Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten durch das Zusammenspiel aus Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Diese Zytokine werden entweder von den Keratinozyten oder von Fibroblasten gebildet [97]. Bei entzündlichen Erkrankungen der Haut, insbesondere der Psoriasis, werden einige dieser Keratinozyten- stimulierenden Mediatoren induziert. Hierzu gehören TNF, IL8 und GM- CSF (Granulocyte macrophage colony- stimulating factor). Die Keratinozyten aus Psoriasis- Plaques zeigen einen Phänotyp mit einer gewissen Resistenz gegenüber induzierter Apoptose und einem hieraus resultierenden verlängerten Überleben.

Keratinocyten können einige Mediatoren, die für die Unterhaltung der Psoriasis verantwortlich sind, selbst produzieren. Hierzu gehören Interleukine wie IL1, IL6 und IL8, Interferon- γ , TNF, TGF- β (Transforming Growth Factor) und GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor) [83].

Geht man davon aus, dass die Pathogenese der Psoriasis ihren primären Ausgang von den Keratinocyten nimmt, könnten die von diesen Zellen produzierten Mediatoren eine Antigen-unabhängige Adhäsion und Aktivierung von T-Lymphozyten bewirken, die dann passiv in die Dermis und Epidermis einwandern. Das resultierende lymphozytäre Infiltrat unterhält dann die Entzündungsprozesse und die pathologische Proliferation der Keratinocyten.

Das alternative Konzept sieht den Ursprung der Psoriasis in einer fehlregulierten Immunantwort. Eine anormale immunologische Aktivität von autoreaktiven T-Lymphozyten induziert die anormale Proliferation und Differenzierung der Keratinocyten [34].

1.4.3 Immunpathogenese

Aus pathophysiologischer Sicht wird heute als Ursache der Entstehung von psoriatischen Hautveränderungen überwiegend eine durch T-Lymphozyten vermittelte Autoimmunreaktion angesehen. Dabei nehmen IFN- γ produzierende CD₄⁺ T-Lymphozyten, die Th₁-Lymphozyten, eine zentrale Rolle ein.

So konnten auch proentzündliche Mediatoren wie z.B. IL8, das neben TNF als potent proentzündlicher Faktor bekannt ist, schon vor über fünfzehn Jahren aus Psoriasis-Schuppen charakterisiert und definiert werden [90].

Diese These kann durch die therapeutische Wirksamkeit von immunsuppressiven Medikamenten wie Ciclosporin A [74], das vor allem auf T-Lymphozyten wirkt, oder monoklonalen T-Zell-depletierenden-Antikörpertherapien gestützt werden [35, 36, 103]. Auch der psoriasisprovozierende Effekt von bestimmten Immunstimulantien kann als Beweis gewertet werden: die intradermale oder systemische Zufuhr des Zellwachstumsfaktors Interleukin-2 oder der

Entzündungsmediatoren IFN- γ oder IFN- α können einen psoriatischen Schub auslösen [15].

Das Autoantigen, welches bei der Entstehung der Psoriasis beteiligt ist, oder der Stimulus, der die nicht betroffene Haut in der Art bewegt, dass sie sich in eine Plaque verwandelt, ist bis heute nicht bekannt.

Hypothetisch stellt sich die Pathogenese der Psoriasis wie folgt dar: T-Lymphozyten sind nicht die einzigen Leukozyten, die IL8 und TNF produzieren können. Auch Keratinozyten, sowie Mastzellen, die durch die Th₁-Zellen aktiviert werden können, und Makrophagen sezernieren in der Psoriasis- Plaque TNF und IL8.

Über diese Ausschüttung der Mediatoren IL8 und TNF kommt es zur Wanderung von neutrophilen Granulozyten in die Haut [2, 9, 52]. Letztere können IL8 zusätzlich selbst produzieren, was zu einer weiteren und verstärkten Migration der Neutrophilen führt. Mikroabszesse (sog. Munro- Abszesse) und eine durch IL8 und zahlreiche weitere Mediatoren wie VEGF, TNF oder IL-1P geförderte Proliferation der Keratinozyten sowie der Endothelien/ Gefäße sind die Folge [34].

1.4.4 Kapillarveränderungen und Neoangiogenese

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf diesem pathophysiologischen Aspekt der Psoriasis- Genese liegt, soll hier und auch in späteren Teilen der Arbeit auf die Kapillarveränderungen und die Neoangiogenese intensiver eingegangen werden.

Veränderungen von Morphologie und Anzahl der Blutgefäße bei Patienten mit Psoriasis im Bereich einer Plaque sind mittlerweile von zahlreichen Autoren beschrieben worden [8, 15, 21, 24, 34, 71, 87, 102].

Sowohl in histologischen als auch in intravitalen kapillaroskopischen Studien konnte die typische Konfiguration der Kapillaren in psoriatischen Bereichen gezeigt werden: sie stellen sich dilatiert, geschlängelt und gewunden dar [21, 71].

Diese morphologischen Veränderungen sind in Abbildung 2 schematisch verdeutlicht [71].

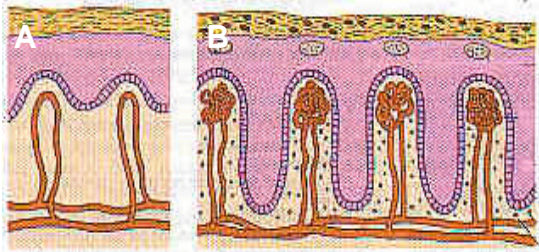


Abb. 2:

A: Kapillarkonfiguration in klinisch gesunder Haut.

B: Konfiguration der Kapillaren im Bereich einer psoriatischen Plaque.

Diese gut beschriebene Neoangiogenese wird initiiert, noch bevor die psoriatische Plaque klinisch sichtbar wird.

Die Abbildung 3 zeigt einen typischen histologischen Hautbefund der die verschiedenen Elemente der pathophysiologischen Einzelphänomene verdeutlicht. Die Epidermis oberhalb der flüssigkeitsreichen Bindegewebspapillen ist verschmälert und zeigt Hyperparakeratosen ohne Stratum granulosum. Die Reteleisten zeigen sich verschmälert und verlängert. Gut zu erkennen sind die ebenfalls verlängerten und verschmälerten dermalen Bindegewebspapillen, die die erweiterten und vermehrt geschlängelt verlaufenden Kapillaren einschliessen. In der oberen Dermis sieht man eine stark erhöhte Konzentration an neutrophilen Granulozyten im Gewebe. Durch die Verlängerung der dermalen Papillen liegen die Kapillarschleifen trotz der deutlichen Steigerung des Epidermisvolumens dicht unterhalb der untersten dünnen Epidermisschicht [104].

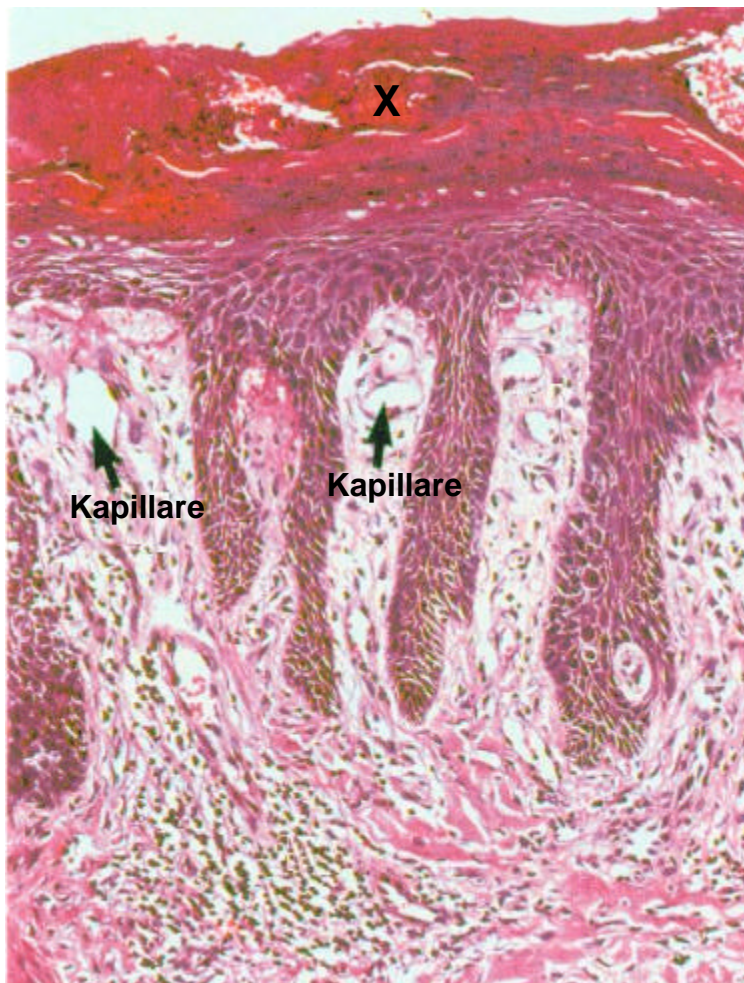


Abb. 3: Dargestellt ist das histologische Bild einer psoriatischen Plaque mit deutlich gesteigertem Epidermisvolumen. Die Pfeile deuten auf die dilatierten und vermehrt gewundenen Kapillaren innerhalb der verlängerten dermalen Papillen. Der mit einem X versehene Bereich stellt einen sog. Munroe- Abszess innerhalb der Parakeratose- Schicht dar [104].

Durch viele Studien konnte dabei eine signifikante Steigerung der kutanen Blutperfusion in Bereichen psoriatischer Plaques im Vergleich zu klinisch gesunder Haut nachgewiesen werden [5, 27, 32, 45, 60, 61, 80, 91, 93].

Regelhaft ist im Rhythmus der dermalen Blutperfusion eine Vielzahl von physiologischen Informationen enthalten. Zum einen über die Makrohämodynamik, wie z.B. die Herzfrequenz, die Mikrohämodynamik, die Aktivität veno- arterieller Shuntverbindungen und über die Homogenität oder Inhomogenität des Blutflusses [13]. Durch die den biologischen Systemen angepasste Strukturanalyse des dermalen Blutflusses können Einflussgrößen getrennt werden, die physiologischen Einflüssen zuzuordnen sind. Diese physiologischen Einflussgrößen, wie z.B. die

Herzaktion, die Elastizität der großen Gefäße, die Atmung und die zentrale oder lokale Gefäßregulation, können aus LDF- Zeitreihen bestimmt werden. Die Wavelet- Analyse erlaubt es uns dabei, diese physiologischen Einflüsse als prozentuales Verhältnis zum gesamten Anteil der Vasomotion im dermalen Blutfluss auszudrücken. Die Wavelet- Analyse als neues Verfahren zur dynamischen Beschreibung eines biologischen Systems und zur Beschreibung der kutanen Mikrozirkulation gewinnt hierbei immer mehr an Bedeutung [50, 63, 64, 94].

So können aus den Zeitreihen des LDF also charakteristische Informationen über die gesunde und die pathologisch veränderte Zirkulation gewonnen werden.

1.5 Nichtlineare Zeitreihenanalyse des Blutflusses

Der menschliche Organismus als biologisches System stellt ein chaotisches System dar. Chaotische Systeme sind durch nicht- lineare Dynamik charakterisiert und daher für eine lineare Analyse zu komplex. Für die durchgeführten Durchblutungsmessungen bietet sich deshalb besonders die nichtlineare Zeitreihenanalyse an. Im Folgenden soll näher auf die Definition eines chaotischen Systems anhand der Chaostheorie nach Coffey eingegangen werden [22, 41].

Danach ist Chaos eine Form der Ordnung, die nur nach außen hin als Unordnung „getarnt“ erscheint. Hieraus ergibt sich, dass ein chaotisches System nicht durch Zufallsereignisse entsteht, sondern eine verborgene Ordnung innerhalb der äußerlich sichtbaren Unordnung besitzt. Als Beispiel eines solchen chaotischen Systems im menschlichen Organismus sei hier das Nervensystem genannt: Billionen von Neuronen interagieren mittels Zell- Zell- Kommunikation um ein Gesamtnetzwerk zu bilden, das deutlich leistungsfähiger ist, als es die Gesamtsumme der Neurone vermuten lässt [41].

Eine Schlüsselstellung nimmt dabei die Variabilität der Interaktionen ein. Sind diese Interaktionen zwischen den einzelnen Einheiten zu eng, so ist das Netzwerk zu unflexibel – es ist geordnet und rigide, lässt aber kaum noch Spielraum, um sich

auf verändernde Umweltbedingungen einstellen zu können. Sind die Interaktionen aber zu labil, so neigt das System dazu sich zu zerstreuen und sich unorganisiert zu verhalten, da die gegenseitige Rückkoppelung zwischen den Einheiten untereinander fehlt [41].

Eine solche Plastizität der Interaktionen zeichnet ein anpassungsfähiges System wie das menschliche Gehirn aus. Lebende Systeme entwickeln sich dabei gewöhnlich in Richtung einer Grenze zwischen Ordnung und Zufall und balancieren daher ständig an der Grenze zum Chaos [65]. Durch die allmähliche Zunahme der Stärke der Interaktionen zwischen den Untereinheiten des Systems kommt es zu einer phasenweisen Umwandlung von der strengen Ordnung hin zur Zufälligkeit. Langton konnte zeigen, dass sich diese komplexen Systeme dann mittels natürlicher Selektion bis hin zu dieser Grenze zwischen Ordnung und Chaos entwickeln. Dabei modulieren Organismus und interagierende Zellen den Ausbildungsgrad an Interaktionen mit benachbarten Untereinheiten um ihre Anpassungsfähigkeit zu maximieren [41].

Kauffman propagierte, dass in solchen Systemen das Maximum an Anpassungsfähigkeit an eben genau dieser Schwelle zwischen Ordnung und Chaos liegt [59]. Solche komplex- anpassungsfähigen Systeme scheinen alle Arten an Geweben des Körpers zu charakterisieren und Veränderungen innerhalb dieser interaktiven zellulären Netzwerke äußern sich dann als Krankheiten.

Laut Coffey weist das Chaos nun bestimmte Anzeichen dafür auf, dass das Verhalten des Systems durch die simplen Regeln der Interaktionen beherrscht wird [41].

In mathematischen Gleichungen, die das Chaos beschreiben, vervielfachen sich schon geringste Veränderungen der Startpunkte mit der Zeit, in der sich das System bewegt oder sich wiederholt, hin zu einem vollkommen anderen Ergebnis. Diese Sensitivität von chaotischen Systemen den Startbedingungen gegenüber kann solch ein vollkommen anderes Ergebnis produzieren, dass es als Zufällig entstanden erscheint. Die mathematische Analyse solcher Systeme ergibt unberechenbare Werte - trotz allem aber sind die Werte begrenzt und nehmen auf

einer definierten Linie ab, wenn sie aufgezeichnet werden. Diese definierte Linie wird auch Attraktor genannt und grenzt die Limits des Wertes eines chaotischen Systems ab. Diese Werte scheinen zwar in einer Zeitreihe betrachtet als in zufälliger und unvorhersagbarer Art und Weise beweglich, sind aber tatsächlich festgelegt [41].

In der Medizin gibt es viele Möglichkeiten, die Methoden der Analyse nichtlinearer Zeitreihen einzusetzen, so z.B. bei EEG, EKG, Blutflussgeschwindigkeit im Kreislaufsystem oder Fluktuation der Pupillenweite. Zeitreihen geben die zeitliche Entwicklung einer physikalischen Größe eines Systems wieder. Man erhält sie durch Integration von Differentialgleichungen der dynamischen Systeme. In aller Regel sind viele der dabei registrierten Körperfunktionen auf das Engste miteinander verwoben und selbst Einflüsse der Umgebung wirken merklich auf das Messergebnis ein. So gibt es einige wichtige Einflüsse auf die Hautdurchblutung, zum Beispiel der Herzschlag, die Vasomotion und der Gefässwiderstand. Alle sind mehr oder weniger durch viele verschiedene Faktoren beeinflussbar. Der Gefässtonus z.B. ist schon für geringe Temperaturunterschiede empfindlich; der Herzschlag kann durch Gefühlsregungen, Hirnaktivität und den Entspannungszustand beeinflusst werden, um nur einige Beispiele zu nennen [41]. Dadurch werden die Inhalte der Zeitreihen sehr komplex und sind somit nur unvollkommen von der Umwelt zu isolieren. Die Fourier- Spektren als lineare Analyse zeigen im Gegensatz zu nicht linearen Analysemethoden dann keine scharfen Linien. Sie bestehen aus sehr breiten Verteilungen und sind somit kaum auszuwerten. Verständlicherweise haben daher lineare Analysen wie die Fourier-Transformation oder Korrelationsfunktionen auf diesem Gebiet nur einen sehr eingeschränkten Aussagewert. Die Spektren sind häufig stark verwaschen und es fällt oft schwer ein klares Signal des Herzschlages zu erhalten [41].

Wavelet- Entwicklungen eignen sich zur Visualisierung von irregulären Datenreihen, eben aus dem Grund, dass sie eine Zeit- und Frequenzauflösung

ermöglichen. Vor allem mit Hilfe einer kontinuierlichen Wavelet- Entwicklung (CWT) lässt sich ein qualitativer Einblick in den Dateninhalt der Zeitreihe erhalten. Im Vergleich zur Biorthogonalzerlegung haben Wavelet- Transformationen den Vorteil, Darstellungen in einer festen Basis zu liefern, so dass verschiedene Zeitreihen sehr gut miteinander verglichen werden können. Bei einer Biorthogonalzerlegung wird immer die für jede Zeitreihe optimale Basis bestimmt. Dies ist unter Umständen sehr vorteilhaft, kann jedoch den direkten Vergleich verschiedener Zeitreihen erschweren [13].

Die Laser Doppler Fluxmetrie nun ist in der Dermatologie ein etabliertes Verfahren, um die dermale mikrozirkuläre Blutperfusion zu quantifizieren [41].

Meist werden für die Auswertung die Mittelwerte der LDF Zeitreihen verwendet, um die Absolutdurchblutung zu quantifizieren. Aus den Zeitreihen des LDF können aber auch charakteristische Informationen über die gesunde und pathologisch veränderte Zirkulation gewonnen werden, da aus den Zeitreihen physiologische Einflussgrößen wie z.B. die Herzaktion, die Elastizität der großen Gefäße, die Atmung und Phänomene der zentralen oder lokalen Gefäßregulation bestimmt werden können. Dies gelingt jedoch nur, wenn der Analysealgorithmus dem untersuchten System optimal angepasst wird [41].

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand neuester Methoden der Chaostheorieforschung mittels nichtlinearer Analyse die Variabilität des Fließverhaltens des Blutes in der kutanen Mikrozirkulation bei Patienten mit gesicherter Psoriasis vulgaris zu charakterisieren. Ausgehend davon soll im Folgenden erarbeitet werden, in wieweit die kutane Vasomotion bei Patienten mit bestehender Psoriasis vulgaris hinsichtlich der Regulation physiologischer Einflüsse im Vergleich zu klinisch gesunden Arealen verändert ist. Grundlage hierfür sind die in Kapitel 1.4 dargestellten Eigenschaften des Gefäßmusters. Über eine nichtlineare Quantifizierung der Durchblutungsparameter soll ermittelt werden, inwiefern die Durchblutungsregulation bei der Psoriasis vulgaris im Vergleich zur gesunden Haut verändert ist. Es soll somit ein System entwickelt werden, das über den Krankheitsverlauf und dessen Einfluss auf die Gefäße und deren Regulation eine Aussage treffen soll.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum von Juli 2003 bis März 2004 wurden an der Universitäts- Hautklinik Tübingen insgesamt 40 Patienten untersucht, die eine diagnostizierte Psoriasis vulgaris aufwiesen. Eingeschlossen wurden 13 Frauen und 27 Männer im Alter von 21 bis 78 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 49.1 Jahre SD 15.0 Jahre.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anamnestisch erhoben. Die Daten jedes einzelnen Patienten wurden in einen Anamnesebogen übertragen. Dieser Bogen enthält Angaben über Name, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (zur Ermittlung des BMI), Blutdruck, Hauttemperatur, Lokalisation und Größe der Plaque, Begleiterkrankungen, Rauchgewohnheiten, sowie die Familienanamnese.

2.2 Laser Doppler Fluxmetrie

Grundlage der Laser Doppler Fluxmetrie stellt das 1843 von Christian Doppler (1803-1853) beschriebene und nach ihm benannte Doppler- Prinzip dar. Er postulierte, dass reflektierte Licht- oder Schallwellen, die auf einen bewegten Gegenstand treffen, eine Frequenzänderung und somit eine Frequenzverschiebung erfahren. Die Doppler Verschiebung resultiert aus der Interaktion der Protonen mit sich bewegenden Gewebestrukturen, wobei die roten und weißen Blutzellen den weit überwiegenden Anteil darstellen.

Das Laser Doppler Signal korreliert hierbei linear mit der Gewebepfusion, definiert als dem Produkt aus Gewebehämatokrit und mittlerer Partikelgeschwindigkeit [79].

Das Ausgangssignal kann folgendermaßen dargestellt werden:

$$V_{out} = K_0 \frac{1}{n} P(\lambda) d \frac{q}{TLI} \Delta \nu \quad (1)$$

Dabei ist K_0 = Gerätekonstante, n = Anzahl der Interferenzareale auf der Detektoroberfläche, $P(\lambda)$ = Leistungsdichtespektrum des Photonenstroms, TLI = Gesamtlichtintensität, q = Elektronenladung, $\Delta \nu_1$ und $\Delta \nu_2$ = Frequenzverschiebungsintervall [41, 81, 86].

Die Laser Doppler Flux Messung ist ein nichtinvasives und schmerzloses Verfahren zur Quantifizierung der Mikrozirkulation der Haut.

Der Laser emittiert monochromatisches hochfrequentes Licht, welches über eine Glasfaser zur Hautoberfläche des zu untersuchenden Gewebes geleitet und dort diffus gestreut wird. Das an den sich bewegenden Erythrozyten reflektierte und phasenverschobene Licht wird über einen Photodetektor erfasst und in ein elektrisches Laser Doppler Signal umgewandelt. Die Höhe des Signals ist dabei sowohl proportional zur mittleren Geschwindigkeit als auch zur Konzentration der Blutzellen. In die als „Flux“ bezeichnete relative richtungslose Messgröße gehen hierbei Blutflussgeschwindigkeit und Volumen der sich im Messbereich befindlichen Teilchen ein; sie wird in perimetrischen- (Perimed Units = PU) oder arbitrarisches- (arbitrary Units = AU) Einheiten angegeben [41, 86].

Die Eindringtiefe des Lasers ist zum einen von der Wellenlänge des emittierten Lichtes abhängig, zum anderen von der Beschaffenheit der Oberfläche. Dabei nimmt die Eindringtiefe bei niederen Frequenzen zu. Die Eindringtiefe eines Laserstrahls mit der Wellenlänge von 780 nm beträgt in der Haut ca. 1.5 mm- 2 mm [41, 86].

Der Laser Doppler Flux Wert des pathologisch veränderten Hautareals, hier einer psoriatischen Plaque, wird jeweils individuell auf den Wert eines gesunden Referenzareals (Vergleichsareal) normiert. Die Durchblutung des kutanen

Gefäßplexus bis zu einer Hauttiefe von etwa 1,5 mm korreliert eng mit dem Laser Doppler Flux Wert [20, 41, 86].

Die durch Laser Doppler Fluxmetrie erhobenen Daten sind überaus anfällig gegenüber äußeren Einflüssen. In der praktischen Umsetzung einer Messung sollten außer der strengen Standardisierung der Messbedingungen zudem folgende Faktoren, die erheblichen Einfluss auf die Qualität einer Messung haben können, berücksichtigt werden:

- a) Bewegungsartefakte
- b) 'Biological zero' (Null- Niveau- Hebung)
- c) Eindringtiefe des emittierten Laserstrahls
- d) Position der Mess- Sonde

Diese Faktoren tragen zu unterschiedlichen Messwerten des kutanen Blutflusses bei der Messung von Absolutwerten der kutanen Blutperfusion mit Hilfe von LDF-Zeitreihen in den verschiedenen Versuchen bei [43]. Da es im Rahmen dieser Studie jedoch weniger um die Erfassung von Absolutwerten geht, sondern eher um die nicht lineare Analyse von physiologischen Regulationsmechanismen der Vasomotion, können diese Faktoren bis auf die Bewegungsartefakte, die sonst das Ergebnis der nicht linearen Analyse mit beeinflussen können, vernachlässigt werden.

Für die Laser Doppler Flux Messung kam das Modell Perimed PF2b (Perimed, Stockholm, Schweden) (gesundes Vergleichsareal) und das Modell Perimed Master 4001 (Perimed, Stockholm, Schweden) mit zwei Kanälen (Zentrum bzw. Rand der psoriatischen Plaque) zum Einsatz. Mit dieser Anordnung der Mess-Sonden wurden simultan Werte im Bereich gesunder Haut, im Zentrum einer Psoriasis- Plaque und am Rand der Psoriasis- Plaque ermittelt.

Die Laser Doppler Flux Daten wurden simultan von einem PC aufgezeichnet (Diadem[®] Vs. 8.0 (National Instruments, Aachen)). Pro Kanal wurden 30.000 Einzeldaten erfasst.

Abbildung 4 zeigt eine LDF- Messkurve über die Dauer von 15 sec. Um alle drei Messkurven zur graphischen Veranschaulichung in einem Schaubild darstellen zu können, musste die Messreihe aus der Mitte und dem Rand der Psoriatischen Plaque mit dem Faktor 25 bzw. 15 dividiert werden. Aus diesem Grund ist die Ordinaten- Achse in der Darstellung dimensionslos gehalten.

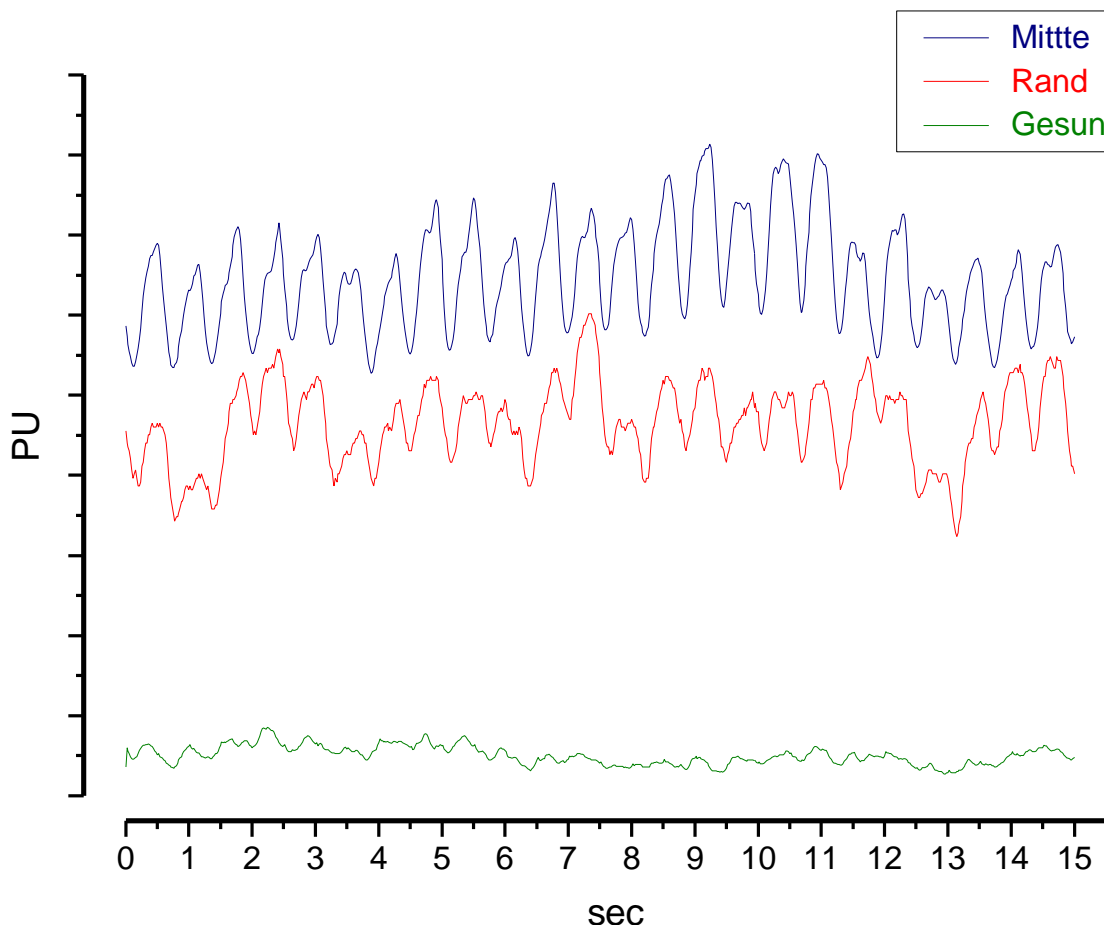


Abb. 4: Schematische Darstellung einer LDF- Messkurve als Beispiel über die Dauer von 15 sec. Die Ordinate ist dimensionslos, da zur übersichtlichen

Darstellung der drei Messkurven in einer Abbildung die Messwerte aus der Mitte und dem Rand der Plaque mit Faktoren dividiert wurden.

Jede so gewonnene Zeitreihe aus den drei Messlokalisationen enthält nun Informationen über die Herzaktion, die Atemaktivität und die Thermoregulation. Allerdings sind diese Informationen unregelmässig und müssen daher interindividuell bestimmt werden. Dazu wurden die entsprechenden Skalierungsbereiche genauer betrachtet und individuell bei jeder Zeitreihe auf Herzaktion (0.80 – 2.60Hz), bzw. Atemaktivität (0.22 – 0.45Hz), bzw. Thermoregulation (0.03 – 0.16Hz) eingestellt.

Abbildung 5 zeigt, wie Maximalwert, Minimalwert und Mittelwert, ebenfalls individuell aus jeder LDF- Zeitreihe für jeden Patienten, jeweils aus der Messkurve der drei Lokalisationen der Messung (Mitte und Rand der psoriatischen Plaque, sowie klinisch gesunde Haut) bestimmt wurden. Diese Bestimmung fand individuell sowohl bei 2.048, als auch bei 4.096 und 16.384 Einzeldaten, entsprechend 40.96, 81.92 bzw. 327.68sec. Datenlänge, statt.

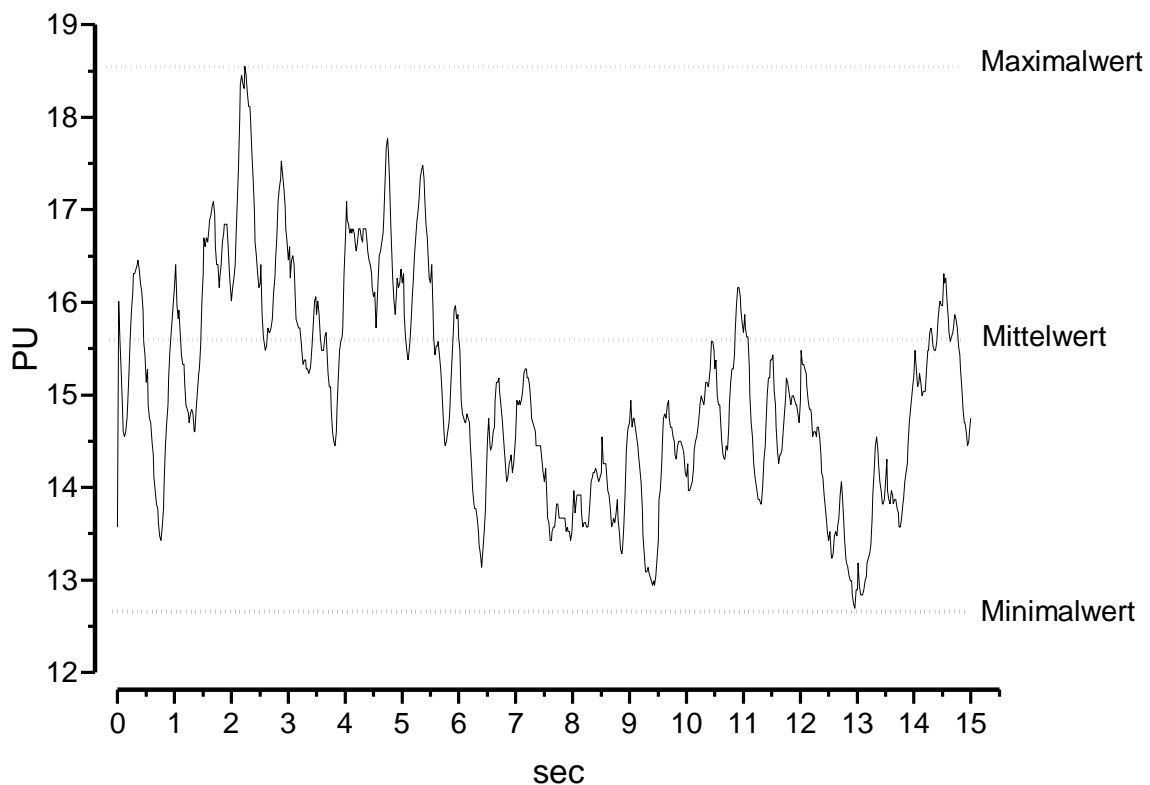


Abb. 5: Schematische Darstellung der Bestimmung von Maximalwert, Minimalwert und Mittelwert am Beispiel einer LDF- Messkurve über 15 sec.

2.3 Messanordnung und Studienverlauf

Zunächst erfolgte die Erhebung der Krankheitsanamnese. Anschließend wurden die Studienziele und der Studienablauf geklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Probanden aufgefordert, in bequemer liegender Position auf der Untersuchungsfläche Platz zu nehmen. Um die individuellen Vasomotionsmuster der einzelnen Patienten vergleichen zu können, war es wichtig, die Körperlage zu standardisieren. Bei der von uns durchgeführten einmaligen Messung waren die Bedingungen zur Durchführung der Untersuchung folgendermaßen standardisiert: die Untersuchungsräume waren klimatisiert auf eine Temperatur von 23°C, die Patienten wurden in liegender Körperhaltung untersucht und der Beginn der Messung erfolgte nach einer

Akklimatisierungsphase von 15 min. Die Haut war nicht erhitzt und es wurden keine Provokationsmanöver durchgeführt.

Nach Einnahme der entsprechenden Position und Akklimatisierung wurden zunächst die Hauttemperatur im zu messenden psoriatischen Areal und der Blutdruck ermittelt. In der Folge wurden dann die drei eingesetzten Laser Doppler Mess- Sonden auf den zu untersuchenden Hautarealen mit doppelseitig klebenden Ringen am liegenden Patienten fixiert [62, 95, 101]. Dabei wurden die Sonden des Laser Doppler Flux Gerätes in der Mitte und am Rand der Psoriasis- Plaque kontralateral in einem von der Psoriasis nicht betroffenen Hautgebiet angebracht.

Die korrekte Lokalisation der Faseroptiksonden wurde mittels Fotoaufnahmen dokumentiert. In Abbildung 6 ist die Anordnung der Mess- Sonden am Patienten exemplarisch dargestellt. Zur Verdeutlichung ist auf der Abbildung auch die Sonde im gesunden Referenzareal (weiß) in der Nähe der Plaque abgebildet.



Abb. 6: Sondenhalter mit den aufgesetzten Sonden und den optischen Lichtleitern. Die Messung erfolgt im Bereich des Randes und der Mitte der psoriatischen Plaque. Simultan wird mittels einer Sonde im Bereich klinisch gesunder Haut (Referenzareal) auf der kontralateralen Körperseite gemessen.

Es wurde darauf geachtet, dass das gemessene Hautareal durch Anpassung der höhenverstellbaren Liege auf Herzhöhe gelagert ist. Nachdem der Proband eine für ihn angenehme Körperposition eingenommen hatte und alle Sensoren

Messwerte lieferten wurde die Messung gestartet. Über einen Zeitraum von 10 Minuten wurden so bei spontaner Hauttemperatur und 23°C Raumtemperatur simultan Messwerte aus den drei Arealen erfasst und kontinuierlich mit dem PC gespeichert.

2.4 Elektronische Datenverarbeitung

Die Messdatenerfassung des Laser Doppler Flux Signals erfolgte mit Hilfe der Windows®-basierten Software Diadem® Vs. 8.0 (National Instruments, Aachen).

Die Messdaten wurden mit einer Auflösung von 12 Bit und einer Frequenz von 50 Hz über eine Dauer von 10 Minuten mittels eines internen A/D-Wandlers erfasst.

Die Einzeldaten (30.000 pro Kanal) wurden als Dateien zu jeder Messung auf Festplatte abgelegt und sind daher jederzeit einer weiteren linearen- oder nicht linearen Analyse zugänglich.

2.5 Grundlagen der Signalverarbeitung

2.5.1 Zeitreihen

Bei einer Datenaufnahme werden im Allgemeinen M verschiedene Zeitreihen simultan aufgenommen. Die Messungen erfolgen zu den Zeitpunkten (t_1, t_2, \dots, t_N) mit einer konstanten Abtastrate (f_{samp})

$$f_{\text{samp}} = \frac{1}{t_{i+1} - t_i} \quad (2)$$

Diese Abtastrate betrug bei der von uns durchgeführten Studie $f_{\text{samp}} = 100$ Hz.

Die gemessenen Zeitreihen werden beschrieben durch

$$\begin{aligned}
 & \begin{matrix} \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \end{matrix} & \begin{matrix} \text{?}^{(1)} & \text{?}^{(2)} & \text{?}^{(M)} \\ \text{?}_1 & \text{?}_1 & \text{?}_1 \\ \text{?}_2 & \text{?}_2 & \text{?}_2 \\ \text{?}_N & \text{?}_N & \text{?}_N \end{matrix} & \begin{matrix} \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \end{matrix} & \text{(3)} \\
 & \begin{matrix} \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \end{matrix} & \begin{matrix} \text{?}^{(1)} & \text{?}^{(2)} & \text{?}^{(M)} \\ \text{?}_{t_1} & \text{?}_{t_2} & \text{?}_{t_1} \\ \text{?}_{t_2} & \text{?}_{t_2} & \text{?}_{t_2} \\ \text{?}_{t_N} & \text{?} & \text{?}_{t_N} \end{matrix} & \begin{matrix} \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \end{matrix} & \text{?}, i \text{ ? } \text{?} \dots \text{?} \text{?}, j \text{ ? } \text{?} \dots \text{?} \text{?} \\
 & \begin{matrix} \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \\ \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} & \text{?} \end{matrix} & \begin{matrix} \text{?}^{(1)} & \text{?}^{(2)} & \text{?}^{(M)} \\ \text{?}_{t_1} & \text{?}_{t_2} & \text{?}_{t_1} \\ \text{?}_{t_2} & \text{?}_{t_2} & \text{?}_{t_2} \\ \text{?}_{t_N} & \text{?} & \text{?}_{t_N} \end{matrix} & \begin{matrix} \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \end{matrix} & \text{?} \\
 \end{aligned}$$

2.5.2 Wavelet- Analyse

Die Wavelet- Analyse ist eine Weiterentwicklung der Fourier- Analyse und ermöglicht auch die Untersuchung nichtlinearer oder unregelmäßiger Systeme. Bei der Fourier- Analyse liegt nur eine Frequenzauflösung vor, bei der Wavelet- Analyse gibt es sowohl eine Frequenzauflösung, als auch eine Zeitauflösung [41, 86].

Die Wavelet- Analyse eines Laser Doppler Flux Signals (LDF) wird interpretiert, indem Vasomotions- Ereignisse zu Skalierungsebenen der Wavelet- Darstellung zugeordnet werden. Dieses Vorgehen erlaubt eine Differenzierung zwischen langsamen Prozessen, wie dem Einfluß der Atmung, und schnellen Prozessen, wie den Pulswellen. Die Wavelet- Darstellung wird als Vasomotionsfeld V bezeichnet und kann quantifiziert werden durch die Vasomotions- Skalierungs- Varianz VSV . Der Unterschied zwischen zwei Vasomotionsfeldern wird ausgedrückt durch die Gegenüberstellung der Vasomotions- Skalierungs- Varianzen als $?VSV$.

Im Folgenden werden die hier genannten Größen erklärt:

Eine Wavelet- Transformation zerlegt gleichzeitig die Zeit- Skalierungs- Ebenen und die Zeit selbst. Diese zweidimensionale Darstellung der eindimensionalen Vasomotionsdaten stellt die Basis für die qualitativen Interpretationen und die statistische Auswertung dar. Die häufig und auch üblicherweise verwendete Darstellung mit Hilfe des Fourier- Energie Spektrums dagegen bildet die Daten lediglich auf der Skala ihrer Frequenz, z.B. auf verschiedenen Zeitskalierungen, aber ohne Zeitauflösung ab. Sowohl die Zeit- Darstellung als auch die Fourier- Darstellung zeigen unterschiedliche Aspekte und sind beide von großer Wichtigkeit. Für sehr komplexe und unregelmässige Daten ist es jedoch mit keiner der beiden Darstellungsmethoden möglich, die Daten übersichtlich zu präsentieren. Darüber hinaus erlaubt es deshalb keines der beiden Verfahren, sichere Schlüsse daraus zu ziehen. Ändert sich nämlich die Frequenz während der Messung, werden die Fourier- Energie Spektren so verwaschen und unscharf, dass keine klaren Peaks mehr herausdetektiert werden können. Dies kann nun aber bei Zeitserien der Laser- Doppler- Fluxmetrie eher der Fall sein [41, 86].

Die Wavelet- Analyse zeigt die Amplitude der gemessenen Zeitserie auf jeder gegebenen Zeitskala s . Die Zeitserie wird dabei angegeben durch

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Normalized} \\ \text{data points} \end{array} \right\} \{t_n\}, \quad t_n = \frac{n-1}{f_{\text{samp}}}, \quad n = 1, N, \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \end{array} \right\} \{t_n\} \text{?} 0; \quad (4)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{?} \\ \text{?} \\ \text{?} \end{array} \right\} \frac{1}{N-1} \text{?} \text{?} \{t_n\} \text{?} 1;$$

dabei stellt $\{t_n\}$ die standardisierten Datenpunkte zu den Zeitpunkten t_n bei einer konstanten Abtastrate f_{samp} dar.

Das Vasomotionsfeld V_{2s} zum Zeitpunkt t_2 und der Skalierungsebene s ist dann gegeben durch die Wavelet- Darstellung der Zeitserie

$$V_{2s} = \sum_{n=1}^N \psi_s(t_n) \quad (5)$$

Die Wavelets ψ_s werden aus einem so genannten Mutter- Wavelet ψ entwickelt. Zur Analyse von Vasomotionsdaten muss deshalb nach Wavelets mit optimaler Oszillations- Sensitivität gesucht werden [41, 86].

Das Mutter- Wavelet dient anschaulich gesprochen als Schablone, die über die Zeitreihe geführt wird. Es wird überprüft, wie gut die Schablone zu jeder Zeit auf die Zeitreihe passt. Zusätzlich wird die Schablone auch noch verkleinert oder vergrößert, bzw. gestaucht oder gestreckt. Ziel ist es, immer eine möglichst große Deckungsgleichheit mit den Oszillationen der Vasomotions- Messkurve zu erreichen [41, 86].

In Abbildung 7 sind verschiedene Mutter- Wavelets als Beispiele angegeben.

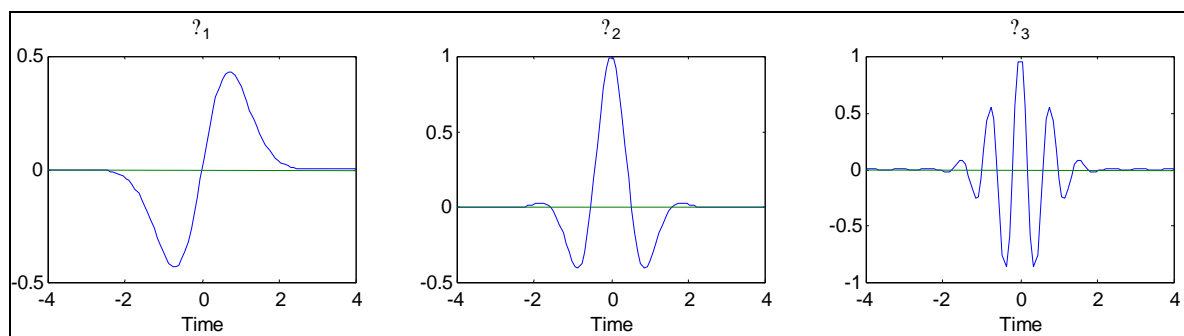


Abb. 7: Darstellung verschiedener Mutter- Wavelets

Im Prinzip wird die Zeitreihe $\{x_k^{(j)}\}_{k=1..N}$ nach dem Mutter- Wavelet

bilinear entwickelt:

$$x_k^{(j)} = \sum_{l,s} W_{ls}^{(j)} \psi_k^{s,l} \quad (6)$$

Dabei kann l als Zeitindex und s als Skalierungsindex oder Frequenzindex aufgefasst werden. Die Amplitude W_{ls} gibt somit an, wie gut das Wavelet mit einer bestimmten Skalierung s an der Stelle l mit der Zeitreihe zusammenpasst. W_{ls} kann dann farblich kodiert in einem l - s - oder Zeit- Frequenz- Diagramm dargestellt werden.

Mit hoch entwickelten mathematischen Methoden wird die oben genannte bilineare Entwicklung auch bi- orthogonal durchgeführt. Hierzu stehen kommerzielle Programme zur Verfügung [41, 86].

Folgendes Mutter- Wavelet führte für die Analyse von Vasomotionsdaten zu den besten Resultaten:

$$\psi(t) = \cos(\pi t) e^{-t^2} \quad (7)$$

Mit einem passenden τ beschreibt dieses Mutter- Wavelet eine lokalisierte Oszillation von etwa 10 Perioden. Das Mutter- Wavelet aus Gleichung 8 ist sensitiv für Oszillationen, die im Rahmen dieser Studie interessieren. Andere Arten von Mutter- Wavelets, wie z.B. der 'Mexikanerhut', sind sensibel für lokale Vorkommnisse; Ableitungen oder Ähnliches und passen in diesem Fall nicht.

Der Koeffizient τ in Gleichung 8 legt die Länge der Oszillationen fest, für die die Wavelets sensitiv sind. Mit anderen Worten: τ legt das Verhältnis zwischen Zeit und Skalierungs- Auflösung innerhalb des Vasomotionsfeldes fest. Die Werte von τ müssen hoch genug sein, um eine Unterscheidung der Skalierungsebenen aus Gleichung 10 zu erlauben. Zu hohe Werte von τ führen jedoch zu einer schlechten

Zeitauflösung. Der Wert für τ wurde qualitativ gewählt durch den Vergleich mehrerer Vasomotionsfelder [41, 86].

Die Wavelet- Darstellung der Daten hat zwei entscheidende Vorteile: Wird τ einmal ausser Acht gelassen, so werden keine weiteren Parameter benötigt und das Vasomotionsfeld erlaubt eine extrem gute qualitative Übersicht über die Daten. Vom Mutter- Wavelet ψ werden die Wavelets abgeleitet durch

$$\psi_s(t) = \sqrt{s} \psi(st), \quad (8)$$

wobei ψ_s die Wavelets ψ_s unabhängig der Skalierungsebene s normalisiert. Bei der Untersuchung anderer Wavelet- Typen, wie dem 'Mexikanerhut' zeigten sich keine befriedigenden Ergebnisse [41, 86].

In früheren Studien wurde die Identifikation thermoregulatorischer Oszillationen mit Hilfe simultaner Messungen von Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen und der Hauttemperatur vorgenommen [37].

Zur statistischen Auswertung wird die Vasomotions- Skalierungs- Varianz VSV auf jeder Zeitskala s festgelegt durch die Summe $V_{\tau_s}^2$ über dem Zeit- Index τ :

$$VSV_s = \frac{1}{N} \sum_{\tau} V_{\tau_s}^2. \quad (9)$$

Um verschiedene Vasomotionsfelder V vergleichen zu können, insbesondere gesunde und kranke Haut, wird die Gegenüberstellung der Vasomotions- Skalierungs- Varianzen VSV verwendet:

$$C = \frac{|VSV_s^{(gesund)} - VSV_s^{(krank)}|}{VSV_s^{(gesund)} + VSV_s^{(krank)}} \quad (10)$$

ΔVSV zeigt den Unterschied der in den verglichenen Zeitreihen enthaltenen globalen Vasomotion als Differenz aus der Vasomotions- Skalierungs- Varianz VSV an. Somit drückt ΔVSV den Unterschied zwischen zwei Vasomotionsfeldern aus. Nimmt der Wert für ΔVSV eine Grösse nahe Null an, so ist die Vasomotion der verglichenen Kurven gleich. Strebt der Wert gegen das Maximum von eins, so ist die in den beiden Kurven enthaltene Vasomotion vollkommen different [41, 86].

Abbildung 8 zeigt ein Beispiel einer Wavelet- Analyse, wie sie auf dem Bildschirm nach Computer- gestützter Berechnung dargestellt wird. Der unterste Graph zeigt das Vasomotionsfeld V als zweidimensionale Darstellung mit farbkodierten Amplituden. Diese Darstellung gibt wohl den besten qualitativen Einblick in den Prozess im Hintergrund der Daten. Aufgelöst werden in dieser Abbildung der Herzschlag und die Atmung.

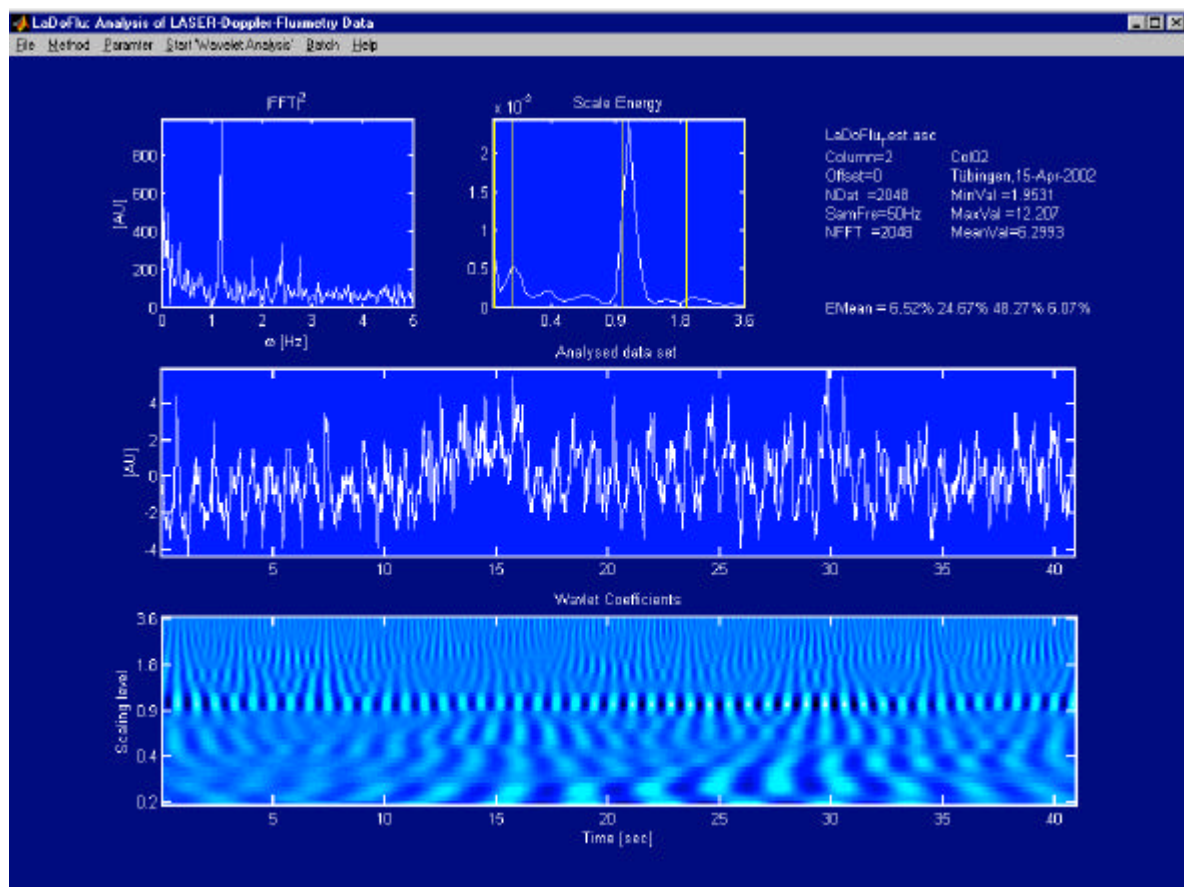


Abb. 8: Darstellung einer Wavelet- Analyse. Der obere linke Graph zeigt die Fourier Analyse, die Zeitreihe darunter stellt die originale Zeitreihe dar. Die eigentliche Wavelet- Analyse ist im unteren Graph aufgetragen. Deutlich erscheinen die Herzfrequenz bei 0,9 und die Atmung bei 0,4 Skalierungsebenen [86].

2.5.3 Biorthogonalzerlegung

Die Orientierung eines rekonstruierten Attraktors im Einbettungsraum ist eher zufällig. Die einzelnen Koordinatenrichtungen haben nichts mit den ursprünglichen Koordinaten des Phasenraumes zu tun. Es macht daher auch wenig Sinn, die einzelnen Komponenten des rekonstruierten Attraktors zu betrachten [86].

Damit die einzelnen Richtungskomponenten wieder Sinn bekommen muss der Attraktor im Einbettungsraum rotiert werden. Wenn möglich, sollte eine bestimmte Richtung im Einbettungsraum einem ganz bestimmten Freiheitsgrad des Systems entsprechen. Für einen Oszillator sollte zum Beispiel die eine Richtung mit der Auslenkung und die andere mit der Geschwindigkeit zusammenfallen.

Eine solche Rotation des Attraktors im Einbettungsraum ist in vielen Fällen tatsächlich möglich. Die einzelnen Freiheitsgrade können dann zumindest näherungsweise isoliert, gesondert dargestellt und betrachtet werden.

Dazu bestimmt man im Einbettungsraum Richtungsvektoren \hat{v}_k , für welche die Summe der Projektionen aller Attraktorpunkte maximal ist. Dies führt in den meisten Fällen zu einer guten Entkopplung der einzelnen Freiheitsgrade. Das Vorgehen ist ähnlich dem bei der Hauptachsentransformation in der Mechanik.

Der erste Schritt besteht in einer Koordinatenverschiebung, die den Attraktor im Einbettungsraum zentriert

$$\tilde{x}_n = x_n - \bar{x}_0 \quad \text{mit} \quad \bar{x}_0 = \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} x_n \quad (11)$$

und in einer Normierung

$$\hat{x}_n = \frac{1}{\sqrt{F}} \tilde{x}_n \quad \text{mit} \quad F = \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \tilde{x}_n^2 \quad (12)$$

Im Folgenden wird die Tilde weggelassen [86].

Anschliessend wird eine Entwicklung der Einbettungstrajektorien in die noch unbekanntenen, optimalen Richtungen angesetzt

$$\dot{x}_n = \sum_{k=1}^{\dim E} y_n^{(k)} \dot{v}_k \quad (13)$$

Die optimalen Richtungen v_k werden dann durch die Extremalbedingung

$$\frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \dot{x}_n \dot{v}_k = \max_{k=1, \dots, \dim E} \quad (14)$$

bestimmt [86].

Als Nebenbedingung muss zusätzlich noch die Normiertheit der neuen Basisvektoren

$$\dot{v}_k^2 = 1 \quad (15)$$

gefordert werden [86].

Im Anschluss wird nun eine Variation mit Lagrange- Parametern durchgeführt:

$$\sum_{k=1}^{\dim E} \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \dot{x}_n \dot{v}_k - \sum_{k=1}^{\dim E} \lambda_k (\dot{v}_k^2 - 1) = 0 \quad (16)$$

Die partielle Differentiation führt auf

$$\frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} 2 \dot{x}_n \dot{v}_k - 2 \lambda_k \dot{v}_k = 0 \quad \text{oder} \quad (17)$$

$$\sum_{n=1}^{\dim E} \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} x_n^{(o)} x_n^{(p)} \dot{v}_k^{(p)} - \lambda_k \dot{v}_k^{(o)} = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^{\dim E},$$

also auf das Eigenwertproblem

$$\mathbf{R} \dot{v}_k = \lambda_k \dot{v}_k \quad (18)$$

mit den Matrixelementen der Kovarianzmatrix

$$R_{op} = \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} x_n^{(o)} x_n^{(p)} \quad (19)$$

Die einzelnen Komponenten können dann betrachtet werden als neue Zeitreihen

$$y_n^{(k)} = \dot{x}_n \cdot \dot{v}_k \quad (20)$$

Die Eigenvektoren \dot{v}_k sind orthogonal und normiert. Die Eigenwerte λ_k werden so geordnet, dass $\lambda_k > \lambda_l$ $k < l$ ist [86].

Bei entsprechend normierten Zeitreihen gilt ferner für die Spur der Kovarianzmatrix

$$Spur(R) = \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \sum_{k=1}^{dim_E} \lambda_k \quad (21)$$

Berücksichtigt man nur die ersten k Komponenten der Biorthogonalzerlegung, wird der Fehler

$$E_K = \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \sum_{k=1}^k y_n^k \dot{v}_k^2 - \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \sum_{k=1}^k \dot{x}_n \dot{v}_k \dot{v}_k^2 \quad (22)$$

$$= \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \sum_{k=1}^k (\dot{x}_n \dot{v}_k)^2 - \sum_{k,k'=1}^k (\dot{x}_n \dot{v}_k) \dot{v}_k' (\dot{x}_n \dot{v}_k')$$

$$= \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \sum_{k=1}^k \frac{1}{N_{Pkt}} \sum_{n=1}^{N_{Pkt}} \dot{x}_n \dot{x}_n \dot{v}_k \dot{v}_k'$$

$$= \sum_{k=1}^k \lambda_k$$

Somit kann man den Eigenwerten λ_k also genau ansehen, welche Komponenten unwichtig sind [41, 86].

2.5.4 Statistik

Zur deskriptiven statistischen Auswertung der Messergebnisse und deren graphischen Darstellung wurden neben Diadem[®] Vs. 8.0 (National Instruments, Aachen) die Programme Microsoft Excel 2000[?], Jmp[®] Vs. 3.1.5 sowie PlotIT[®] Vs. 3.2 verwendet.

Bei der Darstellung der Minimalwerte, Maximalwerte und Mittelwerte der Laser-Doppler- Flux- Zeitreihen und der Übersicht über die Skalierungsebenen bei 40.96sec, 81.92sec und 327.68sec Datenlänge wurden als deskriptive statistische Kennwerte der Mittelwert und die einfache Standardabweichung berechnet und in den gezeigten Grafiken dargestellt. Bei den Angaben hinter SD handelt es sich um die einfache Standardabweichung. Zusätzlich sind in den Schaubildern die Ergebnisse der einzelnen Messung eingezeichnet (?). Die Messergebnisse der drei Lokalisationen der Mess- Sonden sind für den jeweiligen Probanden durch Linien verbunden.

Aufgrund der Nicht- Normal- Verteilung der Daten wurden die ermittelten Ergebnisse für die Darstellung der Minimalwerte, Maximalwerte und Mittelwerte der LDF- Zeitreihe für alle drei Einzeldatenlängen mit dem natürlichen \log_{10} logarithmiert. Die Analysen zeigen somit den \log_{10} der Messwerte. Um die dargestellten Daten für den Leser nachvollziehbar zu machen wurden sie auf einer normalen arithmetischen Skala dargestellt.

Da die Differenzen der logarithmierten Originaldaten auf nicht- logarithmierter Ebene Quotienten entspricht, wurden die gebildeten Differenzen zur Darstellung delogarithmiert und ebenso auf einer normalen, nicht- logarithmierten Skala dargestellt.

Aufgrund der Nicht- Normal- Verteilung der Daten wurden die Messwerte der Gesamtenergie (E_{tot}) aller drei Einzeldatenmengen vor der Verarbeitung und Darstellung mit dem natürlichen \log_{10} logarithmiert. Die Analysen zeigen somit den

\log_{10} der Messwerte. Zur Darstellung der Gesamtenergie (E_{tot}) wurde der Mittelwert berechnet und mit dem 25%- und 75%- Quartil mit den Einzelmessergebnissen dargestellt. Bei den Angaben hinter IR handelt es sich zunächst um das 25%- Quartil und im Weiteren hinter dem Querstrich um das 75%- Quartil. Auch hier wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit der dargestellten Daten eine normale arithmetische Skala verwendet.

Bei nicht normalverteilten Daten, die nicht logarithmiert wurden, wurde zur Darstellung der Messergebnisse der Median und das 25%- und 75%- Quartil berechnet und so die Daten mit den beobachteten Extremwerten dargestellt. Auch in diesen Abbildungen sind die Ergebnisse der einzelnen Messung (?), wie oben beschrieben, mit im Schaubild abgebildet und durch Linien verbunden. Anwendung fand dieses Verfahren bei der Darstellung von ?VSV und der mittels Biorthogonalzerlegung errechneten Entropie.

In der Übersicht über die verschiedenen Skalierungsbereiche wurden keine Einzelmessdaten mit im Schaubild dargestellt. Bei den Angaben hinter IR handelt es sich zunächst um das 25%- Quartil und im Weiteren hinter dem Querstrich um das 75%- Quartil.

Mit dem Student t-Test für verbundene Stichproben (Ein- Stichproben- t- Test) wurde zweiseitig geprüft, ob sich systematische Unterschiede in den Messwerten innerhalb des Patientenkollektivs zeigen.

Zur Erstellung der Grafiken wurde das Grafikprogramm PlotIT[®] Vs 3.2, Scientific Programming Enterprises (SPE), verwendet. PlotIT[®] zeigt statt des 25% und 75% Quartils die so genannten Hinges. Hinges sind an sich gleich wie die Quartile, jedoch hängt ihr Wert stark von dem des Medians bzw. des Mittelwerts ab, da sie auf der Basis von Median bzw. Mittelwert berechnet werden. In der Folge liegen die Hinges oftmals näher an Median oder Mittelwert, als es die berechneten Quartile tun.

Aufgrund dieser Differenz zwischen den Quartilen und den Hinges können sich in manchen Schaubildern optisch erkennbare Differenzen zwischen den im Text angegebenen Quartilen und den im Schaubild dargestellten Hinges ergeben.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.01$ verwendet.

Die statistischen Berechnungen erfolgten in Absprache mit Herrn PD Dr. M. Eichner, Institut für Medizinische Biometrie, Direktor Prof. Dr. K. Dietz.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchung des Patientenkollektivs

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 40 Patienten mit sicher diagnostizierter Psoriasis vulgaris. Eingeschlossen wurden 13 Frauen und 27 Männer im Alter von 21 bis 78 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 49.1 Jahre SD 15.0 Jahre. Für die untersuchte männliche Population betrug das durchschnittliche Alter 45.7 Jahre SD 14.9 Jahre, für die weiblichen Patienten 55.5 Jahre SD 14.2 Jahre.

Der Body- Mass- Index (BMI) des Gesamtkollektivs betrug im Durchschnitt 27.8 (kg/m^2) SD 6.2 (kg/m^2). Der im Rahmen der Anamnese gemessene Blutdruck zeigte für den systolischen Wert einen Mittelwert von 134.5 mmHg SD 19.7 mmHg und für den diastolischen Wert ein Mittel von 82.5 mmHg SD 8.6 mmHg.

Der Durchschnittswert der gemessenen Hauttemperatur betrug 32.9 °C SD 1.5 °C. Die Bestandsdauer der gemessenen psoriatischen Plaque betrug im Durchschnitt 58.6 Mon. SD 66.6 Mon., bei einer Durchschnittsgröße von 5023.1 mm^2 SD 9959.9 mm^2 .

Die gemessene psoriatische Plaque war bei 4 Patienten im Bereich des Armes, bei 3 Patienten im Bereich des Bauches, bei 25 Patienten am Bein, bei 5 Patienten an der Hand und bei 3 Patienten im Bereich des Rückens lokalisiert.

Bei 24 Patienten beschränkte sich der Befall durch die Psoriasis auf die Haut; bei 16 Patienten konnte eine gesicherte psoriasis- induzierte Arthropathie anamnestiziert werden.

Eine familiäre Disposition mit gesicherter Psoriasis bei Familienangehörigen gaben 21 der 40 Patienten an.

Abbildung 9 stellt die Häufigkeit der angegebenen weiteren betroffenen Familienangehörigen dar.

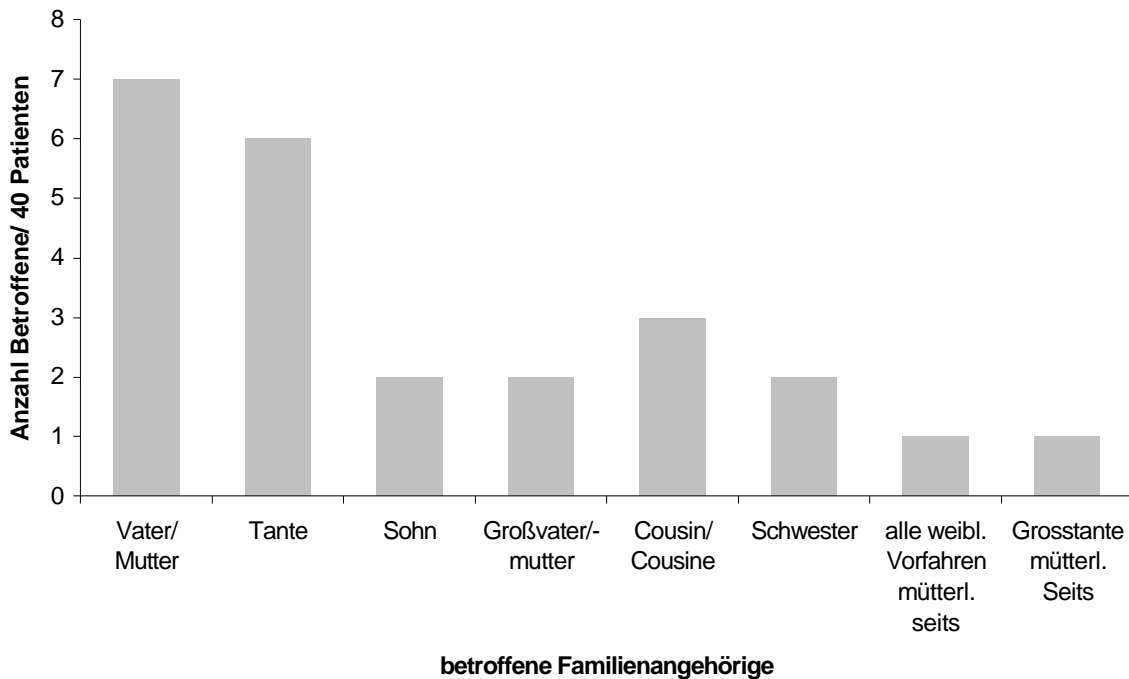


Abb. 9: Darstellung der weiteren von einer Psoriasis vulgaris betroffenen Familienangehörigen der Patienten.

3.2 Übersicht über die Minimalwerte, die Mittelwerte und die Maximalwerte der LDF- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten (40.96sec.)

3.2.1 Mittelwerte

Die nachfolgende Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Verteilung der Mittelwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 40.96sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Mittelwert in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.81 PU SD 0.51 PU, am Rand der Plaque 1.62 PU SD 0.42 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.38 PU SD 0.20 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) und Rand ($p < 0.002$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigen sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p < 0.01$), statistisch signifikante Differenzen.

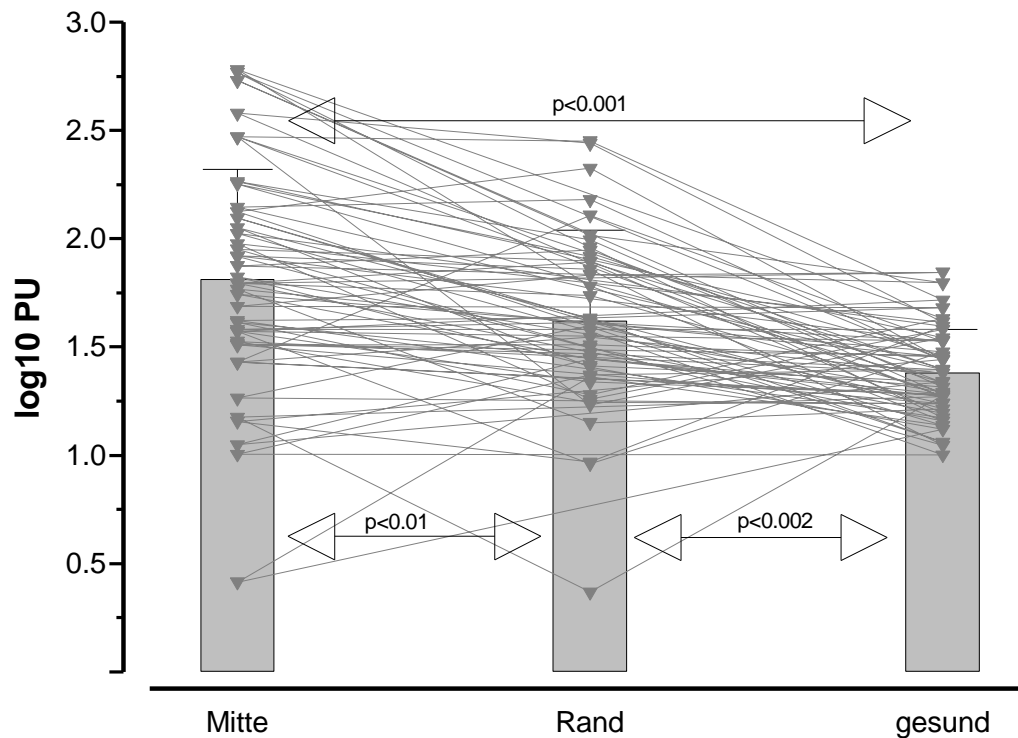


Abb. 10: Darstellung der Mittelwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten (40.96sec.).

3.2.2 Minimalwerte

Die nachfolgende Abbildung 11 gibt einen Überblick über die Verteilung der Minimalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 40.96sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Minimalwert in der Mitte und am Rand der

psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Minimalwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.65 PU SD 0.53 PU, am Rand der Plaque 1.44 PU SD 0.43 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.24 PU SD 0.18 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigt sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p < 0.01$), eine statistisch signifikante Differenz. Für den Vergleich von Rand der Plaque mit klinisch gesunder Haut ($p = 0.01$) wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

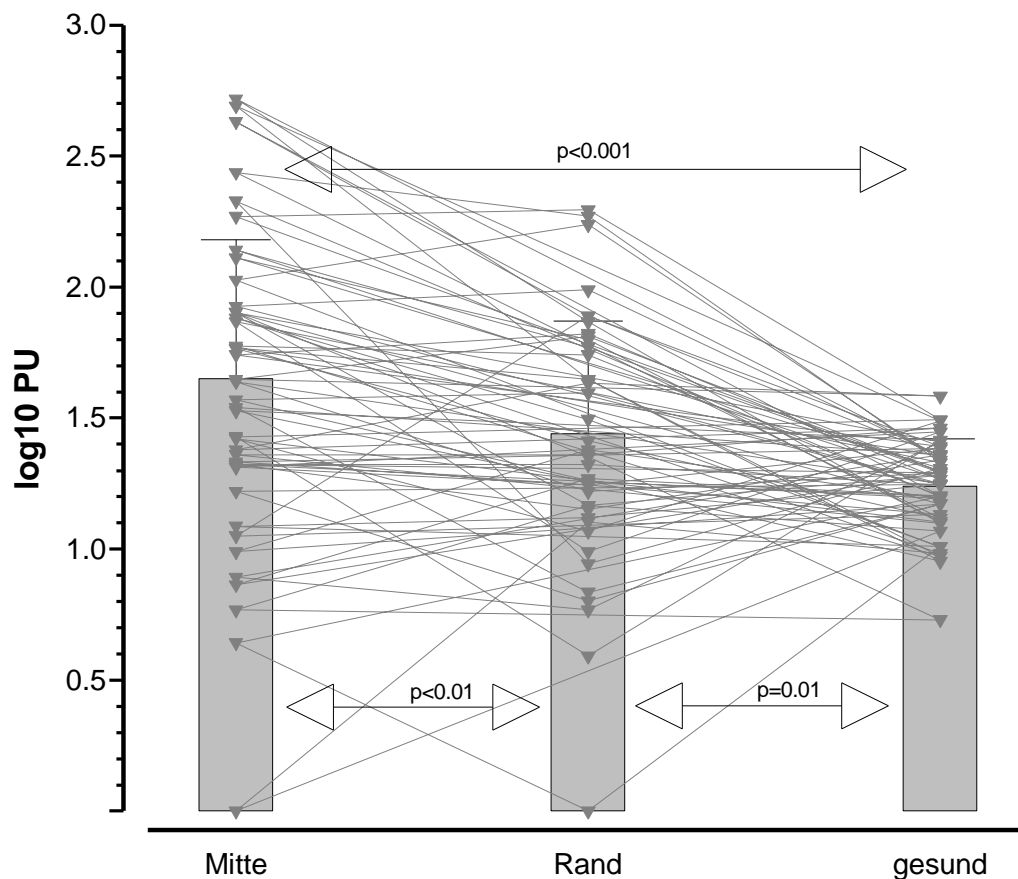


Abb. 11: Darstellung der Minimalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten (40.96sec.).

3.2.3 Maximalwerte

Die nachfolgende Abbildung 12 gibt einen Überblick über die Verteilung der Maximalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 40.96sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Maximalwert in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Maximalwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.97 PU SD 0.46 PU, am Rand der Plaque 1.78 PU SD 0.38 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.52 PU SD 0.23 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) und Rand ($p < 0.001$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigen sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p < 0.005$), statistisch hoch signifikante Differenzen.

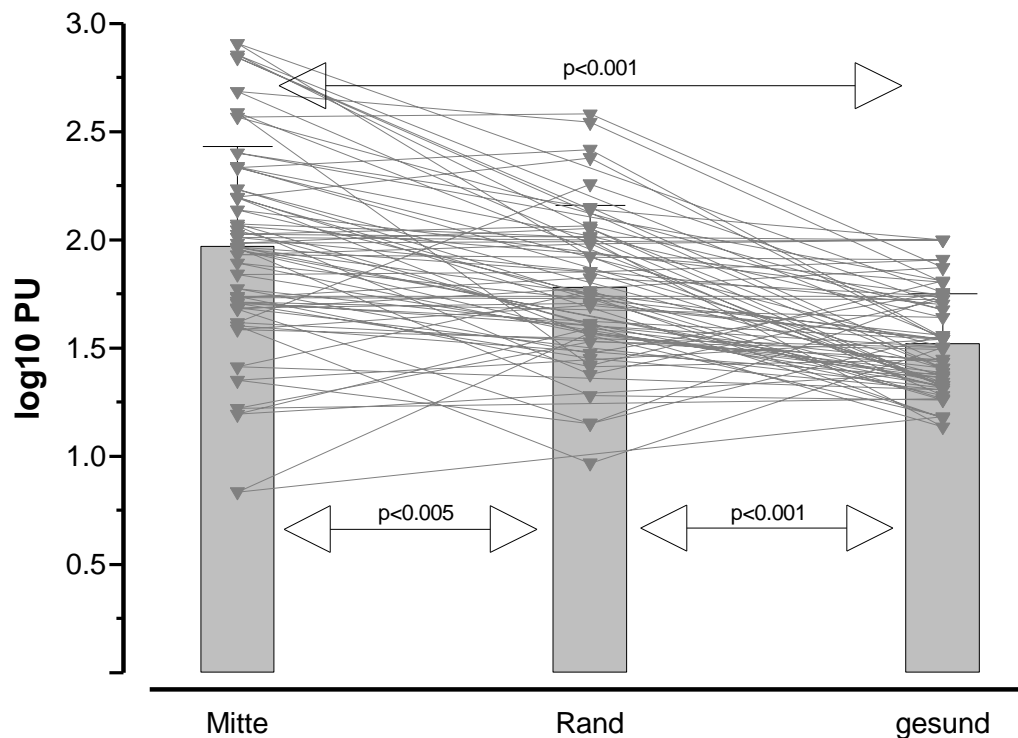


Abb. 12: Darstellung der Maximalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 2.048 Einzeldaten (40.96sec.).

3.2.4 Differenz der Messwerte LDF Mitte der Plaque und LDF gesunde Haut, sowie aus LDF Rand der Plaque und LDF gesunde Haut für die Minimalwerte, Maximalwerte und die Mittelwerte der Zeitreihe bei 40.96sec.

Für die Minimalwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.80 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.86 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $1.09 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.31 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Für die Maximalwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.62 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.72 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die

Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $0.84 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.90 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Für die Mittelwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.73 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.99 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $1.00 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.44 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Wie aus Abbildung 13 ersichtlich, sind sowohl für die Differenz aus gesunder Haut und Mitte der Plaque, als auch für die Differenz aus gesunder Haut und Rand der Plaque, für Maximal-, Minimal- und Mittelwert statistisch signifikante oder sogar hoch signifikante Unterschiede feststellbar. Einzig für die Differenz aus gesunder Haut und Rand der Plaque wurde für den Minimalwert das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

Da die Differenzen der logarithmierten Originaldaten auf nicht- logarithmierter Ebene Quotienten entspricht, wurden die gebildeten Differenzen zur Darstellung delogarithmiert.

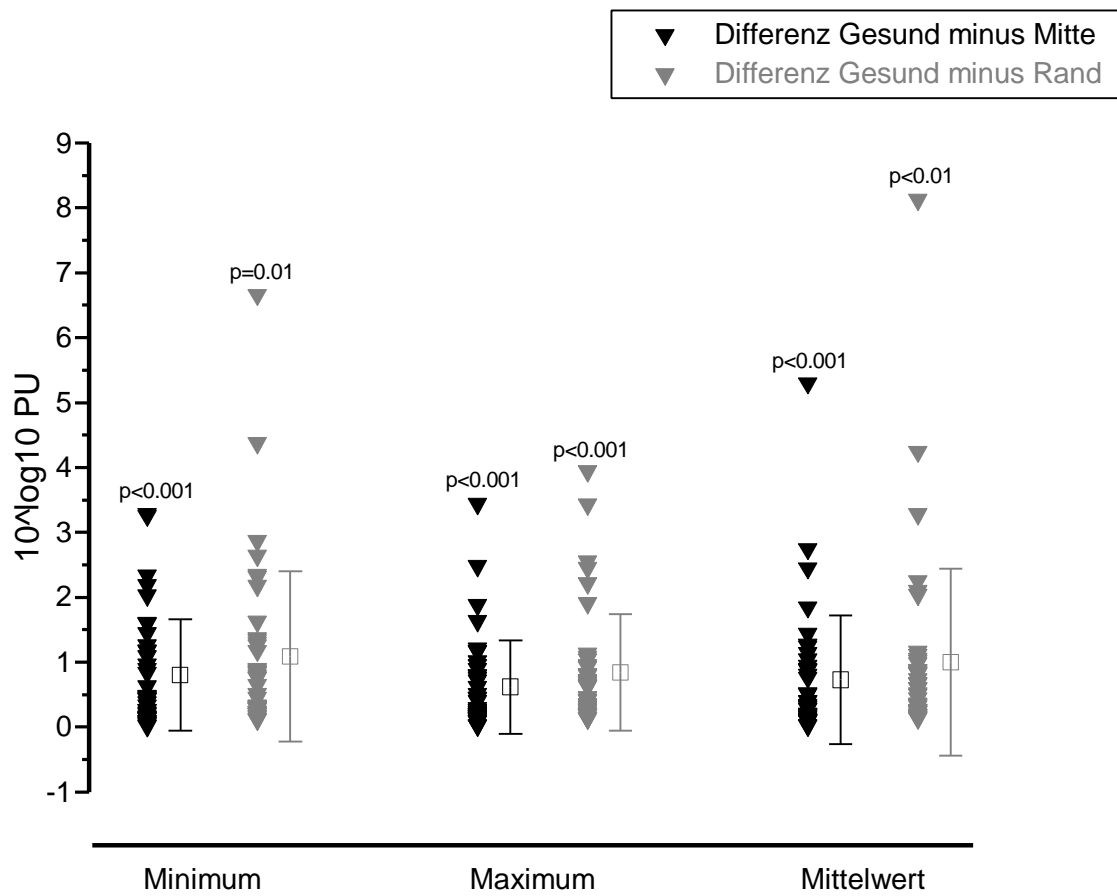


Abb. 13: Darstellung der Differenzen des Minimalwertes, des Maximalwertes und des Mittelwertes der LDF- Zeitreihen zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque bei 2.048 Einzeldaten (40.96sec.).

3.3 Wavelet- Analyse (Auswertung von 2.048 Einzeldaten)

3.3.1 Auswertung der Skalierungsebenen über einen Zeitraum von 40.96sec. zur Quantifizierung des Einflusses der Herzaktion

Abbildung 14 stellt den prozentualen Anteil der Herzaktion im Vasomotionsmuster einer Zeitreihe von 40.96sec. dar. Daraus ist ein Mittelwert in der Mitte der Plaque von 67.0% SD 21.8% ersichtlich. Im Bereich gesunder Haut beträgt er 40.0% SD 21.3% und im Bereich des Randes der Plaque 57.1% SD 23.2%. Beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigen sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque, statistisch hoch signifikante Differenzen ($p < 0.001$).

Der betrachtete Skalierungsbereich betrug 0.80 – 2.60Hz.

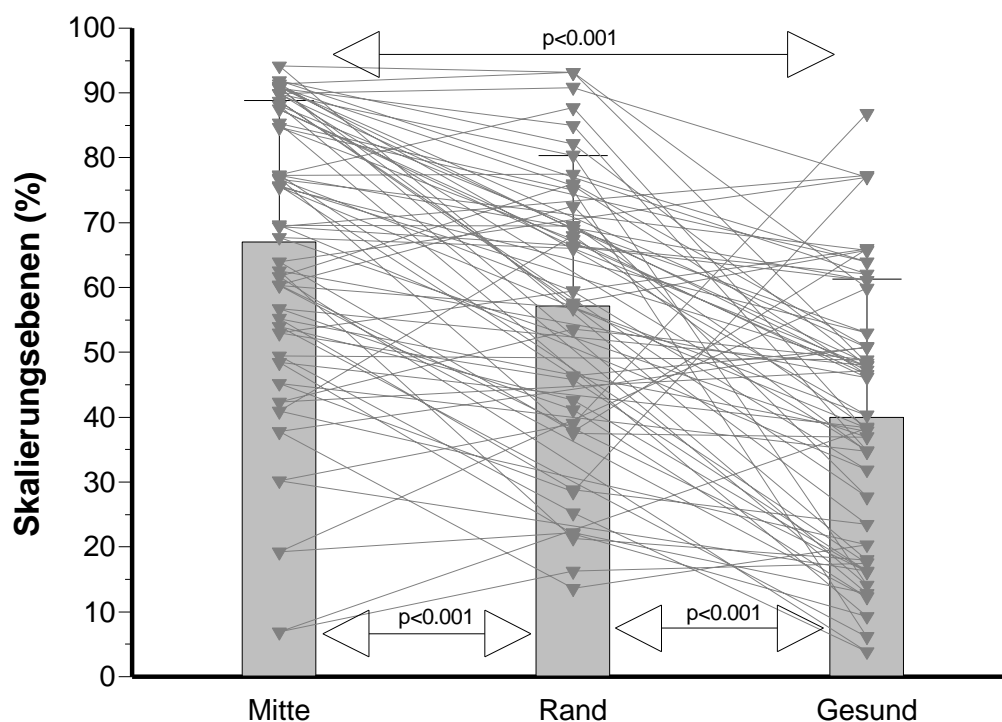


Abb. 14: Darstellung des prozentualen Anteils der Herzaktion, ermittelt aus einer LDF- Zeitreihe über eine Zeitdauer von 40.96sec.

3.3.2 Differenzierte Darstellung der Skalierungsebenen in Bezug auf den Einfluss der Herzaktion (40.96sec)

Die nachfolgende Abbildung 15 zeigt die Differenzen zwischen einem Bereich in klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. dem Rand der psoriatischen Plaque mit den gewählten Grenzen von 1.0567 und 2.2651 Hz. Dies entspricht dem Einfluss der Herzaktion.

Daraus ist ersichtlich, dass der Einfluss der Herzaktion sowohl in der Mitte der psoriatischen Plaque, als auch an deren Rand deutlich prominenter ist als im Bereich klinisch gesunder Haut. Es lassen sich statistisch hoch signifikante Unterschiede in der Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque erkennen. Auch für den höher- bzw. tieferfrequenten Anteil sind hoch signifikante Unterschiede bei geringerem Einfluss der Herzaktion im Vasomotionsfeld im Bereich der psoriatischen Plaque nachweisbar.

Der Mittelwert für den Einfluss der Herzaktion beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque -27.0 SD 25.6% ($p < 0.001$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque -17.1 SD 25.0% ($p < 0.001$).

Der Mittelwert für den tieferfrequenten Anteil als die Herzaktion beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque 24.7 SD 26.0% ($p < 0.001$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque 14.8 SD 25.4% ($p < 0.001$).

Der Mittelwert für den höherfrequenten Anteil als die Herzaktion beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque 2.2 SD 3.2% ($p < 0.001$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque 2.3 SD 3.2% ($p < 0.001$).

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, ergeben sich für alle Vergleiche statistisch hoch signifikante Unterschiede.

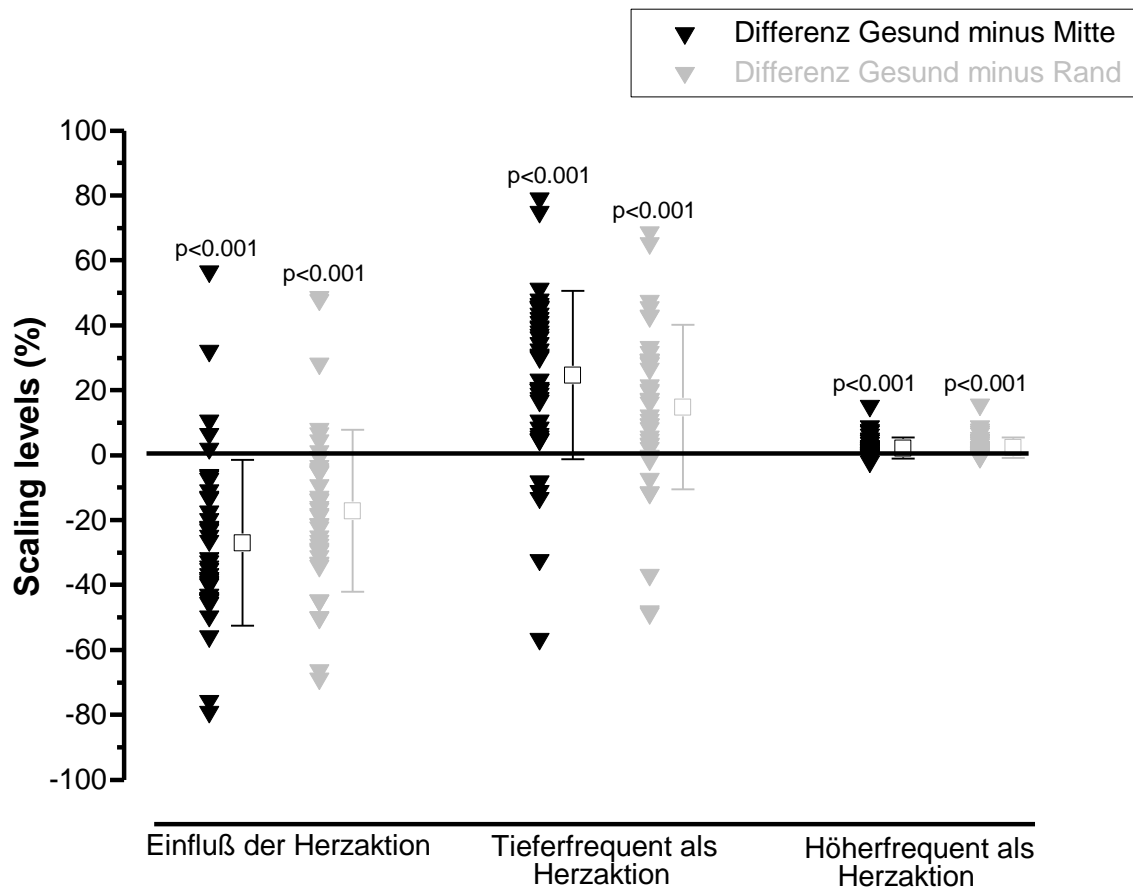


Abb. 15: Darstellung der Differenzen der Skalierungsebenen der LDF- Zeitreihen zwischen dem Bereich gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque hinsichtlich der Herzaktion.

3.3.3 Gesamtenergie (E_{tot}) der LDF- Zeitreihe von 2.048 Einzeldaten

Die ermittelte Gesamtenergie (E_{tot}) der Laser Doppler Flux Zeitreihen ist bei 2.048 Einzeldaten, wie aus Abbildung 16 ersichtlich, in Bereichen der psoriatischen Plaque erhöht. Da die Messwerte nicht normalverteilt waren, wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. So beträgt der Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque nach Logarithmierung -0.57 IR $-1.08/ 0.003$ und liegt somit

deutlich über dem logarithmierten Mittelwert am Rand der Plaque (-0.97 IR -1.53/ -0.53). Der ermittelte Mittelwert im Bereich gesunder Haut beträgt nach Logarithmierung dagegen nur -1.87 IR -2.50/ -1.53 und ist somit hoch signifikant sowohl gegenüber der Mitte der psoriatischen Plaque ($p < 0.001$) als auch dem Rand der Plaque ($p < 0.001$) erniedrigt.

Auch beim Vergleich von Mitte mit Rand der psoriatischen Plaque zeigt sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied ($p < 0.003$).

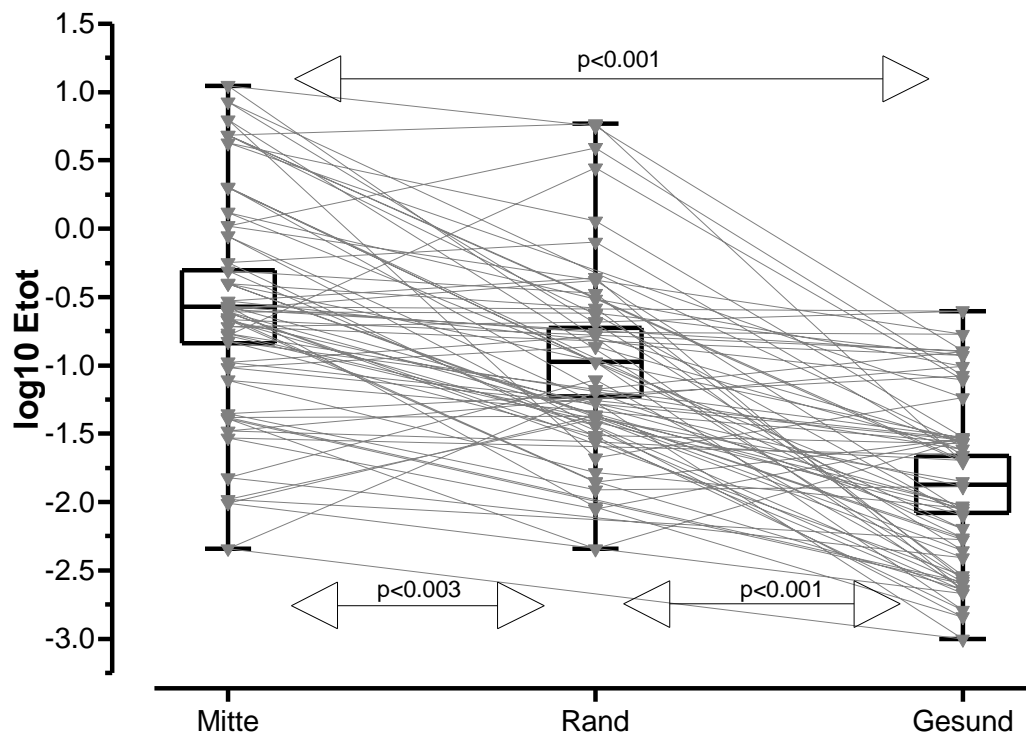


Abb. 16: Darstellung der Gesamtenergie (*Etot*) innerhalb der LDF- Zeitreihen im Bereich gesunder Haut und in Mitte und Rand der psoriatischen Plaque.

3.3.4 Δ VSV

Nachfolgende Abbildung 17 zeigt den Vergleich der Vasomotion von gesunder Haut und der Mitte bzw. von gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque hinsichtlich des Unterschieds der darin enthaltenen Vasomotion. Nimmt Δ VSV Werte um 0 an, so bedeutet dies, dass die Vasomotion in den verglichenen Arealen gleich ist. Nimmt Δ VSV Werte um 1 an, so differiert die Vasomotion in beiden Arealen. So zeigt Δ VSV also den globalen Vasomotionsunterschied zwischen den untersuchten Arealen an.

Es zeigen sich sowohl für den Vergleich von gesunder Haut und Mitte der Plaque, als auch für den Vergleich von gesunder Haut und Rand der Plaque starke Unterschiede hinsichtlich der enthaltenen Vasomotion. Für Δ VSV- Mitte (0.87 IR 0.40/ 0.98) weicht die Vasomotion noch weiter vom verglichenen Areal in gesunder Haut ab als für Δ VSV- Rand (0.78 IR 0.19/ 0.95).

Beim Vergleich der beiden Areale mittels Student- t- Test für verbundene Stichproben lässt sich keine statistisch signifikante Differenz feststellen ($p=0.07$).

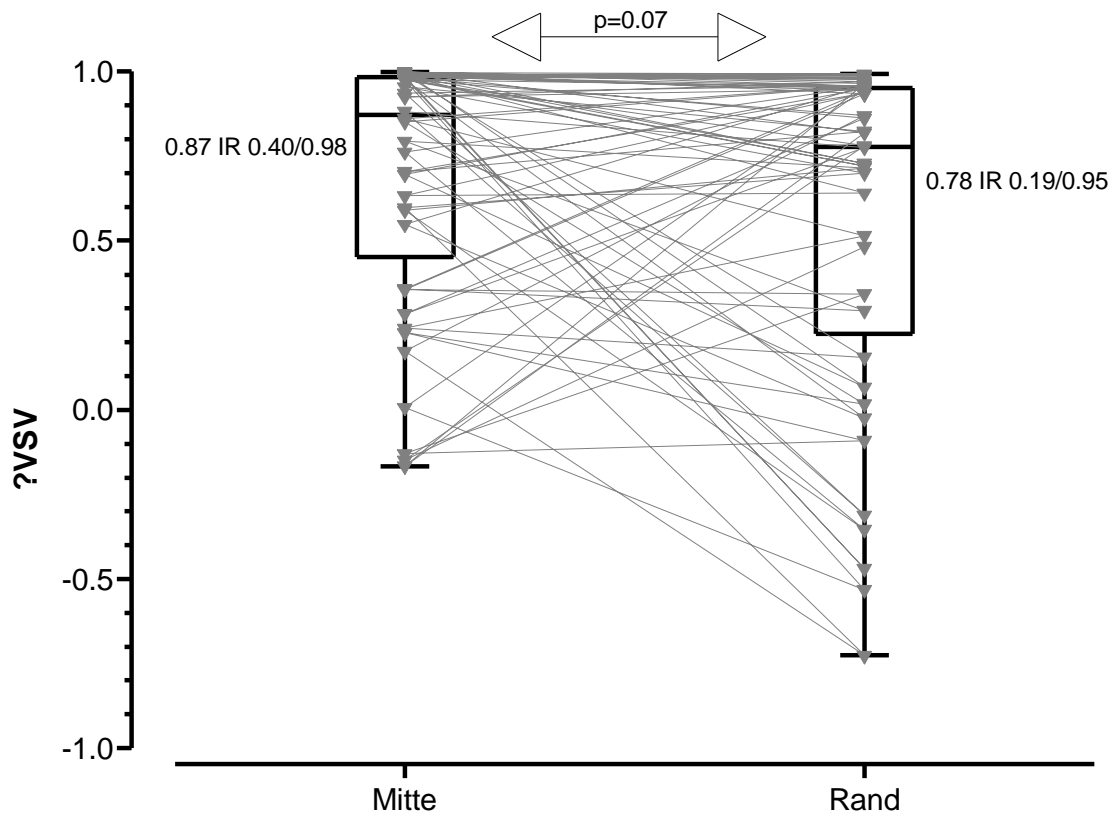


Abb. 17: Dargestellt sind die ΔVSV - Werte als Unterschied der in der Zeitreihe enthaltenen Vasomotion zwischen dem Bereich gesunder Haut und jeweils dem Rand und der Mitte der psoriatischen Plaque bei 2.048 Einzeldaten.

3.4 Übersicht über die Minimalwerte, die Mittelwerte und die Maximalwerte der LDF- Zeitreihe bei 4.096 Einzeldaten (81.92sec.)

3.4.1 Mittelwerte

Die nachfolgende Abbildung 18 gibt einen Überblick über die Verteilung der Mittelwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 4.096 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 81.92sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Mittelwert in der Mitte und am Rand der

psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.82 PU SD 0.50 PU, am Rand der Plaque 1.63 PU SD 0.42 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.37 PU SD 0.20 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) und Rand ($p < 0.001$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigen sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p < 0.01$), statistisch signifikante Differenzen.

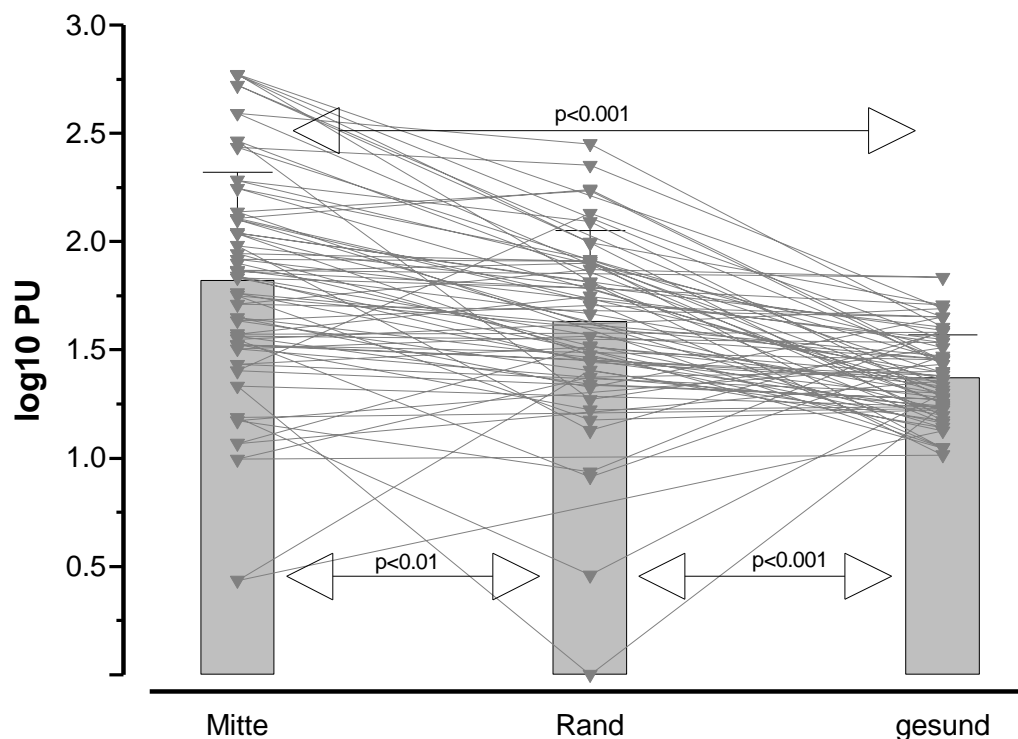


Abb. 18: Darstellung der Mittelwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 4.096 Einzeldaten (81.92sec.).

Wie bei einer Datenlänge von 2.048 Einzeldaten zeigt sich auch bei 4.096 Einzeldaten für den Mittelwert der LDF- Zeitreihe ein statistisch signifikant erhöhter

Messwert in beiden Bereichen der psoriatischen Plaque im Vergleich zu klinisch gesunder Haut. Auch beim Vergleich von Mitte und Rand der Plaque zeigt sich ein signifikant höherer Messwert in der Mitte der Plaque.

3.4.2 Minimalwerte

Die nachfolgende Abbildung 19 gibt einen Überblick über die Verteilung der Minimalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 4.096 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 81.92sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Minimalwert in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Minimalwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.61 PU SD 0.54 PU, am Rand der Plaque 1.41 PU SD 0.42 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.21 PU SD 0.19 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Für den Vergleich von Rand ($p = 0.02$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigt sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p = 0.02$), keine statistisch signifikante Differenz.

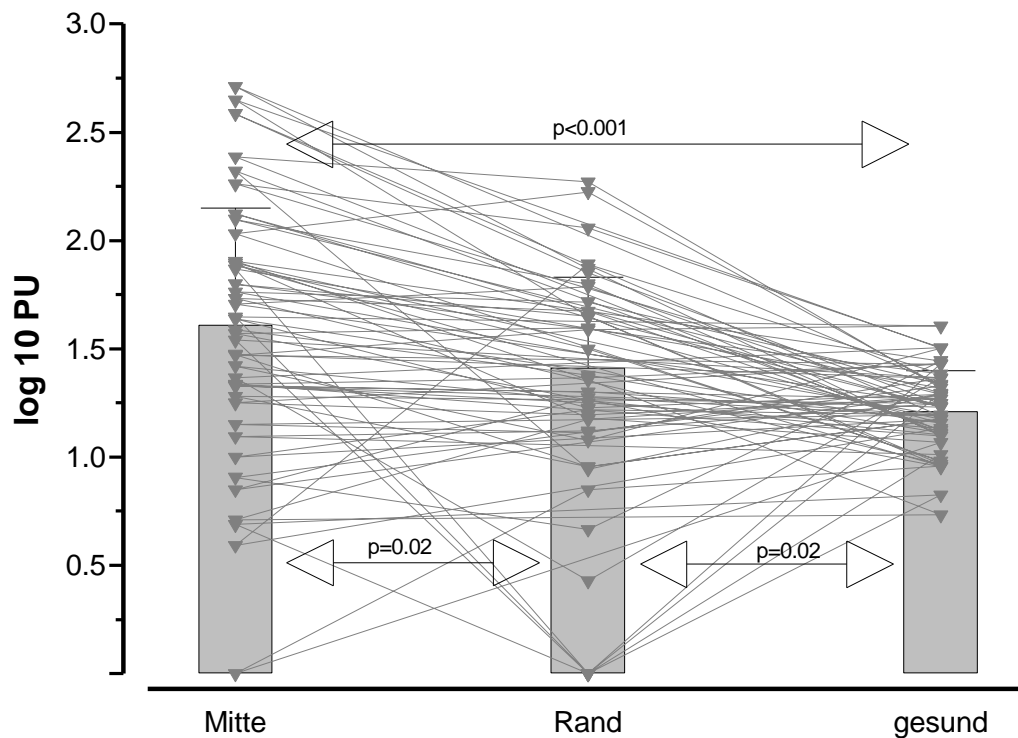


Abb. 19: Darstellung der Minimalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 4.096 Einzeldaten (81.92sec.).

Im Gegensatz zu einer Datenlänge von 2.048 Einzeldaten zeigt sich bei 4.096 Einzeldaten für den Minimalwert der LDF- Zeitreihe ein statistisch signifikant erhöhter Messwert lediglich beim Vergleich von gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque. Beim Vergleich der beiden Bereiche der psoriatischen Plaque untereinander und der Vergleich von klinisch gesunder Haut mit dem Rand der Plaque zeigt im Gegensatz zu 2.048 Einzeldaten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

3.4.3 Maximalwerte

Die nachfolgende Abbildung 20 gibt einen Überblick über die Verteilung der Maximalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 4.096 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 81.92sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Maximalwert in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Maximalwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.99 PU SD 0.46 PU, am Rand der Plaque 1.82 PU SD 0.37 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.54 PU SD 0.23 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) und Rand ($p < 0.001$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigen sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p = 0.01$), statistisch signifikante Differenzen.

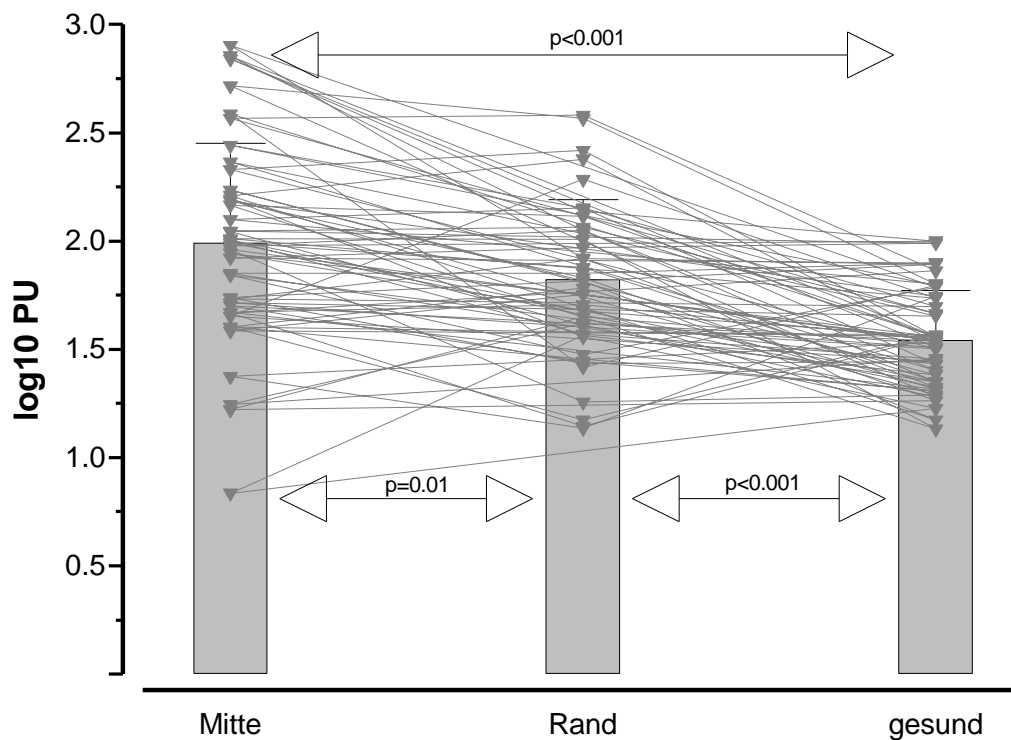


Abb. 20: Darstellung der Maximalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 4.096 Einzeldaten (81.92sec.).

Beim Vergleich des Maximalwerts von gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque zeigt sich ebenso wie beim Vergleich von gesunder Haut und Rand der Plaque bei einer Datenlänge von 4.096 Einzeldaten der LDF- Zeitreihe wie schon bei 2.048 Einzeldaten ein statistisch signifikant erhöhter Messwert im Bereich der Plaque. Beim Vergleich der beiden Bereiche der psoriatischen Plaque untereinander zeigt sich im Gegensatz zu 2.048 Einzeldaten kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.4.4 Differenz der Messwerte LDF Mitte der Plaque und LDF gesunde Haut, sowie aus LDF Rand der Plaque und LDF gesunde Haut für die Minimalwerte, Maximalwerte und die Mittelwerte der Zeitreihe bei 81.92sec.

Für die Minimalwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.90 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.24 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $1.16 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.67 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Für die Maximalwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.63 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.73 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $0.79 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.83 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Für die Mittelwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.71 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.96 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $0.98 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.36 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Wie aus Abbildung 21 ersichtlich ist, sind sowohl für die Differenz aus gesunder Haut und Mitte der Plaque, als auch für die Differenz aus gesunder Haut und Rand der Plaque, für Maximal-, Minimal- und Mittelwert statistisch signifikante oder sogar hoch signifikante Unterschiede feststellbar.

Da die Differenzen der logarithmierten Originaldaten auf nicht- logarithmierter Ebene Quotienten entspricht, wurden die gebildeten Differenzen zur Darstellung delogarithmiert.

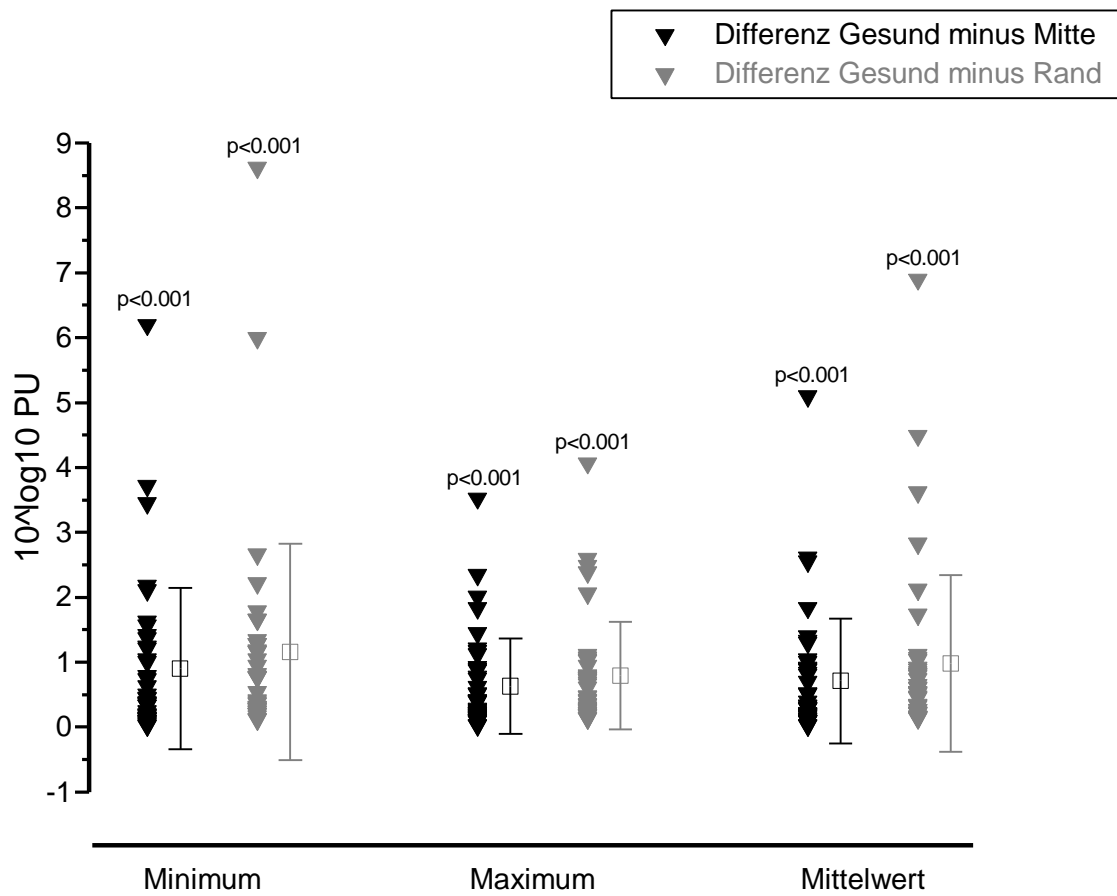


Abb. 21: Darstellung der Differenzen des Minimalwertes, des Maximalwertes und des Mittelwertes der LDF- Zeitreihen zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. des Randes der psoriatischen Plaque bei 4.096 Einzeldaten (81.92sec.).

3.5 Wavelet- Analyse (Auswertung von 4.096 Einzeldaten)

3.5.1 Auswertung der Skalierungsebenen über einen Zeitraum von 81.92sec. zur Quantifizierung des Einflusses der Atemaktivität

Abbildung 22 stellt den prozentualen Anteil der Atemaktivität im Vasomotionsmuster einer Zeitreihe von 81.92sec. dar. Daraus ist ein Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque von 38.0% SD 17.2% ersichtlich. Im Bereich gesunder Haut beträgt er 50.7% SD 15.9% und im Bereich des Randes der Plaque 39.1% SD 18.8%. Beim Vergleich von Mitte bzw. Rand der psoriatischen Plaque mit dem Areal klinisch gesunder Haut zeigt sich eine statistisch hoch signifikante Differenz ($p < 0.001$), während sich beim Vergleich von Mitte mit Rand der psoriatischen Plaque kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen lässt ($p = 0.73$).

Der betrachtete Skalierungsbereich betrug 0.22 – 0.45Hz.

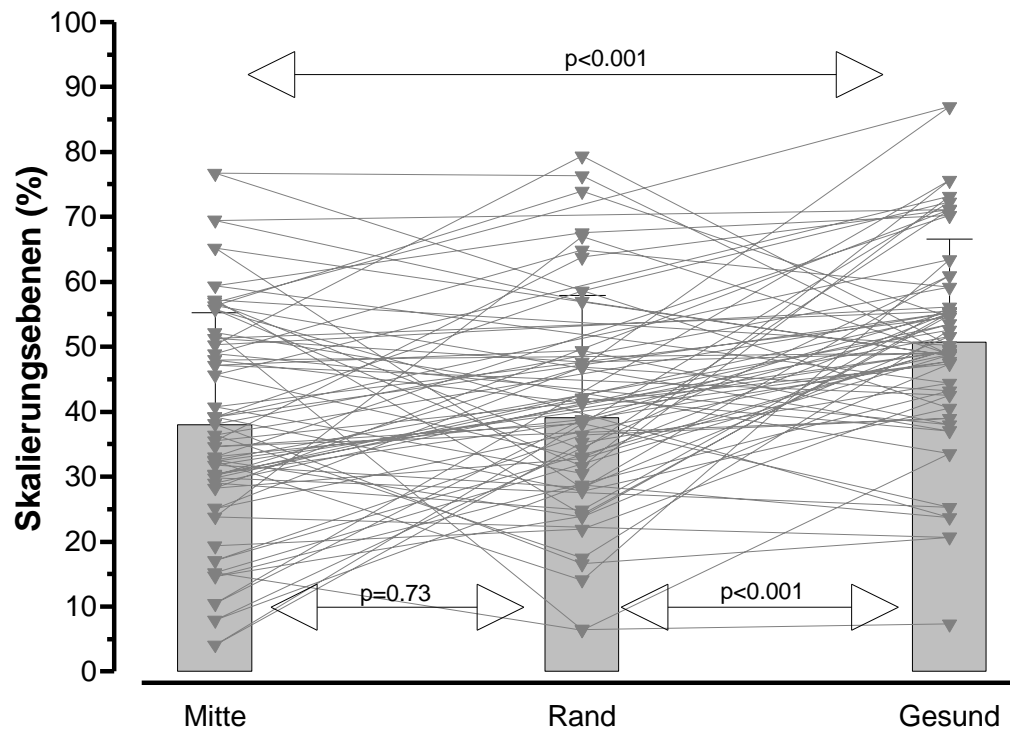


Abb. 22: Darstellung des prozentualen Anteils der Atemaktivität, ermittelt aus einer LDF- Zeitreihe über eine Zeitdauer von 81.92sec.

3.5.2 Differenzierte Darstellung der Skalierungsebenen in Bezug auf den Einfluss der Atemaktivität (81.92sec)

Die nachfolgende Darstellung Abbildung 23 zeigt die Differenzen zwischen einem Bereich klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. dem Rand der psoriatischen Plaque bei Grenzen von 0.16 und 0.56 Hz. Dies entspricht dem Einfluss der Atemaktivität.

Daraus ist ersichtlich, dass der Einfluss der Atemaktivität sowohl in der Mitte der psoriatischen Plaque, als auch an deren Rand weniger prominent ist. Es lassen sich statistisch hoch signifikante Unterschiede in der Differenz zwischen klinisch

gesunder Haut und der Mitte bzw. klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque zeigen. Auch für den höherfrequenten Anteil sind statistisch hoch signifikante Unterschiede nachweisbar, wobei der Anteil an der Vasomotion im Bereich klinisch gesunder Haut geringer ausgeprägt ist als der in der Mitte oder am Rand der Plaque. Im tieferfrequenten Anteil des Energiespektrums lassen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen; der Anteil an der Vasomotion im Bereich klinisch gesunder Haut ist auch hier geringer ausgeprägt, als der in der Mitte oder am Rand der Plaque.

Der Mittelwert für den Einfluss der Atemaktivität beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque 12.7 SD 20.6% ($p < 0.001$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque 11.6 SD 20.2% ($p < 0.001$).

Der Mittelwert für den tieferfrequenten Anteil als die Atemaktivität beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque -7.0 SD 23.4% ($p = 0.07$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque -9.0 SD 22.4% ($p = 0.02$).

Der Mittelwert für den höherfrequenten Anteil als die Atemaktivität beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque -5.7 SD 14.2% ($p = 0.02$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque -2.6 SD 12.0% ($p = 0.2$).

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, ergeben sich für nur für die Vergleiche im Bereich der Skalierungsebenen, die den Einfluss der Atemaktivität widerspiegeln, statistisch hoch signifikante Differenzen. Für alle anderen Vergleiche wurde sowohl für den tieferfrequenten Anteil, als auch den höherfrequenten Anteil als die Atemaktivität das Signifikanzniveau verfehlt.

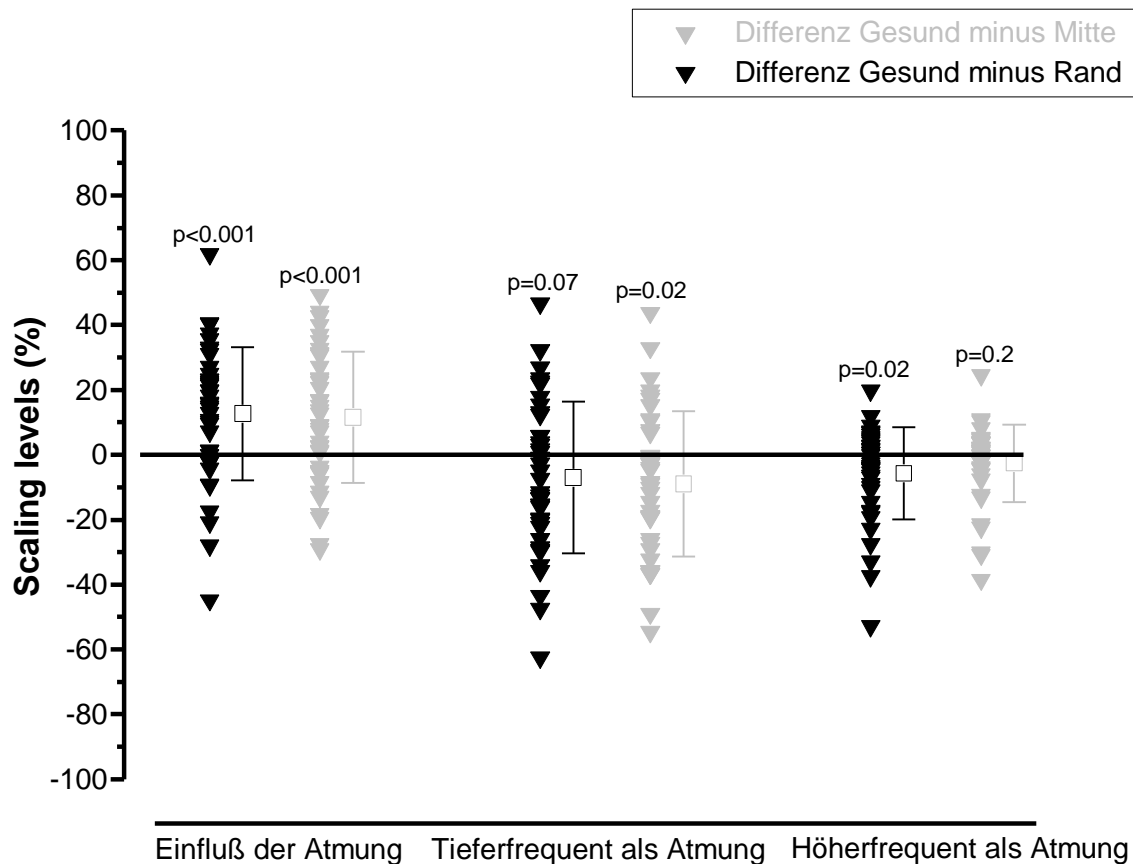


Abb. 23: Darstellung der Differenzen der Skalierungsebenen der LDF- Zeitreihen zwischen Bereichen gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen klinisch gesunder Haut und der psoriatischen Plaque hinsichtlich der Atemaktivität.

3.5.3 Gesamtenergie (E_{tot}) der LDF- Zeitreihe (4.096 Einzeldaten)

Wie aus den in Abbildung 24 graphisch dargestellten Werten entnommen werden kann, ist in den Bereichen der psoriatischen Plaque die ermittelte Gesamtenergie (E_{tot}) der Laser Doppler Flux Zeitreihen bei 4.096 Einzeldaten erhöht. Da die Messwerte nicht normalverteilt waren, wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. So beträgt der Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque nach Logarithmierung -0.82 IR -1.53/ -0.26 und liegt somit nur geringfügig über dem logarithmierten Mittelwert vom Rand der Plaque (-1.07 IR -1.75/ -0.53).

Der ermittelte Mittelwert im Bereich klinisch gesunder Haut beträgt nach Logarithmierung dagegen nur -1.93 IR -2.50/ -1.40 und ist somit sowohl gegenüber der Mitte der psoriatischen Plaque ($p < 0.001$), als auch gegenüber dem Rand der Plaque ($p < 0.001$) statistisch hoch signifikant erniedrigt.

Beim Vergleich von Mitte mit Rand der psoriatischen Plaque lässt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.07$) feststellen.

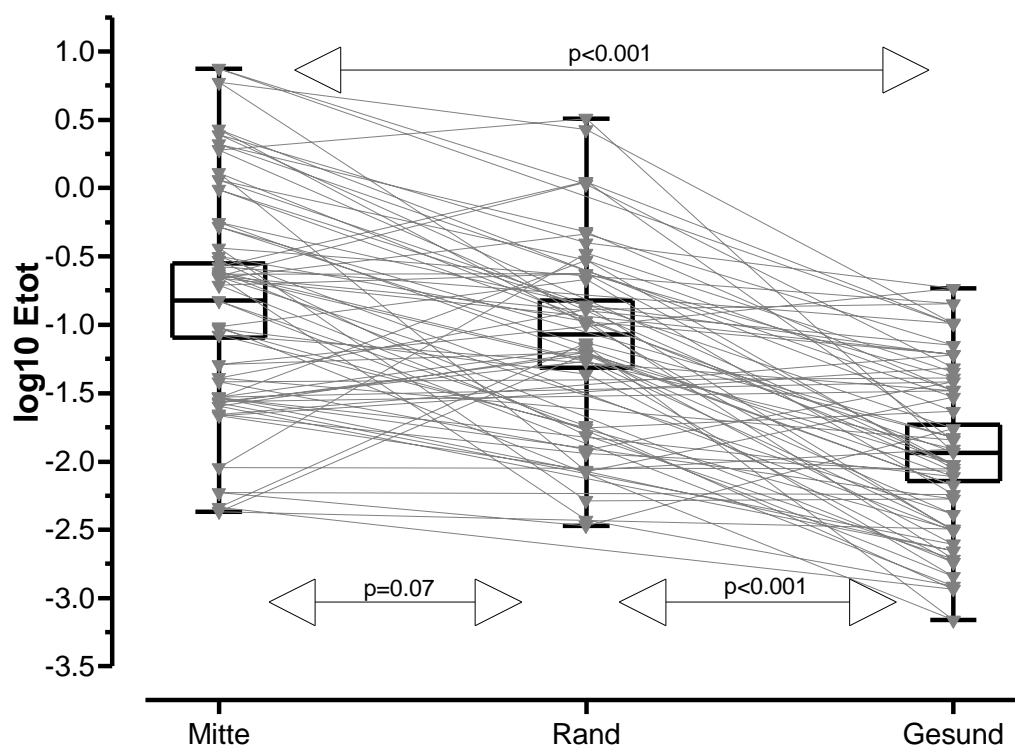


Abb. 24: Darstellung der Gesamtenergie (E_{tot}) innerhalb der LDF- Zeitreihen im Bereich gesunder Haut und in der Mitte der psoriatischen Plaque und an deren Rand.

Bei 4.096 Einzeldaten zeigt sich, wie auch bei 2.048 Einzeldaten der LDF- Zeitreihe, eine deutlich höhere Gesamtenergie (E_{tot}) der Laser Doppler Flux Zeitreihen in beiden Arealen der psoriatischen Plaque (Mitte und Rand) im

Vergleich zu klinisch gesunder Haut. Zwischen den beiden Messpunkten innerhalb der Plaque lässt sich, entgegen 2.048 Einzeldaten, kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

3.5.4 Δ VSV

Nachfolgende Abbildung 25 zeigt den Vergleich der Vasomotion von gesunder Haut und der Mitte bzw. von gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque hinsichtlich des Unterschieds der darin enthaltenen Vasomotion. Nimmt Δ VSV Werte um 0 an, so bedeutet dies, dass die Vasomotion in den verglichenen Arealen gleich ist. Nimmt Δ VSV Werte um 1 an, so differiert die Vasomotion in beiden Arealen. So zeigt Δ VSV also den globalen Vasomotionsunterschied zwischen den untersuchten Arealen an.

Es zeigen sich sowohl für den Vergleich von gesunder Haut und Mitte der Plaque, als auch für den Vergleich von gesunder Haut und Rand der Plaque starke Unterschiede hinsichtlich der enthaltenen Vasomotion. Für Δ VSV- Mitte (0.86 IR 0.46/ 0.97) weicht die Vasomotion noch weiter vom verglichenen Areal in gesunder Haut ab als für Δ VSV- Rand (0.80 IR 0.37/ 0.92).

Beim Vergleich der beiden Areale mittels Student- t- Test für verbundene Stichproben lässt sich keine statistisch signifikante Differenz feststellen ($p=0.76$).

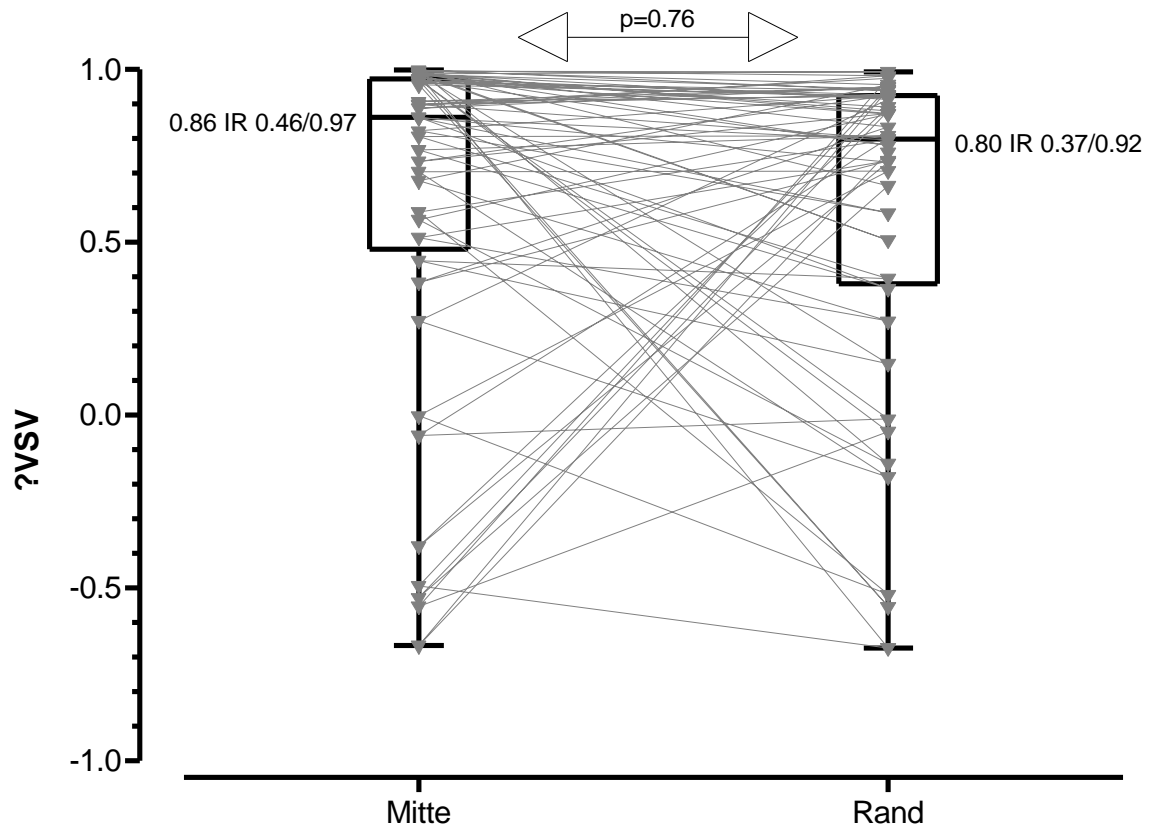


Abb. 25: Dargestellt sind die Δ VSV- Werte als Unterschied der in der Zeitreihe enthaltenen Vasomotion zwischen dem Bereich gesunder Haut und der Mitte bzw. gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque bei 4.096 Einzeldaten.

Bei 4.096 Einzeldaten zeigt sich, wie auch bei 2.048 Einzeldaten der LDF-Zeitreihe, eine deutliche Veränderung der Vasomotion in beiden Arealen der psoriatischen Plaque (Mitte und Rand) im Vergleich zu klinisch gesunder Haut. Zwischen den beiden Messpunkten innerhalb der Plaque zeigt sich, wie auch bei 2.048 Einzeldaten, kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.6 Übersicht über die Minimalwerte, die Mittelwerte und die Maximalwerte der LDF- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten (327.68sec.)

3.6.1 Mittelwerte der Zeitreihen (lineares Analyseverfahren)

Die nachfolgende Abbildung 26 gibt einen Überblick über die Verteilung der Mittelwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 327.68sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Mittelwert in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.84 PU SD 0.50 PU, am Rand der Plaque 1.63 PU SD 0.42 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.37 PU SD 0.20 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) und Rand ($p < 0.001$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut zeigen sich, ebenso wie beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p < 0.006$), statistisch hoch signifikante Differenzen.

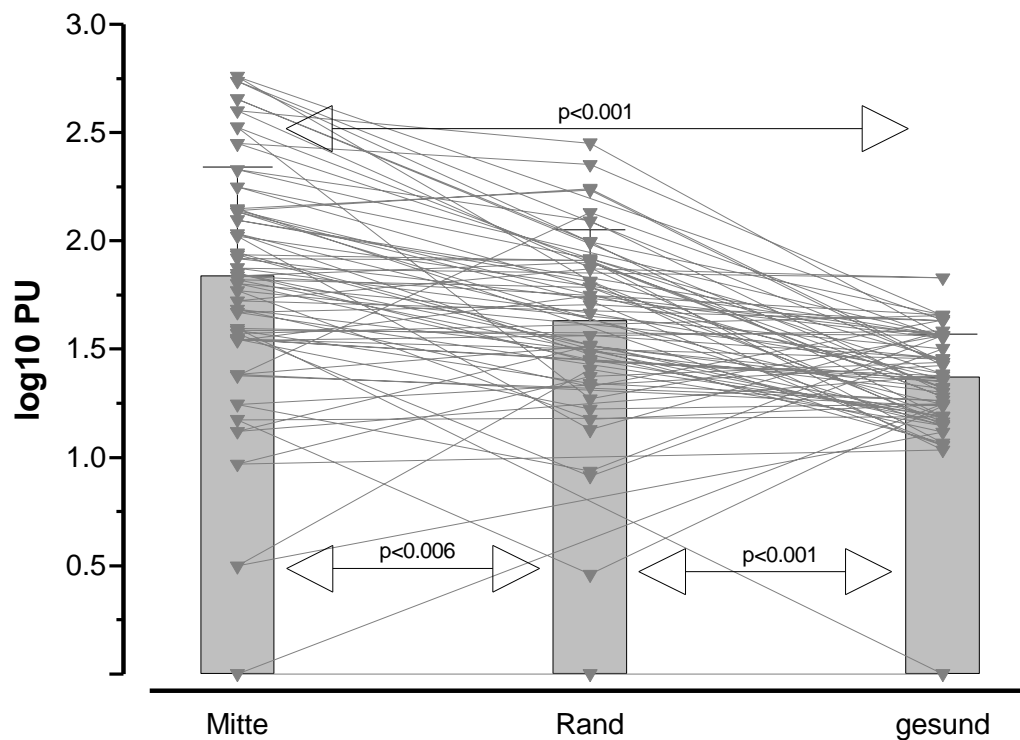


Abb. 26: Darstellung der Mittelwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten (327.68sec.).

Wie bei einer Datenlänge von 2.048 Einzeldaten und 4.096 Einzeldaten zeigt sich auch bei 16.384 Einzeldaten für den Mittelwert der LDF- Zeitreihe ein statistisch signifikant erhöhter Messwert in beiden Bereichen der psoriatischen Plaque im Vergleich zu klinisch gesunder Haut. Auch beim Vergleich von Mitte und Rand der Plaque zeigt sich ein signifikant höherer Messwert in der Mitte der Plaque.

3.6.2 Minimalwerte

Die nachfolgende Abbildung 27 gibt einen Überblick über die Verteilung der Minimalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 327,68sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten

Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Minimalwert in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Minimalwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 1.54 PU SD 0.52 PU, am Rand der Plaque 1.36 PU SD 0.40 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.18 PU SD 0.23 PU.

Nur für den Vergleich von Mitte der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut ($p < 0.003$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p = 0.02$) lässt sich, ebenso wie beim Vergleich von gesunder Haut mit dem Rand der Plaque ($p = 0.07$), keine statistisch signifikante Differenz nachweisen.

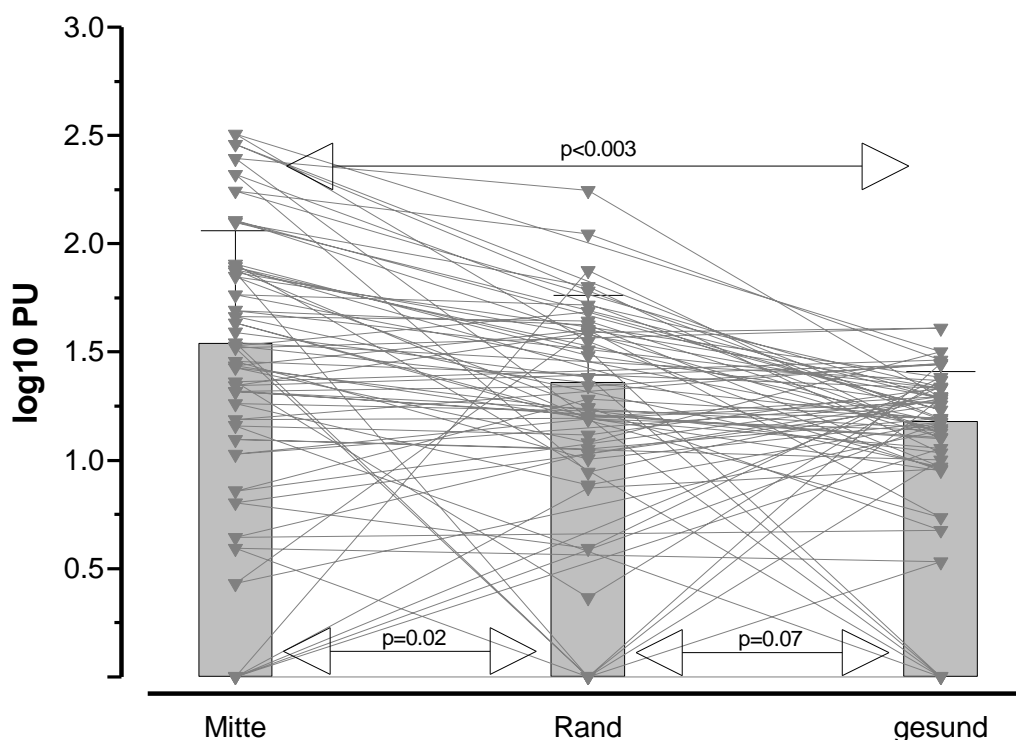


Abb. 27: Darstellung der Minimalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten (327.68sec.).

Analog zu einer Datenlänge von 4.096 Einzeldaten zeigt sich bei 16.384 Einzeldaten für den Minimalwert der LDF- Zeitreihe ein statistisch signifikant erhöhter Messwert lediglich beim Vergleich von gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque. Beim Vergleich der beiden Bereiche der psoriatischen Plaque untereinander und der Vergleich von klinisch gesunder Haut mit dem Rand der Plaque zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Im Gegensatz hierzu lassen sich bei 2.048 Einzeldaten bei allen Vergleichen statistisch signifikante Unterschiede nachweisen.

3.6.3 Maximalwerte

Die nachfolgende Abbildung 28 gibt einen Überblick über die Verteilung der Maximalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten, entsprechend einer Länge von 327.68sec. Aufgrund der nicht- normalverteilten Messwerte wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. Gut zu erkennen ist ein deutlich höherer Maximalwert in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zum klinisch gesunden Hautbereich. So beträgt nach Logarithmierung der Maximalwert in der Mitte der psoriatischen Plaque 2.06 PU SD 0.45 PU, am Rand der Plaque 1.89 PU SD 0.38 PU und im Vergleichsareal in gesunder Haut 1.60 PU SD 0.22 PU.

Beim Vergleich von Mitte ($p < 0.001$) und Rand ($p < 0.001$) der psoriatischen Plaque mit dem Areal in klinisch gesunder Haut lässt sich eine statistisch signifikante Differenz nachweisen. Dagegen wurde beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque ($p = 0.02$) das Signifikanzniveau verfehlt. Somit ist hierfür keine statistisch signifikante Differenz nachweisbar.

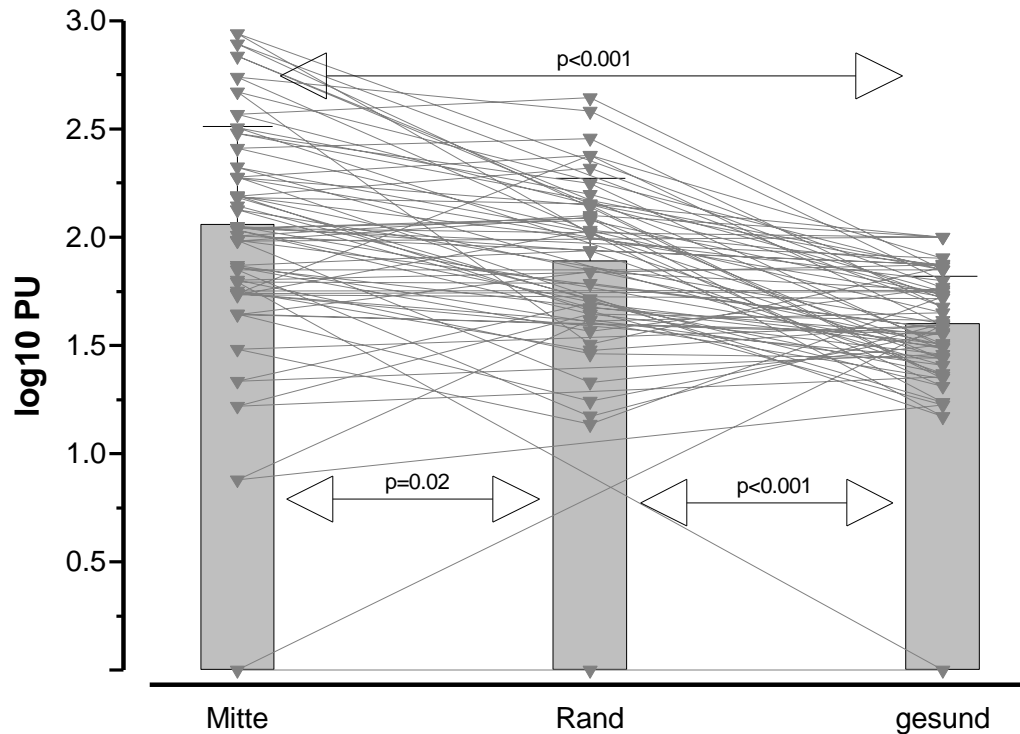


Abb. 28: Darstellung der Maximalwerte der Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten (327.68sec.).

Beim Vergleich des Maximalwerts von gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque zeigt sich ebenso wie beim Vergleich von gesunder Haut und Rand der Plaque bei einer Datenlänge von 16.384 Einzeldaten der LDF- Zeitreihe wie schon bei 2.048 und 4.096 Einzeldaten ein statistisch signifikant erhöhter Messwert im Bereich der Plaque. Beim Vergleich der beiden Bereiche der psoriatischen Plaque untereinander zeigt sich wie schon bei 4.096 Einzeldaten, jedoch im Gegensatz zu 2.048 Einzeldaten, kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.6.4 Differenz der Messwerte LDF Mitte der Plaque und LDF gesunde Haut, sowie aus LDF Rand der Plaque und LDF gesunde Haut für die Minimalwerte, Maximalwerte und die Mittelwerte der Zeitreihe bei 327.68sec.

Für die Minimalwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $1.07 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.58 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $1.30 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.93 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Für die Maximalwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.63 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.72 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $0.77 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.80 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Für die Mittelwerte der LDF- Zeitreihe betrug die Differenz aus der Mitte der psoriatischen Plaque und gesunder Haut $0.67 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $0.88 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ und die Differenz aus dem Rand der Plaque und gesunder Haut $0.96 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$ SD $1.26 \cdot 10^{\log_{10} \text{PU}}$.

Wie graphisch in Abbildung 29 dargestellt, sind sowohl für die Differenz aus gesunder Haut und Mitte der Plaque, als auch für die Differenz aus gesunder Haut und Rand der Plaque für Maximal-, Minimal- und Mittelwert statistisch signifikante oder sogar hoch signifikante Unterschiede fest zu stellen.

Da die Differenzen der logarithmierten Originaldaten auf nicht- logarithmierter Ebene Quotienten entspricht, wurden die gebildeten Differenzen zur Darstellung delogarithmiert.

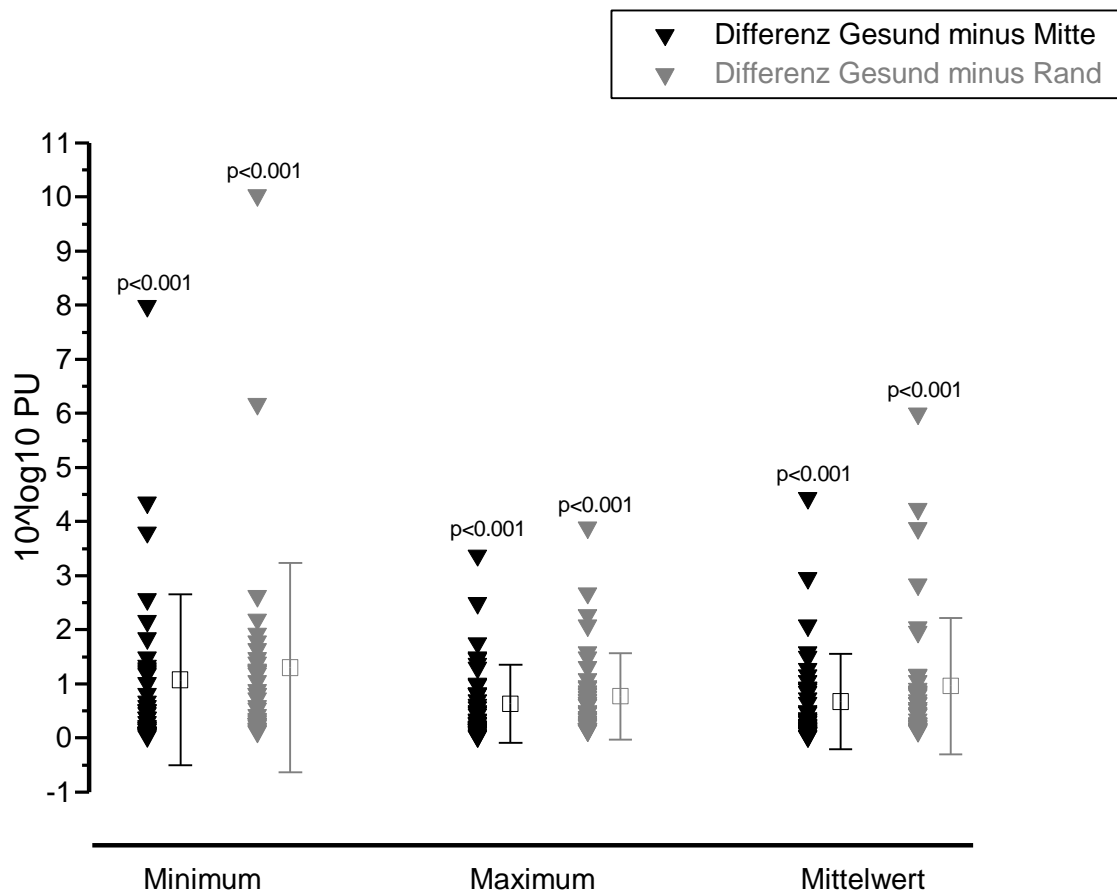


Abb. 29: Darstellung der Differenzen des Minimalwertes, des Maximalwertes und des Mittelwertes der LDF- Zeitreihen zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque bei 16.384 Einzeldaten (327.68sec.).

3.7 Wavelet- Analyse (Auswertung von 16.384 Einzeldaten)

3.7.1 Auswertung der Skalierungsebenen über einen Zeitraum von 327.68sec. zur Quantifizierung des Einflusses der Thermoregulation

Abbildung 30 stellt den prozentualen Anteil der Atemaktivität im Vasomotionsmuster einer Zeitreihe von 327.68sec. dar. Daraus ist ein Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque von 43.9% SD 23.1% ersichtlich. Im Bereich gesunder Haut beträgt er 58.2% SD 21.9% und im Bereich des Randes der Plaque 47.0% SD 19.9%. Beim Vergleich zwischen der Mitte der psoriatischen Plaque mit dem Areal klinisch gesunder Haut ($p < 0.004$) zeigt sich ebenso wie beim Vergleich zwischen dem Rand der Plaque und dem Areal klinisch gesunder Haut ($p < 0.008$) eine statistisch hoch signifikante Differenz. Beim Vergleich der beiden Areale im Bereich der psoriatischen Plaque (Mitte und Rand) untereinander lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($p = 0.31$).

Der betrachtete Skalierungsbereich betrug 0.03 – 0.16Hz.

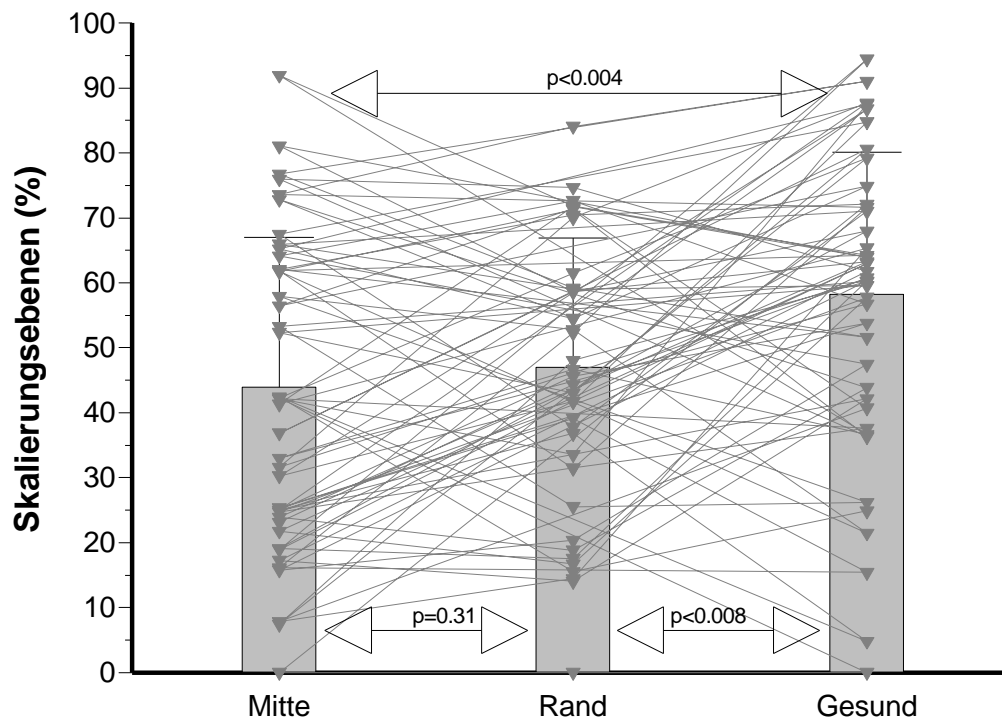


Abb. 30: Darstellung des prozentualen Anteils der thermoregulatorischen Anteile, ermittelt aus einer LDF- Zeitreihe über eine Zeitdauer von 327.68sec.

3.7.2 Differenzierte Darstellung der Skalierungsebenen in Bezug auf die Thermoregulation (327.68sec)

Die unten aufgeführte Abbildung 31 zeigt die Differenzen zwischen einem Bereich gesunder Haut und der Mitte bzw. dem Rand der psoriatischen Plaque bei gewählten Grenzen von 0.026, 0.056 und 0.16Hz. Dies entspricht dem Einfluss der Thermoregulation.

Daraus ist ersichtlich, dass der Einfluss der thermoregulatorischen Elemente sowohl in der Mitte der Plaque, als auch an deren Rand weniger prominent ist. Es lassen sich statistisch hoch signifikante Unterschiede in der Differenz zwischen

klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque zeigen. Auch für den tieferfrequenten Anteil ist ein statistisch hoch signifikanter Unterschied nachweisbar, wobei hier der Einfluss der Thermoregulation in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque höher ist als im gesunden Areal. Im höherfrequenten Anteil des Energiespektrums lassen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Der Mittelwert für den Einfluss der Thermoregulation beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque 14.3 SD 29.1% ($p < 0.004$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque 11.2 SD 24.5% ($p < 0.008$).

Der Mittelwert für den tieferfrequenten Anteil als die Thermoregulation beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque -14.2 SD 26.5% ($p < 0.002$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque -11.3 SD 23.7% ($p < 0.005$).

Der Mittelwert für den höherfrequenten Anteil als die Thermoregulation beträgt für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und der Mitte der psoriatischen Plaque -0.08 SD 7.2% ($p = 0.94$) und für die Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque 0.16 SD 3.7% ($p = 0.79$).

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, ergeben sich für den Anteil der Thermoregulation und für den tieferfrequenten Anteil als die Thermoregulation statistisch hoch signifikante Unterschiede, während für den höherfrequenten Anteil als die Thermoregulation kein statistisch signifikanter Unterschied zu finden ist.

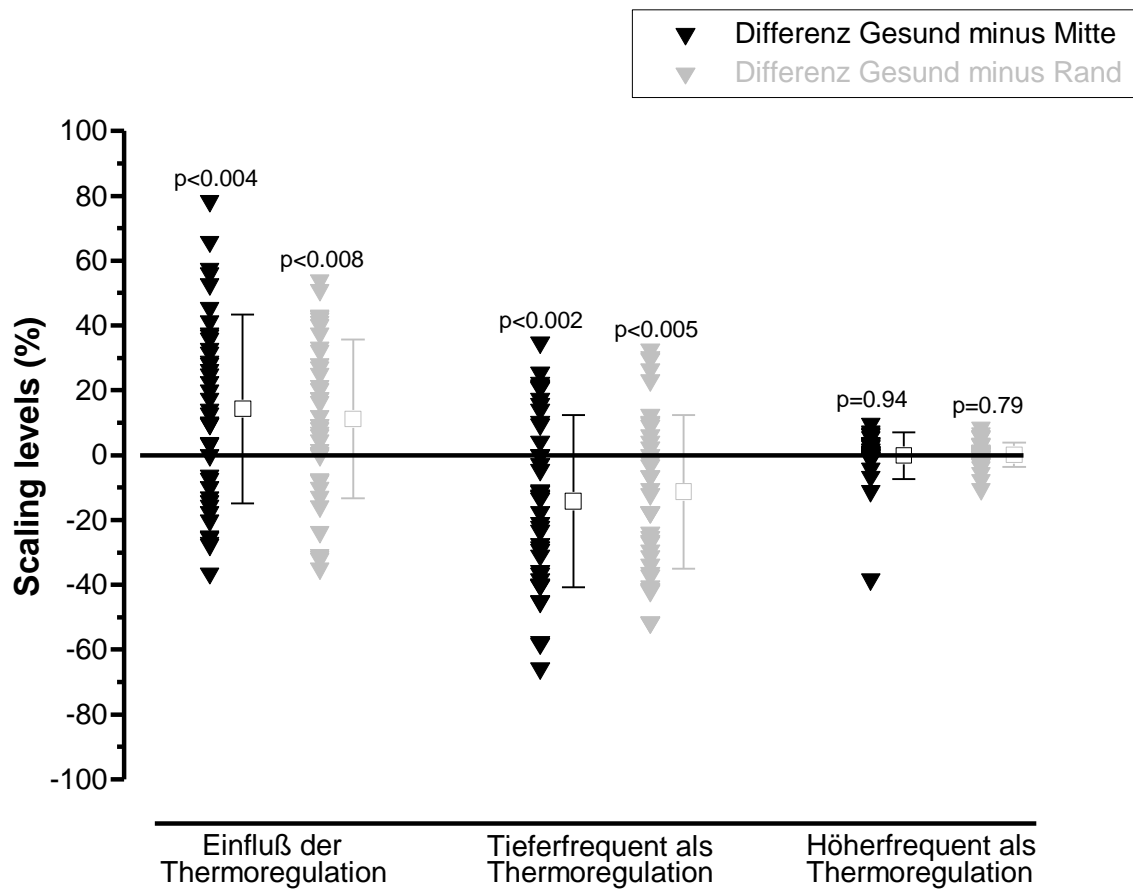


Abb. 31: Darstellung der Differenzen der Skalierungsebenen der LDF- Zeitreihen zwischen Bereichen gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen klinisch gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque hinsichtlich der Thermoregulation.

3.7.3 Gesamtenergie (E_{tot}) der LDF- Zeitreihe (16.384 Einzeldaten)

Wie aus den ermittelten Werten, die in Abbildung 32 graphisch dargestellt sind, entnommen werden kann, ist in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque die ermittelte Gesamtenergie (E_{tot}) der Laser Doppler Flux Zeitreihen bei 16.384 Einzeldaten erhöht. Da die Messwerte nicht normalverteilt waren, wurde in der Analyse der \log_{10} der Messwerte verwendet. So beträgt der Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque nach Logarithmierung -0.33 IR $-0.63/ -0.07$ und liegt

somit lediglich geringfügig über dem logarithmierten Mittelwert am Rand der Plaque (-0.68 IR -1.23/ -0.13). Der ermittelte Mittelwert im Bereich gesunder Haut beträgt nach Logarithmierung dagegen nur -1.36 IR -1.73/ -1.01 und ist somit statistisch sowohl gegenüber der Mitte ($p < 0.001$) als auch dem Rand der Plaque ($p < 0.001$) hoch signifikant erniedrigt.

Beim Vergleich von Mitte mit Rand der psoriatischen Plaque ($p = 0.02$) wurde das Signifikanzniveau verfehlt. Es zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied.

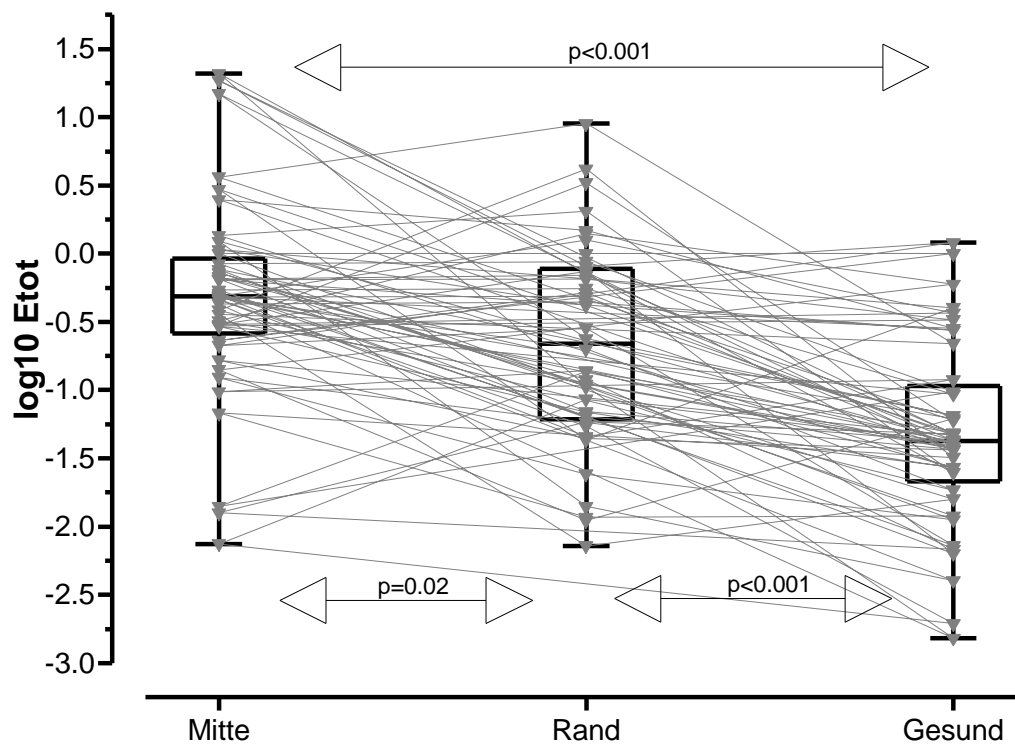


Abb. 32: Darstellung der Gesamtenergie ($Etot$) innerhalb der LDF- Zeitreihen im Bereich gesunder Haut und in der Mitte bzw. am Rand der psoriatischen Plaque.

Bei 16.384 Einzeldaten zeigt sich, wie auch bei 4.096 und 2.048 Einzeldaten der LDF- Zeitreihe, eine deutlich höhere Gesamtenergie ($Etot$) der Laser Doppler Flux

Zeitreihen in beiden Arealen der psoriatischen Plaque (Mitte und Rand) im Vergleich zu klinisch gesunder Haut. Zwischen den beiden Messpunkten innerhalb der Plaque lässt sich, wie auch bei 4.096 Einzeldaten, kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

3.7.4 Δ VSV

Nachfolgende Abbildung 33 zeigt den Vergleich der Vasomotion von gesunder Haut und der Mitte bzw. von gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque hinsichtlich des Unterschieds der darin enthaltenen Vasomotion. Nimmt Δ VSV Werte um 0 an, so bedeutet dies, dass die Vasomotion in den verglichenen Arealen gleich ist. Nimmt Δ VSV Werte um 1 an, so differiert die Vasomotion in beiden Arealen. So zeigt Δ VSV also den globalen Vasomotionsunterschied zwischen den untersuchten Arealen an.

Es zeigen sich sowohl für den Vergleich von gesunder Haut und Mitte der Plaque, als auch für den Vergleich von gesunder Haut und Rand der Plaque starke Unterschiede hinsichtlich der enthaltenen Vasomotion. Für Δ VSV- Mitte (0.83 IR 0.61/ 0.92) weicht die Vasomotion noch weiter vom verglichenen Areal in gesunder Haut ab als für Δ VSV- Rand (0.55 IR 0.25/ 0.87).

Beim Vergleich der beiden Areale mittels Student- t- Test für verbundene Stichproben lässt sich keine statistisch signifikante Differenz feststellen ($p=0.08$).

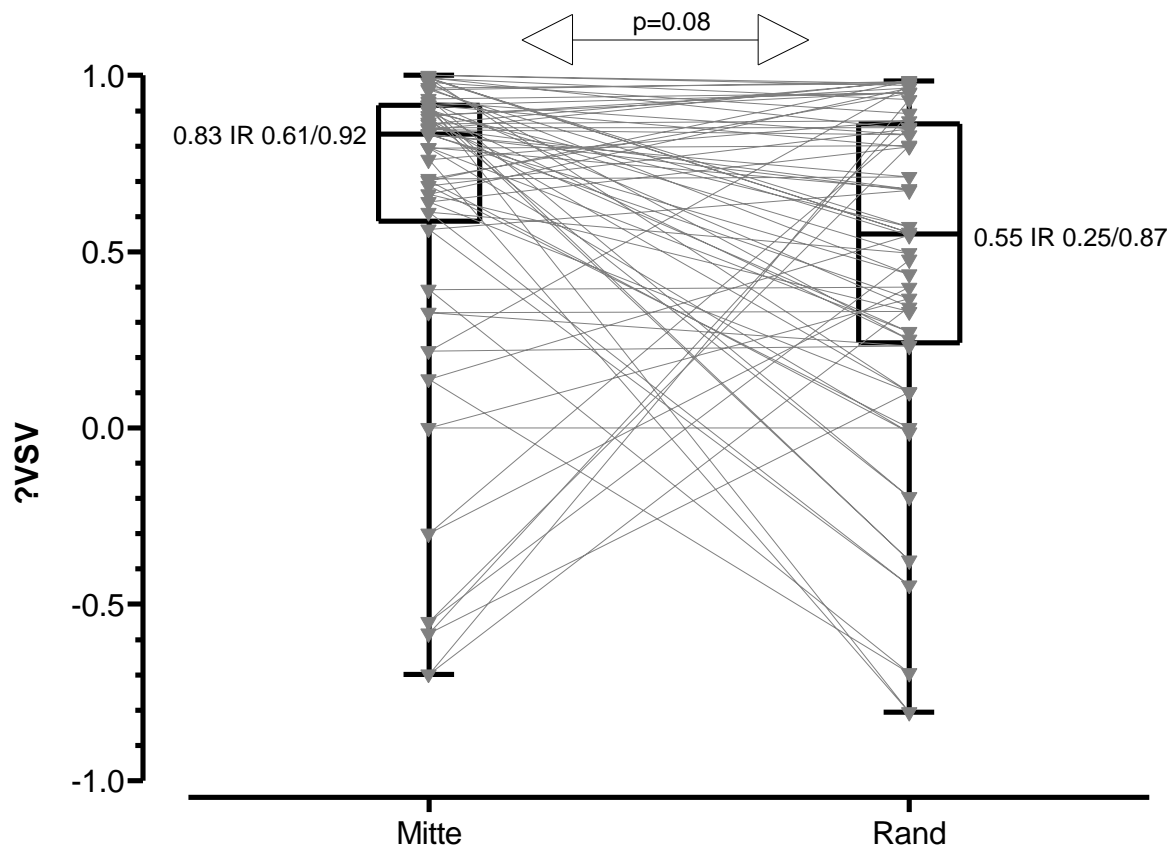


Abb. 33: Dargestellt sind die ΔVSV -Werte als Unterschied der in der Zeitreihe enthaltenen Vasomotion zwischen dem Bereich gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen gesunder Haut und Rand der psoriatischen Plaque bei 16.384 Einzeldaten.

Auch bei 16.384 Einzeldaten zeigt sich eine deutliche Veränderung der Vasomotion in beiden Arealen der psoriatischen Plaque (Mitte und Rand) im Vergleich zu klinisch gesunder Haut. Allerdings ist vor allem der Vergleich von klinisch gesunder Haut mit dem Rand der psoriatischen Plaque sowohl bei 2.048 Einzeldaten, als auch vor allem bei 4.096 Einzeldaten der LDF-Zeitreihe, deutlicher als bei 16.384 Einzeldaten. Zwischen den beiden Messpunkten innerhalb der Plaque zeigt sich, wie auch bei 2.048 und 4.096 Einzeldaten, kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.8 Gegenüberstellung des prozentualen Einflusses von Herzaktion, Atemaktivität und Thermoregulation im Rahmen der verschiedenen Skalierungsbereiche

Abbildung 34 zeigt eine Übersicht über die Skalierungsbereiche von Herzaktion, Atemaktivität und Thermoregulation. Aus dieser Gegenüberstellung der verschiedenen Skalierungsbereiche wird deutlich, dass der Einfluss der Herzaktion im Bereich von Mitte und Rand der psoriatischen Haut wesentlich prominenter ist, als im Bereich klinisch gesunder Haut. Für den prozentualen Einfluss von Atemaktivität und Thermoregulation zeigt sich dagegen ein Überwiegen des Einflusses in klinisch gesunder Haut gegenüber der Mitte und dem Rand von Psoriasis- befallener Haut.

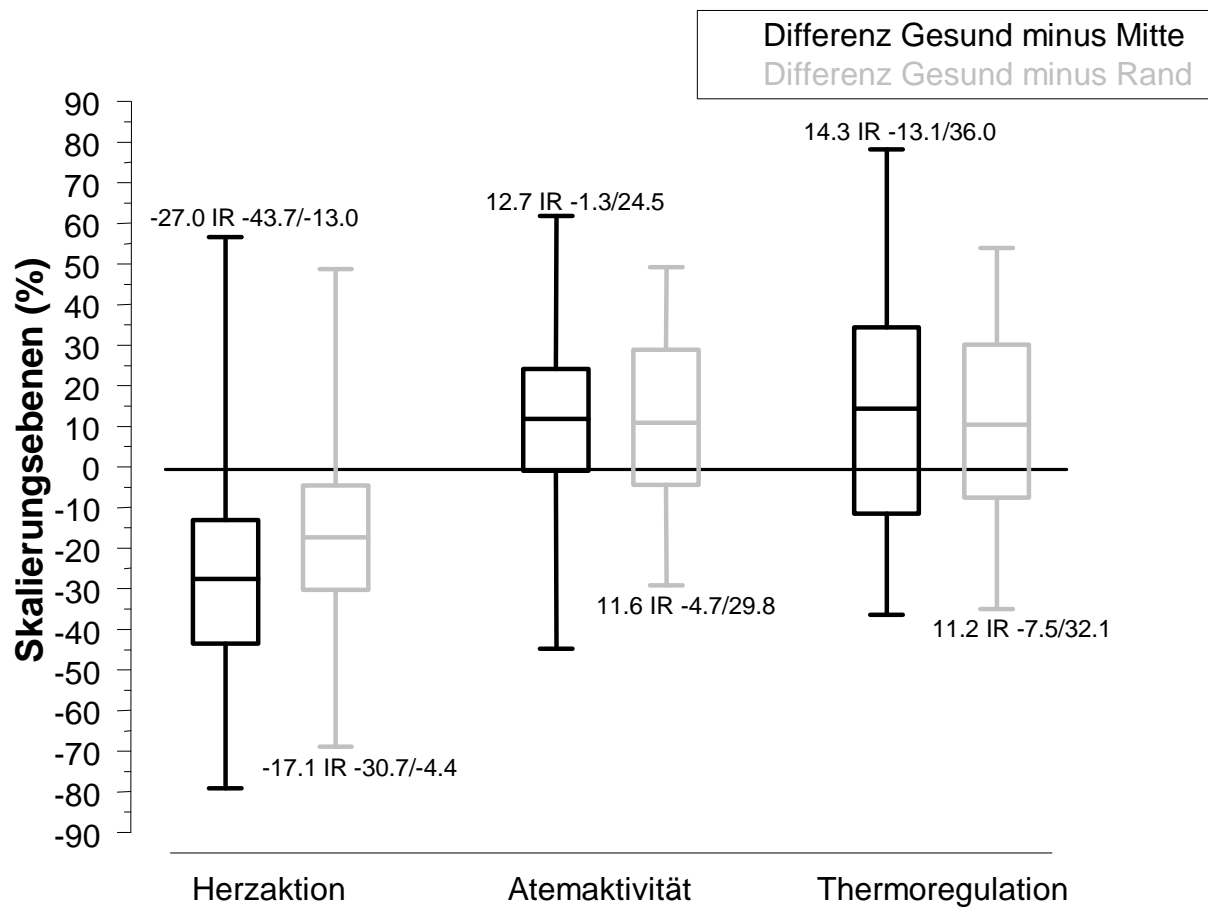


Abb. 34: Übersicht über die Skalierungsbereiche für Herzaktion, Atemaktivität und Thermoregulation jeweils als Differenz zwischen klinisch gesunder Haut und Mitte bzw. zwischen gesunder Haut und Rand der psoriatischen Plaque.

3.9 Entropie

In Abbildung 35 ist die mit Hilfe der Biorthogonalzerlegung ermittelte Entropie bei 4.096 Einzeldaten dargestellt. Dabei ist mit Hilfe des Student- t- Tests für gepaarte Stichproben zu beobachten, dass zwischen dem Areal klinisch gesunder Haut und der Mitte bzw. zwischen gesunder Haut und dem Rand der psoriatischen Plaque keine systematischen Unterschiede bestehen. So differiert die Entropie im Bereich

der Mitte der psoriatischen Plaque weder statistisch signifikant von der im Rand der Plaque ($p=0.63$) gemessenen, noch von der im Bereich klinisch gesunder Haut ($p=0.09$). Auch für den Vergleich zwischen Mitte der Plaque und klinisch gesunder Haut lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen ($p=0.15$).

Der Median im klinisch gesunden Hautareal beträgt 0.52 IR 0.34/ 0.71. In der Mitte der psoriatischen Plaque beträgt der Median 0.64 IR 0.48/ 0.74 und am Rand der Plaque 0.62 IR 0.46/ 0.72 und liegt somit in beiden gemessenen Arealen innerhalb der Plaque (Mitte und Rand) über dem Messwert im Bereich klinisch gesunder Haut.

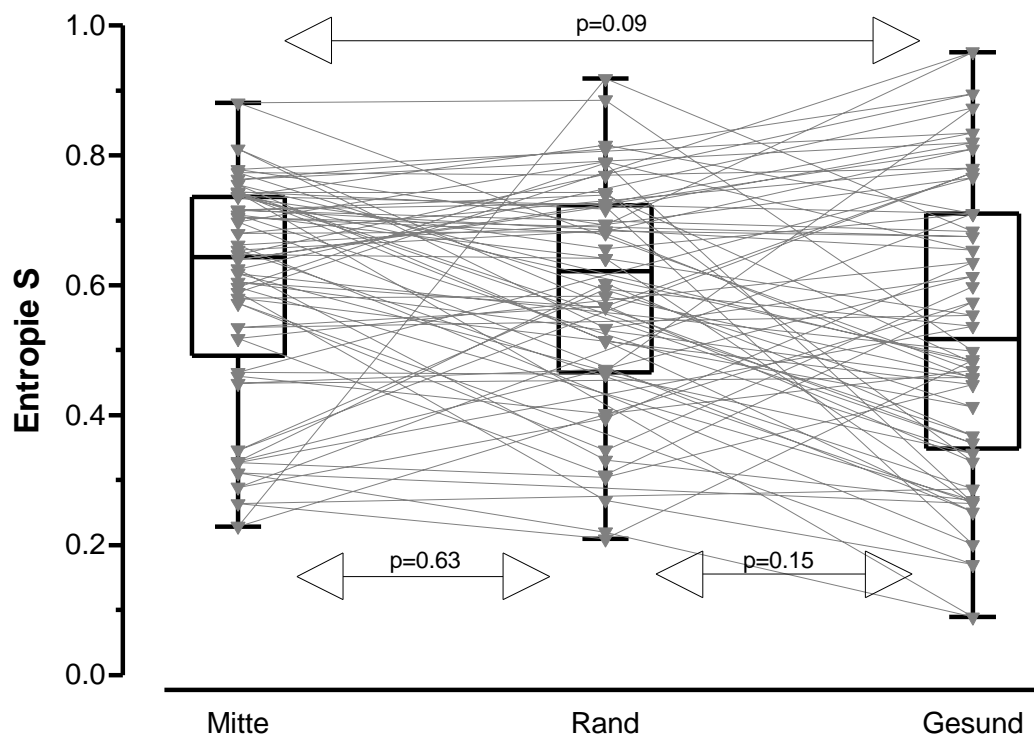


Abb. 35: Dargestellt ist die mit Hilfe der Biorthogonalzerlegung ermittelte Entropie im Bereich klinisch gesunder Haut und in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque.

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei insgesamt 40 Probanden, 13 Frauen und 27 Männer mit einem Durchschnittsalter von 49,1 Jahren, die zum Zeitpunkt der Untersuchung klinische Symptome einer sicher diagnostizierten Psoriasis vulgaris zeigten, wurde die Hautdurchblutung mittels Laser- Doppler- Flux (LDF) sowohl im Bereich klinisch gesunder Haut als auch in der Mitte und am Rand einer psoriatischen Plaque gemessen.

4.1 Lineare Analyse

In den gemessenen Zeitreihen zeigt sich ein deutliches Überwiegen des mittleren LDF- Signals in beiden Bereichen einer psoriatischen Plaque.

Unabhängig von der Dauer und damit der Datenmenge der LDF- Zeitreihe zeigt sich eine statistisch signifikante Steigerung des Mittelwerts in beiden Bereichen der psoriatischen Plaque im Vergleich zu klinisch gesunder Haut. Beim Vergleich von Mitte und Rand der psoriatischen Plaque zeigt sich ein signifikant höherer Messwert im Bereich der Mitte der Plaque in Relation zu ihrem Rand.

4.2 Nicht-lineare Analyse

4.2.1 Herzaktion

Der prozentuale Anteil der Herzaktion an der Vasomotion ist in der Mitte der psoriatischen Plaque am größten und liegt über dem Anteil in deren Rand. Im Randbereich der Plaque wiederum ist der Anteil der Herzaktion größer als im Bereich klinisch gesunder Haut. Die Ergebnisse für die drei Mess- Lokalisationen differieren dabei statistisch hoch signifikant voneinander.

4.2.2 Atemaktivität

Der prozentuale Anteil der Atemaktivität an der Vasomotion ist in der Mitte und am Rand der von der Psoriasis vulgaris betroffenen Haut statistisch signifikant geringer als im Bereich klinisch gesunder Haut. Der prozentuale Anteil der Atemaktivität an der Gesamtenergie liegt am Rand der psoriatischen Plaque sogar geringfügig über dem in der Mitte der Plaque. Allerdings lässt sich hierfür keine statistisch signifikante Differenz nachweisen.

4.2.3 Thermoregulation

Der prozentuale Anteil der Thermoregulation an der Vasomotion ist in der Mitte und am Rand der von der Psoriasis vulgaris betroffenen Haut statistisch signifikant geringer als im Bereich klinisch gesunder Haut. Der prozentuale Anteil der Thermoregulation an der Gesamtenergie liegt am Rand der psoriatischen Plaque über dem in der Mitte der Plaque. Allerdings lässt sich hierfür keine statistisch signifikante Differenz nachweisen.

4.2.4 Gesamtenergie (E_{tot})

Die innerhalb der LDF- Zeitreihen enthaltene Gesamtenergie (E_{tot}) ist unabhängig von der Länge der analysierten Zeitreihe in der Mitte der psoriatischen Plaque am größten. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Steigerung gegenüber der Gesamtenergie im gesunden Hautareal. Auch die im Bereich des Randes der psoriatischen Plaque enthaltene Gesamtenergie (E_{tot}) ist statistisch signifikant gegenüber der klinisch gesunden Haut erhöht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Mitte und dem Rand der psoriatischen Plaque lässt sich sowohl bei 2.048 als auch bei 4.096 Datenpunkten nachweisen.

4.2.5 Δ VSV

Nach Bildung der Differenz aus klinisch gesunder Haut und der Mitte (Δ VSV Mitte) und aus klinisch gesunder Haut und dem Rand der Plaque (Δ VSV Rand) hinsichtlich der darin enthaltenen Vasomotion zeigen sich für alle drei Datenlängen deutlich veränderte Flussmuster. Dabei weicht die Vasomotion in der Mitte der psoriatischen Plaque noch deutlicher von der Vasomotion im gesunden Hautareal ab, als der Rand der Plaque von der Vasomotion im gesunden Hautareal. Weder für 2.048 Einzeldaten, noch für 4.096 oder 16.384 Datenpunkte lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der in den verschiedenen Zeitreihen enthaltenen Vasomotion beim Vergleich von Δ VSV- Mitte mit Δ VSV- Rand nachweisen.

4.2.6 Biorthogonalzerlegung

Die mit Hilfe der Biorthogonalzerlegung bei 4.096 Einzeldatenpunkten ermittelte Entropie zeigt einen Median, der in der Mitte der Plaque über dem Median des Randes liegt. Der am Rand der psoriatischen Plaque gemessene Median wiederum liegt über dem im gesunden Hautareal ermittelten Median. Jedoch zeigt sich kein statistisch signifikant erhöhter Median in der Mitte oder am Rand der psoriatischen Plaque im Vergleich zur klinisch gesunden Haut.

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse der durchgeführten Studie an LDF- Zeitreihen

5.1.1 Mittlere Hautdurchblutung

Die Mittelwerte der LDF- Zeitreihen stellten sich sowohl am Rand als auch in der Mitte der psoriatischen Plaque im Vergleich zu Arealen gesunder Haut als stark erhöht dar.

Die erhöhten Mittelwerte der LDF- Zeitreihen beweisen eine signifikant gesteigerte kutane Blutperfusion im Bereich der psoriatischen Plaque. Der gemessene Mittelwert in der Mitte der psoriatischen Plaque lag für alle Längen der Datenreihe über dem am Rand der Plaque gemessenen Wert. Es wurde somit gezeigt, dass der Blutfluss in der Mitte der psoriatischen Plaque deutlich höher ist als der Blutfluss am Rand der Plaque. Diese starke Steigerung der kutanen Blutperfusion im Bereich psoriatischer Plaques wird dabei unter anderem durch die Veränderung bestehender Gefäße, durch die stattfindende Neoangiogenese und auch durch eine vielfach höhere Metabolisierungsrate bedingt.

Eine solche statistisch hoch signifikante Durchblutungssteigerung in Bereichen psoriatischer Plaques im Vergleich zu klinisch normaler Haut bei denselben Patienten konnte schon durch Klemp et al. [61] mit Hilfe der ¹³³Xe-Auswaschmethode und durch Khan et al. [60] anhand von LDF- Zeitreihen nachgewiesen werden. Khan et al. konnten dabei unter anderem beim Vergleich des mittels der LDF- Technik gemessenen kutanen Blutflusses in psoriatischen Plaques mit dem Blutfluss in klinisch gesunder Haut bei Patienten mit Psoriasis zeigen, dass die Perfusion innerhalb der Plaque fünffach höher war [60]. Auch die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine deutliche Steigerung der Perfusion in psoriatischen Plaques im Vergleich zu klinisch gesunder Haut, unabhängig von der Länge der LDF- Zeitreihe.

Hull konnte mit Hilfe der LDF- Technik einen gesteigerten Blutfluss in definierten Zonen nahe der psoriatischen Plaque messen [49]. In diesen Bereichen von etwa 5 mm direkt im Anschluss an die sich ausbreitende Plaque fanden De Angelis et al. mit Hilfe der Videokapillarmikroskopie eine statistisch signifikante Erhöhung an Kapillarschleifen pro Flächeneinheit im Vergleich zu Stellen innerhalb der psoriatischen Plaque. Sie konnten weiter nachweisen, dass die gefundenen Kapillarschleifen dabei parallel zur Hautoberfläche liegen und mit ihrer gestreckten Spitze in Richtung des Randes der psoriatischen Plaque zeigen. In gesund erscheinender Haut bei Patienten mit Psoriasis waren solchen Kapillaren nicht zu finden. Außerdem konnten die Kapillaren innerhalb der psoriatischen Plaque als gewunden und dilatiert, 'buschähnlich' erscheinend, nachgewiesen werden [24]. Aus diesem, durch Hull nachgewiesenen, deutlich gesteigerten Blutvolumen und der durch De Angelis et al. gezeigten Lage der Kapillaren ergab sich der Schluss, dass die psoriatische Plaque asymmetrisch von der Mitte heraus zum Rand hin wächst.

Da die von uns gemessenen Mittelwerte der LDF- Zeitreihen im Bereich der Mitte statistisch signifikant gegenüber dem Rand der Plaque erhöht waren, decken sich unsere Ergebnisse mit dieser Beobachtung. Dabei kann mit Hilfe der nicht-invasiven Messung mittels LDF keine Aussage darüber gemacht werden, ob die Erhöhung des Blutflusses eher auf eine Vasodilatation zurückgeführt werden muss, oder ob vor allem eine Neoangiogenese die Ursache darstellt.

Denn Bull et al. [21], die ebenso wie De Angelis et al. die Technik der Kapillarmikroskopie verwendeten, konnten innerhalb der Plaque (also auch an deren Rand) keine erhöhte Kapillardichte im Vergleich zu nicht betroffener Haut bei Patienten mit Psoriasis nachweisen. Sie schlossen daraus, dass der erhöhte Blutfluss Folge einer Erweiterung schon bestehender Gefäße sei und nicht auf eine Neoangiogenese zurückgeführt werden könne. Hull et al. konnten durch von ihnen durchgeführte Messungen mittels LDF- Technik in scharf definierten Bereichen um eine psoriatische Plaque zeigen, dass der Blutfluss höher ist als in normaler Haut. Mit Hilfe anschließender lichtmikroskopischer Untersuchungen

konnten sie weiter nachweisen, dass in diesen Zonen keine histologischen Veränderungen vorliegen [49]. Auch sie folgerten aus den gewonnenen Daten, dass der erhöhte kutane Blutfluss Folge einer Dilatation der bestehenden Blutgefäße sein müsse und nicht durch eine Neoangiogenese bedingt sein könne.

5.1.2 Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtvasomotion

Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden: In der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque konnte eine statistisch signifikante Steigerung des Einflusses der Herzaktion auf die Gesamtvasomotion gemessen werden. Dies spricht für eine Vasodilatation bestehender oder neu gebildeter Gefäße und der zuführenden Widerstandsgefäße.

Da der größte Teil des LDF- Signals aus subpapillären Widerstandsgefäßen unterhalb der Kapillarschleifen [11, 31] stammt und nur etwa 2- 10% des Signals vom kapillaren Blutfluss [43], können die Gefäßveränderungen bei der Psoriasis nicht nur auf die Kapillarschleifen begrenzt sein, sondern müssen auch die Widerstandsgefäße, die den subpapillären Plexus speisen, betreffen. Mit Hilfe der Videokapillarmikroskopie konnten De Angelis et al. den subpapillären Plexus in keiner der psoriatischen Plaques sehen und dadurch auch keine Veränderungen in diesen Strukturen der psoriatischen Plaque nachweisen [24]. Braverman et al. z.B. konnten zeigen, dass die postkapillären Venolen in psoriatischen Plaques und in einem geringeren Ausmaß auch in gesund erscheinender Haut von Psoriatikern ebenso wie die dermalen Kapillaren Endothel- Lücken aufweisen [17].

Die Ursache für den signifikanten Anstieg des Einflusses der Herzaktion auf die Gesamtvasomotion in den gemessenen LDF- Zeitreihen ist in einer maximalen Dilatation der zuführenden Widerstandsgefäße zu suchen. Dabei ist ein stark gesteigerter Anteil arterieller Pulsationen, bedingt durch die Herzaktion, ein typisches Kennzeichen für maximal dilatierte präkapilläre Sphinkter [8]. Auch Bull et al. [21] konnten anhand intravitaler Mikroskopien zeigen, dass es zur Dilatation

der bestehenden Gefäße kommt. Diese Dilatation ist die Ursache für die starke Erhöhung des Anteils der Herzaktion an der Gesamtvasomotion. In der Folge ist der Einfluss der Herzaktion, der sonst vor allem in den großen elastischen Gefäßen sichtbar ist, in den kleinen kutanen Gefäßen deutlich stärker. Daher kann in diesem Bereich auch ein deutlich grösserer Einfluss als normal gemessen werden. Auch auf Grund der oben beschriebenen Lage der Kapillarschleifen innerhalb der psoriatischen Plaque verwundert es nicht, dass der Einfluss der Herzaktion in der Mitte der Plaque statistisch signifikant sowohl gegenüber dem Rand als auch gegenüber der gesunden Haut erhöht gemessen wurde. Nimmt man den Anteil der Herzaktion an der Gesamtvasomotion der LDF- Zeitreihe als Indikator für die bestehende Dilatation der gemessenen Gefäße, so sind demnach die Gefäße in der Mitte der Plaque am stärksten dilatiert, gefolgt von den Kapillaren am Rand der Plaque. Die Dilatation der Gefäße im Rand der Plaque ist wiederum stärker als die Dilatation der Gefäße im Bereich klinisch gesunder Haut beim Psoriatiker. Folge davon ist auch, dass der Blutfluss parallel zur Dilatation der Gefäße in der Mitte der Plaque stärker ist als die kutane Blutperfusion am Rand der Plaque. Dadurch liegt der Blutfluss am Rand der Plaque wiederum über dem Blutfluss in einem Bereich klinisch gesunder Haut.

5.1.3 Einfluss der Atemaktivität auf die Gesamtvasomotion

Im Bereich von 0.6 bis 1.2 Hz, welcher hauptsächlich die Atemaktivität repräsentiert, zeigte sich, dass dessen Anteil an der Gesamtvasomotion sowohl in der Mitte als auch am Rand der psoriatischen Plaque statistisch signifikant geringer ist als in gesunder Haut. Ursache hierfür könnte die Zunahme des Blutflusses in den dermalen Kapillaren mit konsekutiver Zunahme des Druckgradienten zwischen dem prä- und postkapillären Gefässbett sein. Ursache für diesen Anstieg ist ebenso die maximale Dilatation der präkapillären Sphinktere. Die konsekutive Steigerung des Blutflusses bewirkt wiederum einen verminderten Drucksprung zwischen den kleinen Venolen, die in der Laser- Doppler- Flux-

Zeitreihe mit erfasst werden, und den großen Venen. In der Folge kommt es zu einer Abnahme des Einflusses der respiratorischen Druckschwankungen in den großen Venen auf das Kapillarbett [10]. Daraus ergibt sich, dass respiratorische Druckschwankungen wie sie durch die Thoraxbewegung bei Inspiration und Expiration als Zeichen der Atemaktivität entstehen, in der Mitte und am Rand der psoriatischen Plaque weniger deutlich sind als in klinisch gesunder Haut.

5.1.4 Einfluss der Thermoregulation auf die Gesamtvasomotion

Unsere Messergebnisse zeigen einen statistisch hoch signifikant geringeren Einfluss der Thermoregulation in der Mitte und am Rand der Plaque im Vergleich zu einem Bereich klinisch gesunder Haut bei den von uns untersuchten Patienten mit manifester Psoriasis.

Besonders der obere horizontale Gefäßplexus, bestehend aus afferenter Arteriole und postkapillärer Venole, wirkt als Thermoregulator. Da er 1.0 bis 1.5 mm unterhalb der Hautoberfläche liegt, wird er in der LDF- Zeitreihe mit erfasst. Die dermale Kapillarschleife entspringt aus einer terminalen Arteriole des horizontalen Gefäßplexus und besteht aus einem aufsteigenden Schenkel, einer intrapapillären Schlinge mit einer Haarnadelkurve und einem absteigenden Schenkel, der in der postkapillären Venole des horizontalen Gefäß- Schenkels mündet [19]. Bei Psoriatikern bestehen die dermalen Kapillarschleifen im Gebiet der psoriatischen Plaque aus venösen Kapillaren. Ursache hierfür ist eine Steigerung der Mitoserate, die z.B. durch die erhöhte Gewebekonzentration des multifunktionalen Zytokins VEGF/ VPF (vascular endothelial growth factor/ vascular proliferation factor) verursacht wird. Diese Steigerung der Mitoserate führt vor allem im postkapillären venösen Schenkel der Kapillarschleife zu einer Verlängerung. Ursache hierfür ist die Proliferation von Endothelzellen [25, 26, 29]. Die elongierten venösen Kapillaren sind gut erkennbar an ihrer mehrschichtigen, mauerartigen Basalmembran und ihrem gefensterten Endothel. In klinisch gesunder Haut von

Psoriatikern bestehen die dermalen Kapillarschleifen, wie auch beim gesunden Menschen, aus arteriellen Kapillaren [16, 18].

Arterielle Kapillaren sind von mehreren Lagen Perizyten umschlossen, die tight-junctions mit Endothelzellen durch Lücken in der Basalmembran bilden. Diese Perizyten unterscheiden sich zwar von glatten Muskelzellen dadurch, dass sie dünner sind, keine 'dense bodies' besitzen und weniger Myofilamente besitzen, sie enthalten aber kontraktile Proteine, die für eine zelluläre Kontraktion notwendig sind. Venöse Kapillaren dagegen besitzen lediglich eine extrem dünne Schicht an Perizyten [53]. Mit Hilfe der Perizyten kann der Grad der Dilatation und Kontraktion der dermalen arteriellen Kapillaren z.B. zur Thermoregulation gesteuert werden. Durch ihren signifikant geringeren Gehalt an Perizyten sind deshalb in venösen Anteilen des Kapillarbett thermoregulative Einflüsse wesentlich geringer als in arteriellen Anteilen. Aufgrund der Veränderung der dermalen Kapillarschleifen im Bereich psoriatischer Plaques kann somit erklärt werden, weshalb der Einfluss der Thermoregulation bei Patienten mit Psoriasis in der Mitte und am Rand der Plaque statistisch hoch signifikant geringer ist, als im Bereich klinisch gesunder Haut.

5.1.5 Entropie

Bei der mit Hilfe der Biorthogonalzerlegung ermittelten Entropie der LDF-Zeitreihen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den gewonnenen Werten. Allerdings zeigt sich eine geringere Entropie in Bereichen klinisch gesunder Haut im Vergleich zu Arealen innerhalb der psoriatischen Plaque. Es wurde bei keinem der von uns gezogenen Vergleiche das Signifikanzniveau ($p < 0.01$) erreicht.

Chaotische Systeme sind, ebenso wie nicht-lineare Systeme, äußerst anfällig für bestimmte Störfaktoren, die das fragile Gleichgewicht zwischen Ordnung und Unordnung zerstören können. Dass Veränderungen in der chaotischen Struktur eines biologischen Systems dessen Anpassungsfähigkeit verändern können, zeigten Sugihara et al. am Beispiel der chronischen Herzinsuffizienz und Schiff

während epileptischen Anfällen durch eine Abnahme des chaotischen Signals. Schon frühe Untersuchungen offenbarten eine widersprüchliche Rolle des Chaos in der Kardiologie durch das verwirrende Störgeräusch innerhalb des Systems [85, 89, 96]. Durch diese Untersuchungen konnte bewiesen werden, dass das Vorhandensein von Chaos offenbar für das Herz und das Gehirn von Vorteil sind und es zu Krankheitserscheinungen kommt, wenn es verloren geht. Deshalb wurden auch Versuche unternommen, den normalen Zustand des chaotischen Signals in Gehirn und Herz durch externe Manipulation wiederherzustellen, obwohl zu diesem Zeitpunkt die Ursache des Chaos- Verlustes noch nicht bekannt war [33, 89]. Allerdings ist der Körper auch in der Lage, auf Veränderungen der Umgebungsbedingungen zu reagieren, ohne dass es dadurch zu einer Störung der Regelmäßigkeit innerhalb der Abläufe kommen kann, was nicht zwangsläufig zu einer pathologischen Veränderung führen muss.

Mit Hilfe der Biorthogonalzerlegung ist es möglich, Aussagen über die Entropie (Ordnung) eines Systems zu treffen [13]. Dabei sind sowohl extreme Homogenität als auch Inhomogenität der Hautperfusion innerhalb eines Organismus Ausdruck eines pathologischen Geschehens. Mit Hilfe der fraktalen Dimensionierung im Rahmen der Analyse von Laser- Doppler- Flux- Zeitreihen bei Patienten mit systemischer Sklerodermie konnte gezeigt werden, dass diese Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen mehr Heterogenität aufwiesen [14, 39]. Auch bei Patienten mit bekanntem Raynaud- Phänomen beispielsweise, konnten die auflichtmikroskopisch nachgewiesenen Veränderungen belegt werden und verschiedene Flussmuster innerhalb des Kapillarbettes gezeigt werden (Megakapillaren, Rarifizierungen, glomeruläre Kapillarstrukturen). Zusätzlich konnte eine deutliche Steigerung der Freiheitsgrade nachgewiesen werden [39].

In den von uns untersuchten psoriatischen Plaques liegt die Entropie in der Mitte der Plaque über der Entropie am Rand der Plaque und diese wiederum über der Entropie im gesunden Hautareal.

Aufgrund der maximalen Dilatation der präkapillären Sphinktere und der konsekutiven chronischen Dilatation der Kapillarschleifen kommt es im Weiteren zu einer Homogenisierung des Blutflusses im kapillären Schenkel der Plaque und somit zur Zunahme der Entropie im psoriatischen Areal. Möglicherweise ist der Unterschied zwischen dem gesunden Hautareal und der Mitte bzw. dem Rand der psoriatischen Plaque hinsichtlich der enthaltenen Entropie so gering, weil die Mikrozirkulation bei Patienten mit Psoriasis, wie von Barton et al 1992 herausgefunden wurde [8], generell verändert ist. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass Barton et al auch Gefässveränderungen in klinisch gesunder Haut von Patienten mit Psoriasis feststellen konnten. Diese sind jedoch von wesentlich geringerem Ausmass als in Bereichen von psoriatischen Plaques. Daraus ist zu folgern, dass der Blutfluss auch in Arealen klinisch gesunder Haut bei Patienten mit Psoriasis hinsichtlich der Homogenität bzw. Inhomogenität so verändert ist, dass sich beim Vergleich mit der Mitte und dem Rand der psoriatischen Plaque kein wesentlicher Unterschied feststellen lässt und deshalb in unserer Studie das Signifikanzniveau verfehlt wurde. Jedoch konnten mit Hilfe der nicht-linearen Analyse deutliche Unterschiede für die Wavelets und δ VSV gezeigt werden.

5.1.6 Gesamtenergie (E_{tot}) und δ VSV

Die innerhalb der LDF- Zeitreihe enthaltene Gesamtenergie (E_{tot}) zeigte sich im Bereich der Mitte der Plaque statistisch signifikant gegenüber dem Rand der psoriatischen Plaque erhöht. Die enthaltene Gesamtenergie (E_{tot}) war am Rand der Plaque immer noch statistisch signifikant gegenüber dem Bereich klinisch gesunder Haut gesteigert. Die Ursache für diese stark gesteigerte Gesamtenergie der Vasomotion ist wohl in der stark gesteigerten Durchblutung der psoriatischen Areale zu suchen, die nicht zuletzt durch die Neoangiogenese und die starke Dilatation der Gefässe verursacht wird.

Bei Untersuchungen melanomverdächtiger Hautveränderungen konnte Δ VSV (Vasomotions- Skalierungs- Varianz- Kontrast) als diagnostischer Wert identifiziert werden. Bei unserer Untersuchung von Psoriatikern konnten wir ebenso starke Veränderungen von Δ VSV feststellen. So differiert die in der LDF- Zeitreihe enthaltene Vasomotion bei allen drei Datenlängen zwischen klinisch gesunder Haut und Mitte und Rand der psoriatischen Plaque. Beim Vergleich der Vasomotion zwischen den beiden Messpunkten innerhalb der Plaque findet sich bei keiner der drei Datenlängen ein statistisch signifikanter Unterschied.

Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass Δ VSV als Index für eine pathologische Neoangiogenese angesehen werden kann [38]. Die Kapillaren innerhalb und am Rand von malignen Hautläsionen zeigen, wie in mikrozirkulatorischen Studien nachgewiesen werden konnte, typische Veränderungen in ihrer Kapillarmorphologie. In der Mitte des Tumors imponiert eine unstrukturierte und inhomogene Anordnung der Gefäße mit Korkenzieher- ähnlicher Deformation der Kapillaren. Am Rand des Tumors dagegen zeigen sich büschelförmige, Glomerula- ähnliche Kapillaren mit Hypervaskularisation und einem Wachstum der Blutgefäße in Richtung des Tumors. Diese einwärts wachsenden Blutgefäße können dilatiert sein und in ihrem Durchmesser extrem stark variieren [51, 57]. Die von verschiedenen Autoren beschriebene, im Rahmen der Psoriasis- Genese stattfindende Neoangiogenese [35, 77] dagegen zeigt ein vollkommen anderes Bild der Blutgefäße. Die hierbei gefundenen Kapillarschleifen liegen parallel zur Hautoberfläche und zeigen mit ihrer gestreckten Spitze in Richtung des Randes der psoriatischen Plaque. Außerdem stellen sich die Kapillaren innerhalb der psoriatischen Plaque als gewunden und dilatiert, 'buschähnlich' erscheinend, dar [24].

Trotz dieser gänzlich unterschiedlichen Morphologie der neu gebildeten Gefäße bei Melanomen und der Psoriasis vulgaris verändert sich Δ VSV gleichsinnig. Bei beiden Krankheitsbildern differiert die Vasomotion so erheblich, dass sich die

Vasomotion aus einem Areal klinisch gesunder Haut kaum mehr mit der Vasomotion aus einem erkrankten Areal deckt.

Somit kann Δ VSV als Indikator für eine stattgefundene Neoangiogenese im untersuchten Areal angesehen werden.

In wieweit sich jedoch die benigne Neoangiogenese, wie hier am Beispiel der Psoriasis vulgaris gezeigt, von der malignen Neoangiogenese wie beim Melanom unterscheidet, bleibt weiter Gegenstand der Forschung.

5.2 Überblick über durchgeführte Untersuchungen zur Gefäßmorphologie der Psoriasis vulgaris

Dass sowohl die Morphologie als auch die Anzahl der Blutgefäße bei Patienten mit Psoriasis im Bereich einer Plaque verändert sind, ist mittlerweile von zahlreichen Autoren beschrieben worden [8, 15, 21, 24, 34, 71, 87, 102]. Ebenso konnte durch viele Studien eine signifikante Steigerung der kutanen Blutperfusion nachgewiesen werden [5, 27, 32, 45, 60, 61, 80, 91, 93].

Eine Quantifizierung des schon seit langem vermuteten erhöhten Blutflusses im Bereich psoriatischer Plaques wurde schon mit Hilfe zahlloser Methoden versucht. Schon früh durchgeführte aufwändige Studien, in denen die Hauttemperatur gemessen wurde, ergaben keine beweiskräftigen Ergebnisse bezüglich einer möglichen Erhöhung des Blutflusses innerhalb von Psoriasis- betroffener Haut. Auf einen erhöhten Blutfluss innerhalb einer Psoriasis- Plaque wiesen aber beispielsweise die Ergebnisse von Nyfors und Rothenborg hin, denen es gelang, eine erhöhte Hauttemperatur bei 13 von 14 Patienten im Vergleich zur kontralateralen, gesund erscheinenden Haut nachzuweisen [80].

Fotoelektrische puls- plethysmographische Messungen zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Huff und Taylor [48] und Huff [47] fanden Veränderungen in der Gestalt fotoelektrischer Puls- Plethysmogramme im Bereich der Finger von Patienten mit einer Psoriasis, die denen von Patienten mit Arteriosklerose oder Bluthochdruck ähnelten. Hedenstam, der dieselbe Technik verwendete, gelang es

dagegen nicht, Veränderungen bei Psoriasis- Patienten nachzuweisen. Er schloss daraus, dass die vorher berichteten pathologischen Veränderungen normale Altersphänomene gewesen seien, die auch bei gesunden Personen mit ansteigendem Alter zu beobachten sind [40].

Später dann fand Thune Hinweise auf maximal dilatierte Gefäße in psoriatischen Plaques durch piezoelektrische und fotoelektrische Plethysmographien [102].

Einzig Hermann und Kanof meinten den Beweis für einen verminderten kutanen Blutfluss innerhalb der psoriatischen Plaque gefunden zu haben. Sie zeigten, dass psoriatische Plaques nach intravenöser Injektion von Fluorocin nicht angefärbt wurden [42].

Mittels einer Methode, bei der radioaktive Stoffe ausgewaschen werden, fanden jedoch Ferguson und Epstein heraus, dass die Aufnahme von I^{131} in psoriatischen Plaques rund doppelt so hoch war wie in gesunder Haut [32]. Diese Zahlen wurden durch Aschheim und Farber, die dieselbe Methode verwendeten, bestätigt [5].

In weiteren Studien wurde eine signifikant erhöhte ^{99m}Tc - Pertechnetat- Aufnahme in Psoriasis- Plaques im Gegensatz zu nicht betroffener Haut gefunden. Dabei zeigte sich auch, dass sich die Aufnahme der Haut auf der nicht betroffenen Seite von Psoriasis- Patienten nicht von der Aufnahme von gesunden Probanden unterschied [27]. Jedoch sind weder ^{131}I noch ^{99m}Tc - Pertechnetat frei diffusionsfähig im Gewebe, wodurch die Bestimmung der Aufnahme dieser Isotope also nicht ausschließlich vom Blutfluss abhängig ist. Darüber hinaus wurden die Messungen sofort nach der Injektion durchgeführt, die an sich schon zu einer hyperämischen Phase von etwa 20 min. führt [45, 91]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren aus diesen Gründen nur mit Vorsicht zu interpretieren, obwohl auch sie Anhalt für einen erhöhten kutanen Blutfluss in psoriatischer Haut geben konnten.

Ein sicherer Nachweis für die Erhöhung des kutanen Blutflusses konnte erst mittels der ^{133}Xe - Auswaschmethode erbracht werden. ^{133}Xe als inertes Gas ist frei diffusibel im Gewebe und die Technik der lokalen ^{133}Xe - Auswaschung ist bislang,

eine korrekte Anwendung der Methode und Interpretation der Auswaschkurve vorausgesetzt, der Goldstandard zur quantitativen Messung der kutanen Durchblutung.

Mit Hilfe dieses Messverfahrens konnte zuverlässig gezeigt werden, dass der durchschnittliche Blutfluss in von Psoriasis befallenen Hautarealen signifikant höher war als in Kontrollen [61]. Auch nachfolgende Studien mit Hilfe der Laser Doppler Flux Methode konnten einen sechs- bis neunfachen Anstieg des kutanen Blutflusses in psoriatischen Plaques im Vergleich zu klinisch gesunder Haut nachweisen [60, 93].

In mikroskopischen Untersuchungen stellen sich die Blutgefäße im Psoriasisherd erweitert dar, die Kapillardurchlässigkeit ist erhöht, und das Endothel der efferenten Kapillaren und postkapillären Venolen zeigt Lücken, durch welche proteinreiches Exsudat (Exoseroze) sowie Entzündungszellen (Exozytose) in Dermis und Epidermis austreten [15].

Interessanterweise konnte in Studien gezeigt werden, dass die strukturellen Veränderungen und die Zunahme der dermalen Kapillarschlängelung schon sehr früh in der Ausbildung einer psoriatischen Plaque erfolgen, noch bevor die epidermale Hyperplasie histologisch oder klinisch erkennbar wird [84, 92, 100].

Viele histologische Studien zeigten abnormale Blutgefäße im Bereich der psoriatischen Plaques, was als Hinweis auf eine signifikante Veränderung in der Mikrozirkulation gewertet werden kann [87].

Sowohl in histologischen als auch in intravitalen kapillaroskopischen Studien stellen sich die Kapillaren dilatiert, geschlängelt und gewunden dar [21, 71]. Diese Veränderungen der dermalen Mikrovaskularisation sind wohlbekannte Phänomene der Psoriasis. Die starke Proliferation der Epidermis und die Verlängerung der Reteleisten gehen immer mit einer ausgeprägten Gefäßproliferation einher [34]. Möglicherweise sind noch zusätzlich die vorhandenen Gefäße chronisch dilatiert und schon allein dadurch in ihrer Struktur verändert [24].

Dass diese Gefäßveränderungen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris spielen, konnte auch dadurch gezeigt werden, dass es nach selektiver Zerstörung der strukturell veränderten Gefäße mit einem Gelblicht-Laser zu einem Verschwinden der Psoriasis-Plaques kam [106].

In Psoriasisplaques sind die Gewebekonzentrationen von Endothelial cell stimulating angiogenesis factor (ESAF) und Vascular endothelial growth factor stark erhöht. Serumkonzentrationen dieser Gefäßwachstumsfaktoren korrelieren dabei eng mit dem klinischen Schweregrad der Psoriasis.

Die neu gebildeten dermalen Blutgefäße exprimieren Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1, ELAM-1 und VCAM-1, die es den CD_4^+ T-Lymphozyten ermöglichen zu binden und dann leichter in das umliegende Gewebe auszutreten. Somit fördert die Neoangiogenese die Akkumulation von CD_4^+ T-Lymphozyten im psoriatischen Gewebe zusätzlich. Gleichzeitig zeichnen sich die neu gebildeten Gefäße durch eine starke Expression des Integrins für Neoangiogenese $\alpha_v\beta_3$ aus [77].

Bis heute ist unklar, wie es genau zu der stattfindenden Angiogenese kommt, da die infiltrierenden Th_1 -Lymphozyten IFN- γ und IP10 (interferon inducible protein 10) produzieren, die beide starke antiangiogene Effekte besitzen. Allerdings stimulieren Th_1 -Lymphozyten neben der Produktion von NO, welches vor allem im Bereich kleiner Gefäße eine Vasodilatation bewirkt, Keratinozyten zur Freisetzung weiterer Mediatoren, die dermale Endothelzellen aktivieren. Solche proangiogene Faktoren sind neben NO TGF- β , VEGF, IL8 und TNF selbst. Aber auch aktivierte Makrophagen und dermale Dendritische Zellen (DC) scheinen über die Sezernierung von TGF- β , TNF und IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), sowie Mastzellen durch IL8, VEGF, bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor), TGF- β und TNF die Angiogenese fördern zu können [34].

Es zeigte sich auch, dass die Veränderung der Gefäße nicht nur auf das Zentrum der psoriatischen Plaque begrenzt ist. So lassen sich auch an den Gefäßen im Randsaum einer Psoriasis- Plaque Veränderungen feststellen. Bei Messungen der Endothelvolumina differierten die Werte für das Endothelvolumen von Proben aus dem Zentrum der Plaque im Vergleich zu Proben aus dem Rand der Plaque nicht signifikant voneinander. Beim Vergleich der Gefäßvolumina zeigten sich identische Ergebnisse.

Dass die pathologische Veränderung der Mikrovaskularisation in der Haut von Psoriasis- Patienten aber nicht nur auf die Plaque und deren Randsaum beschränkt ist, zeigte sich durch hoch signifikante Unterschiede zwischen der Masse des Endothelvolumens in Proben von Psoriasis- Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es fanden sich ebenso signifikante Unterschiede für das Gefäßvolumen zwischen den gesunden Kontrollen und sowohl für betroffene Haut als auch nicht betroffene Haut von Patienten mit Psoriasis.

In Bezug auf das Endothelvolumen zeigten sich jedoch hoch signifikante Unterschiede zwischen Proben aus nicht betroffener Haut von Psoriasis- Patienten und betroffenen Hautarealen [8].

5.3 Laser Doppler Fluxmetrie (LDF)

Gebrauch von der Laser Doppler Fluxmetrie machte erstmalig 1972 Riva et al., um den Fluss in den kleinen Netzhautgefäßen von Tieren aufzuzeichnen. Zu dieser Zeit war ein hoher Laser Output- Strom von 10mW nötig, um ein messbares Signal zu erhalten. Aus diesem Grund verboten sich Versuche an der menschlichen Netzhaut.

Durch die Verbesserung des Systems und die Verfeinerung des Laserstroms gelang es Tanaka et al. 1974 die Blutflussgeschwindigkeit in menschlichen Netzhautgefäßen zu erfassen [99]. Laser Doppler Mikroskopsysteme wurden in einer Reihe von Studien eingesetzt, um Fließgeschwindigkeiten und Profile in kleinen Gefäßen von transparentem Gewebe, wie dem Mesenterium der Maus

oder den Backentaschen des Hamsters, zu untersuchen [12, 30]. Auch durch winzige intravasale Mess- Sonden wurde die Fließgeschwindigkeit von roten Blutzellen untersucht [58, 98]. Stern demonstrierte 1975 erstmals die Möglichkeit des Einsatzes der Laser Doppler Technik bei der Hautdurchblutung [95]. Er beobachtete eine Frequenzverbreiterung von aus der Haut reflektiertem monochromatischem Licht. Für seine Untersuchung verwendete Stern einen 15mW Helium- Neon- Laser, dessen Licht er auf die Hautoberfläche einstellte. Er analysierte den Frequenzgehalt der reflektierten Lichtstrahlen, nachdem er sie mit einem Photomultiplier aufgenommen hatte. Untersuchungsgegenstand war damals der Blutfluss in den Fingerspitzen in Abhängigkeit von einer Stauung durch eine Blutdruckmanschette, sowie unter Alkoholkonsum.

1977 wurde für den klinischen Gebrauch ein Instrument mit optischen Fasern und einer Photodiode in der Ermittlungseinheit präsentiert [46]. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche ausführliche und vergleichende theoretische Modelle für die Lichtstreuung im Gewebe von verschiedenen Autoren vorgestellt. Diese Modelle verhalfen dazu, mehr über den Streuungsprozess von Licht durch die roten Blutzellen im Gewebe zu erfahren. Hin zu den bis heute verwendeten Laser Doppler Geräten konnte die Methode durch das Doppelkanal- Detektor- System von Nilsson et al. 1980 verbessert werden [79].

Da sich der Laser Doppler Flux in beliebigen Hautregionen mit geringem Aufwand ableiten lässt, fand die Methode schnell Eingang in die klinische Medizin [1]. Die Anwendung erfolgt vor allem zur Diagnostik einer Mikroangiopathie, beispielsweise in Folge einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [54, 55, 70] oder einer chronischen Veneninsuffizienz [23, 56, 107]. Weitere Anwendungsbereiche sind die Kontrolle der Durchblutung von Hauttransplantaten [82].

Die Einfachheit der Messung ist jedoch umgekehrt proportional zum Schwierigkeitsgrad der Interpretation. Wegen großer Varianz lassen sich absolute Einzelmesswerte im zeitlichen Verlauf nicht vergleichen. Deshalb wurde in der

vorliegenden Arbeit der LDF- Wert der pathologisch veränderten Region auf den LDF- Wert eines gesunden Referenzareals normiert.

5.4 Nicht lineare Analyse von LDF- Zeitreihen

Zeitreihen geben die zeitliche Entwicklung einer physikalischen Größe eines Systems wieder. Dabei sind meist viele der registrierten Messgrößen auf das Engste miteinander verwoben und selbst Umgebungseinflüsse wirken merklich auf das Messergebnis mit ein. Dadurch werden die Inhalte der Zeitreihen sehr komplex und lineare Analysemethoden wie Fourier- Transformation oder Korrelationsfunktionen zeigen keine eindeutigen Ergebnisse mehr. Mittels nichtlinearer Analyse sind hier eindeutigere Ergebnisse zu erzielen [14].

Ursache dafür ist, dass Fourier- Transformationen lediglich den Frequenzinhalt wiedergeben, zeitliche Aspekte gehen völlig verloren. Dadurch erhält man unter Umständen für ganz unterschiedliche Zeitreihen nahezu identische Fourier- Spektren.

Morfill und Schmidt führten 1994 erfolgreich komplexe Analysen auf Basis von Elektrokardiogrammen durch und konnten diverse Krankheiten des Herzens deutlich früher als mit konventionellen Methoden diagnostizieren [72]. Zahlreiche andere Gruppen untersuchten Elektroenzephalogramme mit unterschiedlichem Erfolg [67]. Auch bei der Hautdurchblutung wurde durch viele verschiedene Arbeitsgruppen geforscht [39, 78, 95]. Ein zunehmendes Interesse besteht auch darin, die Wavelet- Transformation zur Analyse von biologischen Sequenzen und molekularen Strukturen anzuwenden. So wurden bei der Gensequenz- Analyse von verschiedenen Autoren gezeigt, dass Wavelet- Analysen hilfreich sein können, um Muster der DNS- Sequenz zu bestimmen [3, 4, 28].

So konnten Audit et al. zeigen, dass mittels Wavelet- Transformation messbare Unterschiede zwischen dem eukaryonten und dem eubakteriellen Genom, die eine Abhängigkeit von nukleosomalen Strukturen zeigen, ermittelbar sind [6, 7]. Auch in verschiedensten Bereichen der Proteinstruktur- Analyse fand die Wavelet-

Transformation Anwendung. Fortschritte wurden erzielt auf der Ebene der Primärstruktur der Proteine [73, 88], der Sekundärstruktur [66] sowie der Tertiärstruktur [44, 68, 69, 75].

Myasnikova et al. war es möglich auf dem Gebiet der Genexpression mit Hilfe der Wavelet- Analyse eine detaillierte Karte der exprimierten Gene unter Verwendung markierter Antikörper zu erstellen [76].

Auf dem Gebiet der Unterscheidung zwischen Melanomen und gutartigen Hautveränderungen, der Bestimmung arterieller Verschlusskrankheiten über die Entropie des dermalen Blutflusses sowie beim Raynaud-Syndrom forschten mittels Laser Doppler Flux- Technik und nicht- linearer Analyse unter anderem Bräuer et al und Häfner et al [14, 38].

Hierbei erfolgte eine weitere Charakterisierung der Messzeitreihen mittels Wavelet- Analyse, bei der sowohl die Zeit (x-Achse) als auch die Frequenz (y-Achse) aufgelöst wird. Man unterscheidet grundsätzlich zwei Arten von Wavelet- Transformationen, die diskrete Wavelet- Transformation (DWT) und die kontinuierliche Wavelet- Transformation (CWT). Bei der kontinuierlichen Wavelet- Transformation durchläuft der Skalierungsparameter dabei eine kontinuierliche Zahlenmenge, wodurch sich ein qualitativer Einblick in die Zeitreihe ergibt. Die Darstellung enthält jedoch sehr viel Redundanz. Die diskrete Wavelet- Transformation hingegen stellt eine biorthogonale Entwicklung dar. Sie enthält keine Redundanz und ist umkehrbar, d.h. aus den Wavelet- Koeffizienten lässt sich die Zeitreihe rekonstruieren.

6 Schlussfolgerung

Wir konnten an Hand der vorliegenden Studie nachweisen, dass die dermale Vasomotion in der Mitte und am Rand psoriatischer Plaques signifikant gegenüber Bereichen klinisch gesunder Haut verändert ist. Diese Veränderung der Mikrozirkulation zeigt sich zum einen durch eine hoch signifikante Zunahme der Absolutdurchblutung der Plaque im Vergleich zu normaler Haut. Zum anderen zeigen sich aber auch signifikante Veränderungen innerhalb der Flussmuster, die vor allem ein Hinweis sind für die Dilatation der Gefäße des oberen horizontalen Gefäßplexus durch maximale Dilatation der afferenten Widerstandsgefäße. Auf Grund dieser Ergebnisse überrascht es wenig, dass die innerhalb der Zeitreihen enthaltene Energie in der am stärksten durchbluteten Region der Plaque (Mitte) signifikant sowohl gegenüber dem Rand als auch den Bereichen klinisch gesunder Haut gesteigert ist.

Der größte Teil des gewonnenen LDF- Signals stammt aus subpapillären Widerstandsgefäßen unterhalb der Kapillarschleifen und nur der kleinste Teil vom kapillären Blutfluss. Daher können mit der verwendeten Methode weniger Aussagen darüber gemacht werden, ob diese Zunahme des kutanen Blutflusses eher auf die chronische Dilatation bestehender Gefäße zurückgeführt werden muss, oder vor allem durch die auf Grund freigesetzter Mediatoren gesteigerte Neoangiogenese bedingt ist.

Vor allem aber scheint mit dem Parameter γ VSV ein spezifischer Indikator für stattgehabte Neoangiogenese und damit einhergehender Veränderung der Vasomotion im Vergleich zu klinisch gesunder Haut, gefunden worden zu sein. Diese Vermutung muss jedoch durch prospektive Studien während der Abheilung von psoriatischen Plaques weiter untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Aberer E, Neumann R, Stanek G (1985). Is localized scleroderma a *Borrelia* infection? **Lancet**; 2:278.
- 2 Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamaki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, Horsmanheimo M (1999). Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. **Br J Dermatol**; 140:624-633.
- 3 Arneodo A, d'Aubenton-Carafa Y, Bacry E, Graves PV, Muzy JF, Thermes C (1996). Wavelet based fractal analyses of DNA sequences. **Physica D**; 1328:1-30.
- 4 Arneodo A, d'Aubenton-Carafa Y, Audit B, Bacry E, Muzy JF, Thermes C (1998). What can we learn with wavelets about DNA-sequences. **Physica A**; 249:439-448.
- 5 Aschheim E, Farber EM (1966). Blood-tissue exchange in psoriatic skin. **Acta Derm Venereol**; 46:310-313.
- 6 Audit B, Thermes C, Vaillant C, d'Aubenton-Carafa Y, Muzy JF, Arneodo A (2001). Long-range correlations in genomic DNA: a signature of the nucleosomal structure. **Phys Rev Lett**; 86:2471-2474.
- 7 Audit B, Vaillant C, Arneodo A, d'Aubenton-Carafa Y, Thermes C (2002). Long-range correlations between DNA bending sites: relation to the structure and dynamics of nucleosomes. **J Mol Biol**; 316:903-918.
- 8 Barton SP, Abdullah MS, Marks R (1992). Quantification of microvascular changes in the skin in patients with psoriasis. **Br J Dermatol**; 126:569-574.
- 9 Biedermann T, Kneilling M, Mailhammer R, Maier K, Sander CA, Kollias G, Kunkel SL, Hultner L, Rocken M (2000). Mast cells control neutrophil recruitment during T cell-mediated delayed-type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. **J Exp Med**; 192:1441-1452.
- 10 Bollinger A, Hoffmann U, Franzeck UK (1991). Evaluation of flux motion in man by the laser Doppler technique. **Blood Vessels**; 28 Suppl 1:21-26.
- 11 Bongard O, Fagrell B (1990). Variations in laser Doppler flux and flow motion patterns in the dorsal skin of the human foot. **Microvasc Res**; 39:212-222.
- 12 Born GV, Melling A, Whitelaw JH (1978). Laser Doppler microscope for blood velocity measurements. **Biorheology**; 15:163-172.

- 13 Bräuer K (2002). Chaos, Attraktoren und Fraktale - mathematische und physikalische Grundlagen nichtlinearer Phänomene mit Anwendungen in Physik, Biologie und Medizin. **Logos Verlag, Berlin**.
- 14 Bräuer K, Hahn M (1999). Nonlinear analysis of blood flux in human vessels. **Phys Med Biol**; 44:1719-1733.
- 15 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1997). Dermatologie und Venerologie. **Springer Verlag**; 4. Aufl 14:541-547.
- 16 Braverman IM (1972). Electron microscopic studies of the microcirculation in psoriasis. **J Invest Dermatol**; 59:91-98.
- 17 Braverman IM, Keh-Yen A (1986). Three-dimensional reconstruction of endothelial cell gaps in psoriatic vessels and their morphologic identity with gaps produced by the intradermal injection of histamine. **J Invest Dermatol**; 86:577-581.
- 18 Braverman IM, Yen A (1977). Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis. **J Invest Dermatol**; 68:53-60.
- 19 Braverman IM, Yen A (1977). Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of the dermal papillae. **J Invest Dermatol**; 68:44-52.
- 20 Braverman I (2000). The Cutaneous Microcirculation. **J Invest Dermatol Symp Proc**; 5:3-9.
- 21 Bull RH, Bates DO, Mortimer PS (1992). Intravital video-capillaroscopy for the study of the microcirculation in psoriasis. **Br J Dermatol**; 126:436-445.
- 22 Coffey DS (1998). Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. **Nat Med**; 4:882-885.
- 23 Creutzig A, Caspary L, Alexander K (1987). Transkutane Sauerstoffmessung und Laser-Doppler-Flowmetrie bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit, chronisch venöser Insuffizienz sowie einer Kombination beider Krankheiten. **Vasa**; 20:314-316.
- 24 De Angelis R, Bugatti L, Del Medico P, Nicolini M, Filosa G (2002). Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque. **Dermatology**; 204:236-239.
- 25 Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, Berse B, Dvorak HF (1994). Overexpression of vascular permeability factor/vascular

- endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. **J Exp Med**; 180:1141-1146.
- 26 Detmar M, Yeo KT, Nagy JA, Van de WL, Brown LF, Berse B, Elicker BM, Ledbetter S, Dvorak HF (1995). Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. **J Invest Dermatol**; 105:44-50.
- 27 DiLorenzo PA, Brown DW, Walker SH, Dern PL, Goltz RW (1971). Technetium-99m pertechnetate disappearance studies in normal and psoriatic skin. **J Invest Dermatol**; 56:39-43.
- 28 Dodin G, Vandergheynst P, Levoir P, Cordier C, Marcourt L (2000). Fourier and wavelet transform analyses, a tool for visualising regular patterns in DNA sequences. **J Theor Biol**; 206:323-326.
- 29 Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM (1995). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. **Am J Pathol**; 146:1029-1039.
- 30 Einav S, Berman HJ, Fuhro RL, DiGiovanni PR, Fridman JD, Fine S (1975). Measurement of blood flow in vivo by Laser Doppler Anemometry through a microscope. **Biorheology**; 12:203-205.
- 31 Fagrell B (1995). Advances in microcirculation network evaluation: an update. **Int J Microcirc Clin Exp**; 15 Suppl 1:34-40.
- 32 Ferguson EH, Epstein WL (1961). Clearance of I 131 injected intralesionally in patients with psoriasis. **J Invest Dermatol**; 37:441-445.
- 33 Garfinkel A, Spano ML, Ditto WL, Weiss JN (1992). Controlling cardiac chaos. **Science**; 257:1230-1235.
- 34 Ghoreschi K, Röcken M (2003). Immunpathogenese der Psoriasis. **JDDG**; 1:524-532.
- 35 Gottlieb AB, Lebwohl M, Shirin S, Sherr A, Gilleaudeau P, Singer G, Solodkina G, Grossman R, Gisoldi E, Phillips S, Neisler HM, Krueger JG (2000). Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: results of a pilot, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. **J Am Acad Dermatol**; 43:595-604.
- 36 Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG (1995). Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin

- (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. **Nat Med**; 1:442-447.
- 37 Häfner HM, Brauer K (2003). Gibt es eine diabetische Mikroangiopathie der Haut? **JDDG**; 1:Suppl.1:S5.
- 38 Häfner HM, Bräuer K, Eichner M, Steins A, Möhrle M, Blum A, Jünger M (2005). Wavelet analysis of cutaneous blood flow in melanocytic skin lesions. **J Vasc Res**; 42:38-46.
- 39 Hahn M, Hahn C, Brauer K, Junger M (1998). Skin thermoregulation during local cooling in healthy volunteers and patients with systemic sclerosis--synchronous assessment of capillary red blood cell velocity, laser Doppler flux and skin temperature. **Vasa**; 27:3-9.
- 40 Hedenstam CG (1959). Digital plethysmography in psoriasis. **Acta Derm Venereol**; 50:41-46.
- 41 Hemminger S (2005). Neue Analysestrategien für die Quantifizierung der Mikrozirkulation bei melanozytären Pigmentmalen zur Differenzierung der Dignität mittels Laser Doppler Fluxmetrie (LDF). **Medizinische Dissertation**, Eberhard Karls Universität Tübingen.
- 42 Hermann F, Kanof NB (1947). The fluorecein pattern of dermatoses. **J Invest Dermatol**; 8:421-432.
- 43 Hern S, Stanton AW, Mellor R, Levick JR, Mortimer PS (1999). Control of cutaneous blood vessels in psoriatic plaques. **J Invest Dermatol**; 113:127-132.
- 44 Hirakawa H, Muta S, Kuhara S (1999). The hydrophobic cores of proteins predicted by wavelet analysis. **Bioinformatics**; 15:141-148.
- 45 Holloway GAJ (1980). Cutaneous blood flow responses to injection trauma measured by laser Doppler velocimetry. **J Invest Dermatol**; 74:1-4.
- 46 Holloway GAJ, Watkins DW (1977). Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. **J Invest Dermatol**; 69:306-309.
- 47 Huff SE (1955). Observations on peripheral circulation in various dermatoses. **AMA Arch Derm**; 71:575-578.
- 48 Huff SE, Taylor HL (1953). Observations on peripheral circulation in psoriasis. **AMA Arch Derm Syphilol**; 68:385-388.

-
- 49 Hull SM, Goodfield M, Wood EJ, Cunliffe WJ (1989). Active and inactive edges of psoriatic plaques: identification by tracing and investigation by laser-Doppler flowmetry and immunocytochemical techniques. **J Invest Dermatol**; 92:782-785.
- 50 Humeau A, Saumet JL, L'Huillier JP (2000). Use of wavelets to accurately determine parameters of laser Doppler reactive hyperemia. **Microvasc Res**; 60:141-148.
- 51 Ilmonen S, Kariniemi AL, Vlaykova T, Muhonen T, Pyrhonen S, Asko SS (1999). prognostic value of tumor vascularity in primary melanoma. **Melanoma Res**; 9:273-278.
- 52 Jiang WY, Chattedee AD, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Farber EM (2001). Mast cell density and IL-8 expression in nonlesional and lesional psoriatic skin. **Int J Dermatol**; 40:699-703.
- 53 Joyce NC, Haire MF, Palade GE (1985). Contractile proteins in pericytes. II. Immunocytochemical evidence for the presence of two isomyosins in graded concentrations. **J Cell Biol**; 100:1387-1395.
- 54 Jünger M, Fagrell B (1990). Periphere Ischämie makro- und mikrovaskuläre Aspekte. **Phlebol Proktol**; 19:248-253.
- 55 Jünger M, Klyst T, Hahn M, Schiek A (1993). Mikroangiopathie der Haut bei chronischer Ischämie. **Phlebologie**; 22:86-90.
- 56 Jünger M, Rahmel B, Rassner G (1988). Laser-Doppler-Flux in venous ulcers. **Int J Microcirc Clin Exp**; 7:88.
- 57 Jünger M, Steins A, Schlagenhauß B, Rassner G (1999). Microcirculation of cutaneous melanoma. **Hautarzt**; 50:848-852.
- 58 Kajiya F, Hoki N, Tomonaga G, Nishihara H (1981). A Laser-Doppler-Velocimeter using an optical fiber and its application to local velocity measurement in the coronary artery. **Experientia**; 37:1171-1173.
- 59 Kauffman SA (1993). The Origin of Order Self- Organization and Selection in Evolution. **Oxford University Press**.
- 60 Khan A, Schall LM, Tur E, Maibach HI, Guy RH (1987). Blood flow in psoriatic skin lesions: the effect of treatment. **Br J Dermatol**; 117:193-201.
- 61 Klemp P, Staberg B (1983). Cutaneous blood flow in psoriasis. **J Invest Dermatol**; 81:503-506.

-
- 62 Klyszcz T, Hahn M, Junger M, Rassner G (1996). A new apparatus for non-invasive positioning of laser Doppler flux (LDF) probes in skin areas where local attachment is impossible. **Biomed Tech (Berl)**; 41:14-17.
- 63 Kvernmo HD, Stefanovska A, Bracic M, Kirkeboen KA, Kvernebo K (1998). Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise. **Microvasc Res**; 56:173-182.
- 64 Kvernmo HD, Stefanovska A, Kirkeboen KA, Osterud B, Kvernebo K (1998). Enhanced endothelium-dependent vasodilatation in human skin vasculature induced by physical conditioning. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**; 79:30-36.
- 65 Langton CG, Taylor C, Fanner D, Rassmussen S (1992). Institute Studies in the Sciences of Complexity. **S Artificial Life**; 10.
- 66 Lio P, Vannucci M (2000). Wavelet change-point prediction of transmembrane proteins. **Bioinformatics**; 16:376-382.
- 67 Lutzenberger W (1997). EEG alpha dynamics as viewed from EEG dimension dynamics. **Int J Psychophysiol**; 26:273-283.
- 68 Mandell AJ, Owens MJ, Selz KA, Morgan WN, Shlesinger MF, Nemeroff CB (1998). Mode matches in hydrophobic free energy eigenfunctions predict peptide-protein interactions. **Biopolymers**; 46:89-101.
- 69 Mandell AJ, Selz KA, Shlesinger MF (1997). Wavelet transformation of protein hydrophobicity sequences suggests their memberships of structural families. **Physica A**; 244:254-262.
- 70 Moneta GL, Schneider E, Jager K, Brulisauer M, Thuring-Vollenweider U, Bollinger A (1988). Laser Doppler flux and vasomotion in patients before and after transluminal angioplasty for limb salvage. **Vasa**; 17:26-31.
- 71 Mordovtsev VN, Albanova VI (1989). Morphology of skin microvasculature in psoriasis. **Am J Dermatopathol**; 11:33-42.
- 72 Morfill GE, Schmidt G (1994). Komplexitätsanalyse in der Kardiologie. **Phys Bl**; 50:156-160.
- 73 Morozov P, Sitnikova T, Churchill G, Ayala FJ, Rzhetsky A (2000). A new method for characterizing replacement rate variation in molecular sequences. Application of the Fourier and wavelet models to Drosophila and mammalian proteins. **Genetics**; 154:381-395.

-
- 74 Mueller W, Herrmann B (1979). Cyclosporin A for psoriasis. **N Engl J Med**; 301:555.
- 75 Murray KB, Gorse D, Thornton JM (2002). Wavelet transforms for the characterization and detection of repeating motifs. **J Mol Biol**; 316:341-363.
- 76 Myasnikova E, Samsonova A, Kozlov K, Samsonova M, Reinitz J (2001). Registration of the expression patterns of Drosophila segmentation genes by two independent methods. **Bioinformatics**; 17:3-12.
- 77 Nickoloff BJ (2000). Characterization of lymphocyte-dependent angiogenesis using a SCID mouse: human skin model of psoriasis. **J Invest Dermatol Symp Proc**; 5:67-73.
- 78 Nilsson GE, Tenland T, Oberg PA (1980). Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. **IEEE Trans Biomed Eng**; 27:597-604.
- 79 Nilsson GE, Tenland T, Obert PA (1980). A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy. **IEEE Trans Biomed Eng**; 27:12-19.
- 80 Nyfors A, Rothenborg HW (1970). Cutaneous blood flow in psoriasis measured by 133-Xenon clearance. **J Invest Dermatol**; 54:381-385.
- 81 Oberg PA (1990). Laser-Doppler flowmetry. **Crit Rev Biomed Eng**; 18:125-163.
- 82 Orfanos CE, Garbe C (2002). Therapie der Hautkrankheiten. **Springer Verlag**; 2. Aufl, 314-359, 724-735.
- 83 Ortonne JP (1999). Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. **Br J Dermatol**; 140 Suppl 54:1-7.
- 84 Pinkus H, Mehregan AH (1966). The primary histologic lesion of seborrheic dermatitis and psoriasis. **J Invest Dermatol**; 46:109-116.
- 85 Poon CS, Merrill CK (1997). Decrease of cardiac chaos in congestive heart failure. **Nature**; 389:492-495.
- 86 Rieber J (2003). Hämodynamische Parameter bei der initialen Atherogenese in- vivo beim cholesteringefütterten Kaninchen. **Medizinische Dissertation**, Eberhard- Karls- Universität Tübingen.
- 87 Ryan TJ (1980). Microcirculation in psoriasis: blood vessels, lymphatics and tissue fluid. **Pharmacol Ther**; 10:27-64.

-
- 88 Rzhetsky A, Morozov P (2001). Markov chain Monte Carlo computation of confidence intervals for substitution-rate variation in proteins. **Pac Symp Biocomput**; 203-214.
 - 89 Schiff SJ, Jerger K, Duong DH, Chang T, Spano ML, Ditto WL (1994). Controlling chaos in the brain. **Nature**; 370:615-620.
 - 90 Schroder JM, Christophers E (1986). Identification of C5ades arg and an anionic neutrophil-activating peptide (ANAP) in psoriatic scales. **J Invest Dermatol**; 87:53-58.
 - 91 Sejrsen P (1971). Measurement of cutaneous blood flow by freely diffusible radioactive isotopes. Methodological studies on the washout of krypton-85 and xenon-133 from the cutaneous tissue in man. **Dan Med Bull**; 18:Suppl 3:9-38.
 - 92 Speight EL, Essex TJ, Farr PM (1993). The study of plaques of psoriasis using a scanning laser-Doppler velocimeter. **Br J Dermatol**; 128:519-524.
 - 93 Staberg B, Klemp P (1984). Skin blood flow in psoriasis during Goeckerman or beech tar therapy. **Acta Derm Venereol**; 64:331-364.
 - 94 Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD (1999). Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. **IEEE Trans Biomed Eng**; 46:1230-1239.
 - 95 Stern MD (1975). In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. **Nature**; 254:56-58.
 - 96 Sugihara G, Allan W, Sobel D, Allan KD (1996). Nonlinear control of heart rate variability in human infants. **Proc Natl Acad Sci USA**; 93:2608-2613.
 - 97 Szabowski A, Maas-Szabowski N, Andrecht S, Kolbus A, Schorpp-Kistner M, Fusenig NE, Angel P (2000). c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. **Cell**; 103:745-755.
 - 98 Tanaka T, Benedek GB (1975). Observation of protein diffusivity in intact human and bovine lenses with application to cataract. **Invest Ophthalmol**; 14:449-456.
 - 99 Tanaka T, Riva C, Ben-Sira B (1974). Blood velocity measurements in human retinal vessels. **Science**; 186:830-831.
 - 100 Telner P, Fekete Z (1961). The capillary responses in psoriatic skin. **J Invest Dermatol**; 36:225-230.

-
- 101 Tenland T, Salerud EG, Nilsson GE, Oberg PA (1983). Spatial and temporal variations in human skin blood flow. **Int J Microcirc Clin Exp**; 2:81-90.
- 102 Thune P (1970). Plethysmographic recordings of skin pulses. **Acta Derm Venereol**; 50:263-269.
- 103 Weinshenker BG, Bass BH, Ebers GC, Rice GP (1989). Remission of psoriatic lesions with muromonab-CD3 (orthoclone OKT3) treatment. **J Am Acad Dermatol**; 20:1132-1133.
- 104 Wheeler PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe, JS (1987). Grundlagen der Histopathologie. **Enke Verlag**; 188.
- 105 www.m-ww.de (2004). **Internet Communication**.
- 106 Zelickson BD, Mehregan DA, Wendelschfer-Crabb G, Ruppman D, Cook A, O'Connell P, Kennedy WR (1996). Clinical and histologic evaluation of psoriatic plaques treated with a flashlamp pulsed dye laser. **J Am Acad Dermatol**; 35:64-68.
- 107 Zimmer JG, Curtis RW, Grubby NC, Demis DJ (1963). Television cinephotomicrography in the study of the human cutaneous microcirculation. **Angiology**; 14:404-408.

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Röcken für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Frau PD Dr. A. Strölin möchte ich ganz herzlich danken für die stets hilfsbereite und freundliche Betreuung.

Herrn Dr. H.M. Häfner gilt mein Dank für die Betreuung des Dissertationsvorhabens, für die Durchführungsanleitung zur selbständigen wissenschaftlichen Arbeit und für zahlreiche wertvolle Hinweise. Ohne seine stets engagierte und tatkräftige Unterstützung wäre die Konzeption und Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein herzliches Dankeschön gilt allen Mitarbeitern des Mikrozirkulationslabors für die Hilfe bei der praktischen Durchführung; insbesondere Frau A. Einspanier.

Ebenfalls ein herzliches Dankeschön gilt Frau Dr. F. Benedix und Herrn F. Eberhard aus der Abteilung für Phototherapie, die mich sehr tatkräftig bei der Rekrutierung der Patienten unterstützten.

Herzlichen Dank will ich auch Herrn PD Dr. K. Bräuer sagen, dessen Arbeit auf dem Gebiet der nicht-linearen Analyse physiologischer Daten die Grundlage für diese Arbeit bildet.

Herrn PD Dr. Martin Eichner möchte ich für die Bemühungen bei der statistischen Auswertung danken.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner lieben Frau Tanja, meinen Schwiegereltern und Eltern und allen Freunden - insbesondere Dir, lieber Götz Rudi Eugen- und Bekannten, die mich und mein Studium allzeit unterstützten.

Lebenslauf

Name: Rüdiger Stefan Albrecht

Geburtsdatum: 02. Januar 1977

Geburtsort: Schorndorf

Eltern: Lore Albrecht, geb. Barth, Hausfrau
Dr. med. Jens Wilhelm Karl Albrecht, Arzt

Geschwister: 4 Brüder

Familienstand: seit Juni 2003 verheiratet mit Dipl. Ing. (FH) Tanja Albrecht,
geb. Grupp, Tragwerksplanerin.

Nationalität: Deutsch

1983 – 1987 Grundschule; Oberberken

1987 – 1993 Gottlieb- Daimler- Realschule; Schorndorf

1993 – 1996 Kaufmännische Schule – Wirtschaftsgymnasium Göppingen
Schulabschluss: fachgebundene Hochschulreife in
wirtschaftswissenschaftlicher Richtung im Juli 1996

1996 – 1997 Leberteilresektion rechts nach follikulär- nodulärer Hyperplasie
und anschließende Rekonvaleszenz

1997 – 1998 Vorbereitung auf die Ergänzungsprüfung im Fach Latein vor
dem Oberschulamt Stuttgart zur Erlangung der allgemeinen
Hochschulreife als Voraussetzung zum Studium der
Humanmedizin
Schulabschluss: allgemeine Hochschulreife im November 1998

1999 – 2000 verschiedene Praktika

Studium

SS 2000	Studienbeginn Humanmedizin Eberhard- Karls- Universität Tübingen
03/ 2002	ärztliche Vorprüfung
03/ 2003	erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/ 2005	zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/ 2006	dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen

07/ 02 – 08/ 02	Chirurgie, Kreiskrankenhaus Reutlingen
07/ 03 – 08/ 03	Chirurgie, Kreiskrankenhaus Schorndorf
08/ 03 – 09/ 03	chirurgische Ambulanz, Kreiskrankenhaus Schorndorf
03/ 04 – 04/ 04	Dermatologie, Universitäts- Hautklinik Tübingen
08/04	Radiologie, Kreiskrankenhaus Schorndorf