

Funktionsuntersuchungen der Mikrozirkulation mit Hilfe der Laser-Doppler-Flow-Spektrometrie (O2S)

Functional investigations of the microcirculation using laser Doppler flow spectrometry (O2S)

Schedler, O.

Abstrakt

Keywords

Einleitung

Zur lokalen Funktionsüberprüfung der Mikroperfusion hat sich die Okklusions- oder Ischämiemethode mit der Bestimmung der Durchblutung mit einer reaktiver Hyperämie als wertvoll erwiesen, da diese Reaktion unabhängig von neuronalen Mechanismen funktioniert. Mit einer reaktiven postischämischen oder postokklusiven Hyperämie wird der Blutfluss und damit die Sauerstoffversorgung angepasst, was durch lokale Anhäufung humoraler Faktoren (Metaboliten) zu einer Perfusionssteigerung führt. Normalerweise steigt die Perfusion nach einer kurzen Okklusions- oder Ischämiezeit, durch eine myogene Reaktion der Gefäßwand, auf einen vorübergehenden höheren Ausgangswert, um nach einigen Minuten das vorbestehende Niveau wieder zu erreichen. Bei längerdauernder Ischämie aktiviert der Abfall des Sauerstoffpartialdrucks diese Reaktion und es dominiert die Bildung von Stickstoffmonoxid.

Lokale oder globale Steigerungen der metabolischen Aktivität bedingen eine reaktive Beeinflussung des kapillären Blutflusses. Dabei ist die zelluläre Sauerstoffmetabolisierungsrate ein wichtiger Indikator für die Integrität des betreffenden Gewebes. Basierend auf dem Fick'schen Prinzip kann der globale Sauerstoffmetabolismus mithilfe der arteriovenösen Sauerstoffsättigung ($AvDO_2$) und des Blutflusses, nach einer grundsätzlichen Gleichung berechnet werden [Valadka, A.B., Y. Furuya, R. Hlatky, and C.S. Robertson, Global and regional techniques for monitoring cerebral oxidative metabolism after severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, 2000. 9(5): e3. DOI: 10.3171/foc.2000.9.5.3.].

$$RMO_2 = SBF \cdot AvDO_2$$

Sauerstoffmetabolismus (RMO_2), spezifischer Blutfluss (SBF) und arteriovenöse Druckdifferenz ($AvDO_2$)

Die myogene und neuronale Übertragung zwischen den betreffenden Zellen erfordert einen hohen Bedarf des Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP), der durch oxidative Glykolyse erzeugt wird [Howarth, C., P. Gleeson, and D. Attwell, Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012. 32(7): p. 1222-32. Doi: 10.1038/jcbfm.2012.35.].

Im Ruhezustand oder Normalzustand benötigt das Gewebe zur Umwandlung eines Moleküls Glukose sechs Moleküle Sauerstoff, was somit einem Sauerstoff-Glukose-Index von sechs entspricht [Leithner, C. and G. Royle, The oxygen paradox of neurovascular coupling. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014. 34(1): p. 19-29. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.181].

Aus der Unfähigkeit von Zellen und Gewebe, die relevanten Mengen an Glukose und Sauerstoff zu speichern, leitet sich die Notwendigkeit einer konstanten Zufuhr von Glukose und Sauerstoff ab. Aufgrund des spezifischen Verbrauchs an Sauerstoff und dessen niedriger Löslichkeit im Blut wird Sauerstoff an das Transportprotein Hämoglobin gebunden. Auf diese Weise kann der Sauerstoffanteil des arteriellen Bluts um den Faktor 10 und damit auf das physiologische Niveau gesteigert werden [Leithner, C. and G. Rojl, The oxygen paradox of neurovascular coupling. J Cereb Blood Flow Metab, 2014. 34(1): p. 19-29. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.181].

Ein Sauerstoff-Glukose-Index, wobei die Menge an Sauerstoff den Anteil der gelösten Glukose im Blut maximale um den Faktor 1,5 übersteigt, bedarf es einer organspezifischen Sauerstoffextraktionsfraktion [Leithner, C. and G. Rojl, The oxygen paradox of neurovascular coupling. J Cereb Blood Flow Metab, 2014. 34(1): p. 19-29. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.181].

Die Reperfusion ist die Voraussetzung für die Erholung und den Funktionserhalt des Gewebes nach der Okklusion. Nach längeren Ischämiephasen kann das sog. "No-Reflow-Phänomen" im Kapillargebiet auftreten [Sielenkämper A, et al.: Der Patient im Schock - Pathophysiologie, Ursachen und therapeutische Grundsätze. Hessisches Ärzteblatt 9/ 2001. Seite 424-433.].

Das Phänomen wird durch die Adhäsion von Leukozyten und der extravaskulären Kompression der Kapillaren durch eine Endothelschwellung oder eine direkte Obstruktion bei erhöhter Blutviskosität bzw. aktivierter Gerinnung verursacht und beschreibt, dass Kapillaren, die vor der Ischämie durchblutet waren nach der Reperfusion nicht erneut perfundiert werden [Sielenkämper A, et al.: Der Patient im Schock - Pathophysiologie, Ursachen und therapeutische Grundsätze. Hessisches Ärzteblatt 9/ 2001. Seite 424-433, [Thiel M, et al.: Pathophysiologie des Schocks. Notfall + Rettungsmedizin 2006/9. Seite 509-515. © Springer Medizin Verlag 2006 Thiel M, et al.: Pathophysiologie des Schocks. Notfall + Rettungsmedizin 2006/9. Seite 509-515. © Springer Medizin Verlag 2006]. [Flores J, DiBona DR, Beck CH, Leaf A: The Role of Cell Swelling in Ischemic Renal Damage and the Protective Effect of Hypertonic Solute. The Journal of Clinical Investigation Vol. 51, 1972, Seite: 118-126].

Davon zu unterscheiden ist das "Reflow-Paradox". Dabei kommt es zu einer sekundären Störung der Gewebeperfusion, die erst nach einer schon stattgehabten Reperfusionsphase auftritt [Benz S, Wiessner R, et al: Microcirculatory events in ischemia/reperfusion of the pancreas defined by continuous tissue oximetry. Transpl Int (2002) 15: 173-179].

Verantwortlich für das "Reflow-Paradox" ist die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, Sauerstoffradikalen und Stickstoffmonoxid, die von Leukozyten und insbesondere von Makrophagen sezerniert werden [Thiel M, et al.: Pathophysiologie des Schocks. Notfall + Rettungsmedizin 2006/9. Seite 509-515. © Springer Medizin Verlag 2006].

Nach Leukozytenmigration und Einwandern in das Parenchym der betroffenen Organe kommt es zu Gewebeschädigung durch die Freisetzung zytotoxischer Produkte. [Thiel M, et al.: Pathophysiologie des Schocks. Notfall + Rettungsmedizin 2006/9. Seite 509-515. © Springer Medizin Verlag 2006].

Bei einer Reperfusion nach Ischämie kommt es in der ersten Phase der Reperfusion zur abnormen Gefäßpermeabilität und maximalen Vasodilatation der kleinen Gefäße. Das spiegelt die maximale endotheliale Integrität wieder. Da dieser Vorgang nicht vom vegetativen Nervensystem beeinflusst wird ist dieser Provokationstest besser geeignet, um die Mikroperfusion zu quantifizieren.

Darüber hinaus ist das IRS-Reflow Paradox durch reaktive Sauerstoffmetabolite induziert und es kommt sekundär zu einer Akkumulation und Adhärenz von Leukozyten, welche eine erhöhte Kapillarpermeabilität bedingt [Menger MD, Pelikan S, et al: Microvascular ischemia-reperfusion injury

in striated muscle: significance of "reflow paradox". AM J Physiol. 1992 Dec; 263 (6Pt2): H1901-6]
[Benz S, Wiessner R, et al: Microcirculatory events in ischemia/reperfusion of the pancreas defined by continuous tissue oximetry. Transpl Int (2002) 15: 173-179].

Dabei hat die Dauer der Ischämie Einfluss auf die entstehende reaktive Hyperämie. Bei einer Ischämiezeit von einigen Minuten steigt die Qualität der Messergebnisse signifikant an [Tee GB, R.A., Halim AS, et al., Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. J Pharmacol Toxicol Methods, 2004. 73(8).]

Bei der Okklusion von Gewebe kommt es während einer Messung der Mikrozirkulation reproduzierbar zu einer signifikanten Abnahme der relativen Sauerstoffsättigung (rSO₂), zu einer Steigerung des relativen Hämoglobinwertes (rHb), zu einer Abnahme des relativen Blutflusses (rFlow) und einem gleichbleibendem Blutflußgeschwindigkeitswertes (rVelocity). Die Lösung der Okklusion bewirkte bis auf eine anhaltende rSO₂-Erniedrigung gegenteilige Effekte.

Durch die Änderungen der Körperposition kommt es zu einem Anstieg des kapillarvenösen Blutflusses, einer Erniedrigung des rSO₂-Werts sowie einer Erniedrigung des rHb-Werts. Die Blutflussgeschwindigkeit blieb gleich. Bei entgegengesetzter gravitationsabhängiger Lagerung (Trendelenburg Lagerung) kommt es zu einer Steigerung des rHb-Werts und einer Abnahme des Blutflusses. In der Korrelationsanalyse mit den vasogenen und metabolischen Effekten zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Flow-Wert und pCO₂, sowie zwischen rHb-Wert und HCO₃.

Die starke Korrelation von rSpO₂ auf den Sauerstoffmetabolismus (RMO₂) sowie zwischen rHb und der Gewebssauerstoffextraktion (FTOE) bestätigen die Zusammenhänge von kapillärer Perfusion und zellulärem Metabolismus. [Schedler, O., R. Enk, S. Wunderlich, E. von Rottkay. Determination of norm values of microcirculatory parameter.]

Einfluss der Ischämiezeit

Die Ausprägung von Reflow-Phänomenen hängt organspezifisch von der Zeit der Ischämie ab, welche sich als Korrelation von Organdurchblutung und zellulärem Metabolismus zeigt.

In Abbildung 1 wird der Zusammenhang der Organperfusion und Sauerstoffmetabolismus dargestellt.

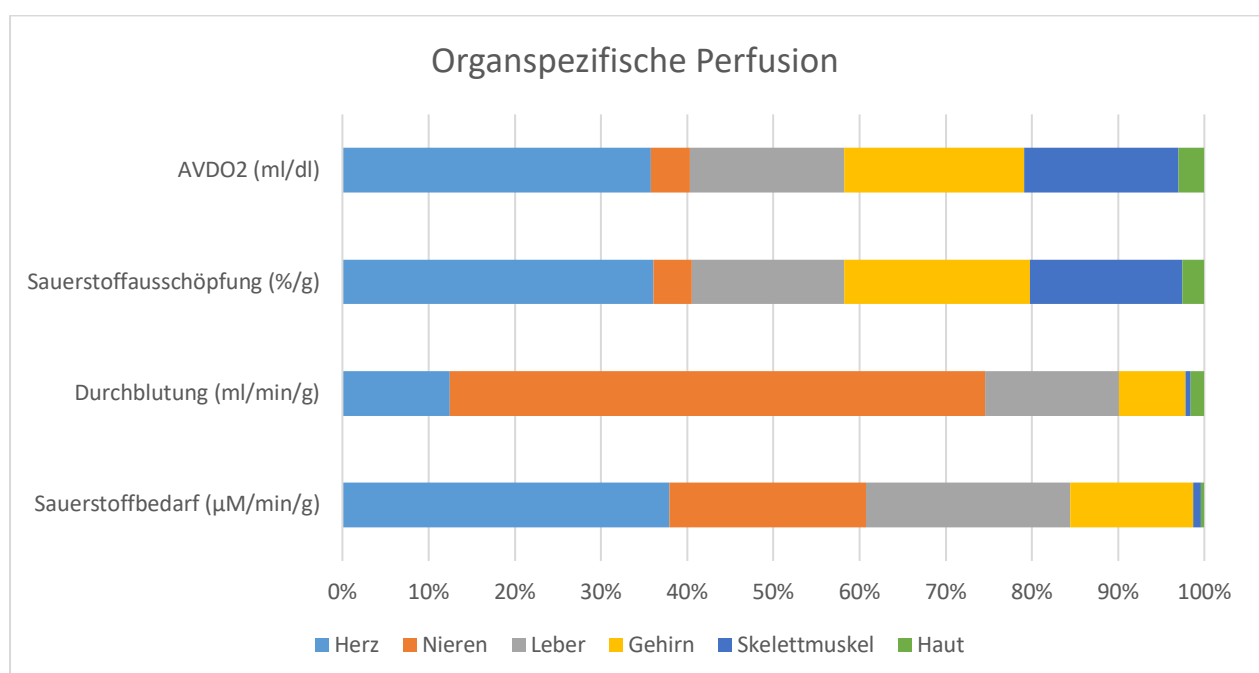


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Sauerstoffgehalt und Sauerstoffausschöpfung und Organperfusion

Daher ist die organ- und gewebespezifische Differenzierung der Betrachtung wesentlich und wird durch spezielle Regelphänomene der Durchblutung der Organe beeinflusst. So können kurze Ischämiezeiten oder prolongierte Kompensationsmöglichkeiten durch hypoxischen oder ischämische Konditionierung geringere Ausprägungen der Reperfusion zeigen. Dieser Zusammenhang wird in den Messergebnissen der Tabelle 1 dargestellt. Während es in den beobachteten renalen Gewebemessungen zu keiner wahrnehmbaren Beeinflussung der Mikrozirkulation während und nach der Ischämie mit Reperfusion kommt, unterscheiden sich die Ergebnisse der Mundschleimhautmessungen zu den Messzeitpunkten.

Tabelle 1: Organspezifische Reaktionen der Mikrozirkulation vor Ischämie und Reperfusion

	Vor Ischämie	Reperfusion	Postoperativ
RR _{Systol} in mmHg	104±20	102±15	110±17*
RR _{MAD} in mmHg	75±12	75±12	80±11*
RR _{Diastol} in mmHg	62±11,5	61±10	64±8
Herzfrequenz pro in min	58±11	59±12	59±12
S _a O ₂ in %	98±0,8	99±0,8	98±0,7
F _i O ₂ in %	51±8	51±8	52±8
etCO ₂ in kPa	5±0,5	5±0,4	5±0,6
rSO ₂ in %	75±10	72±12	74±11
rHb in AU	70±14	70±16	74±13
rFlow in AU	195±113	186±96	219±124
rVelocity in AU	23±7	22±6*	23±5
mSO ₂ in %	73±13	73±13	73±14
mHb in AU	52±15*	48±13*	47±15*
mFlow in AU	57±47*	62±48*	59±58*
mVelocity in AU	16±5*	16±6*	16±6*

Wenngleich die Mundschleimhaut keine Ischämie erfährt und auch kein Reperusionsphänomen aufzeigen dürfte, reduzieren sich die Werte der relativen Hämoglobinemenge zur Ausgangsmessung, was auf eine reduzierte Sauerstoffextraktion hinweist. Da der relative Blutfluss (*mFlow*) nur einen geringeren Einfluss auf den Zellmetabolismus hat, zeigen die Daten, dass es sich bei der Ischämie und der Reperfusion, um globale Regelkreisläufe handelt [Sakr Y, Gath V, Oishi J, Klinzing S, Simon TP, Reinhart K, Marx G: Characterization of buccal microvascular response in patients with septic shock. European Journal of Anaesthesiology 2010, Vol 27 No 4, 388-394].

Eine renale Ischämiezeit bis zu 20 Minuten zeigt in den Messergebnissen der Mikrozirkulation gegenüber einer Perfusion ohne Ischämie reduzierte rSO₂ Werte. In einer längeren Ischämiezeit von über 20 Minuten zeigt sich, gegenüber der Perfusion bis zu 20 Minuten, ein höherer rSpO₂ Wert, welcher als Ergebnis einer reaktiven Hyperämie zu deuten ist und für eine bessere Organfunktion spricht [Borofsky MS, Gill IS, et al: Near-infrared fluorescence imaging to facilitate superselective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. BJU Int. 2013 Apr; 111(4): 604-10, Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, et al: Assessing the Impact of Ischemia Time During Partial Nephrectomy. European Urology 56(2009) 625-635. © 2009 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V.]. George AK, Herati AS, et al: Perioperative outcomes of off-clamp vs complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int. 2013 Apr; 111(4PtB): E235-41].

Martin, K: Klinische Untersuchung zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an der transplantierten Niere. Dissertation aus der Universität Rostock. 2010 [George AK, Herati AS, et al:

Perioperative outcomes of off-clamp vs complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int. 2013 Apr; 111(4PtB): E235-41].

Reperfusion und Mikrozirkulation

Die durch die Ischämie induzierten myogen und neuronalen Regelphänomene zeigen durch die Aktivierung der intravasalen Gerinnung, Leukozytenimmigration, Ödemschwellung und oxydativen Stressfaktoren sowie zytotoxische und proinflammatorische Mediatoren eine Beeinflussung der Mikrozirkulation. Betrachte man die Zeit nach Reperfusion zeigen die Werte der Gewebeoxygenierung die in Tabelle 2 aufgezeigten Veränderungen.

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Parameter 5 Minuten und 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion

	5 Minuten	30 Minuten
rSpO ₂ [%]	72 ± 12	73 ± 11
rHb [AU]	70 ± 16	75 ± 13
rFlow [AU]	186 ± 96	214 ± 125*
rVelocity [AU]	22 ± 6	23 ± 5

Dieser signifikante Anstieg des mikrozirkulatorischen Blutflusses (rFlow), 30 Minuten nach Reperfusionsbeginn, ist Ausdruck einer reaktiven Hyperämie im Rahmen der Reperfusion bei vorangegangener Ischämiephase. [Martin, K: Klinische Untersuchung zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an der transplantierten Niere. Dissertation aus der Anästhesiologie und Urologie der Universität Rostock. 2010]. Vergleichbare Aussagen können in der Beobachtung angiologischer Interventionsmessung bei Patienten mit Gefäßverengungen gemacht werden, welche ischämisch konditioniert sind. Unabhängig der verwendeten Intervention zur Gefäßerweiterung steigt die relative Sauerstoffsättigung und der Blutfluss an, was als reaktive Hyperämie mit Zunahme der Gewebismetabolismus bei prolongierter Ischämie zu interpretieren ist.

Material und Methoden:

Wir untersuchten 9 gesunde freiwillige Probanden und 13 Patienten nach ACVB Operation mit dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Für die untersuchten Patienten lag ein Einverständnis sowie ein positives Votum der Ethikkommission vor. Die deskriptiven Angaben der Probanden- und Patientengruppe wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 2: Deskriptive Angaben der untersuchten Probanden und Patienten

Für die Untersuchungen wurde das Gerät O2S der Firma LEA Medizintechnik, Gießen mit einer xyz Sonden verwendet. Mittels der Technik wurde eine Laser-Doppler-Flowmetrie sowie eine Weißlicht-Gewebespektrometrie in xyz µm und xyz mm durchgeführt. Für die Vergleichsmessung wurde an 9 gesunde freiwillige Probanden ohne relevante Vorerkrankungen, ohne Nikotin- oder Medikamentengebrauch Referenzmessungen durchgeführt.

Für den Okklusionsversuch wählten wir den rechten Arm. Mittels einer Blutdruckmanschette wurden ein Okklusionsdruck von 25 mmHg über dem systolischen Blutdruckwert erzeugt, um eine Ischämie zu simulieren. Gleichzeitig wurde mittels pulsoxymetrischer Plethysmographie das Erreichen einer Ischämie am SpO₂ Wert nachvollzogen. Die Okklusion wurde für 2 Minuten aufrechterhalten. Die Ableitung der Mikrozirkulationswerte erfolgte unter Ausschluss direkter Lichteinwirkungen in beiden Gruppen. Der Messort für die Mikrozirkulation befand sich am Unterarm (Siehe Skizze).

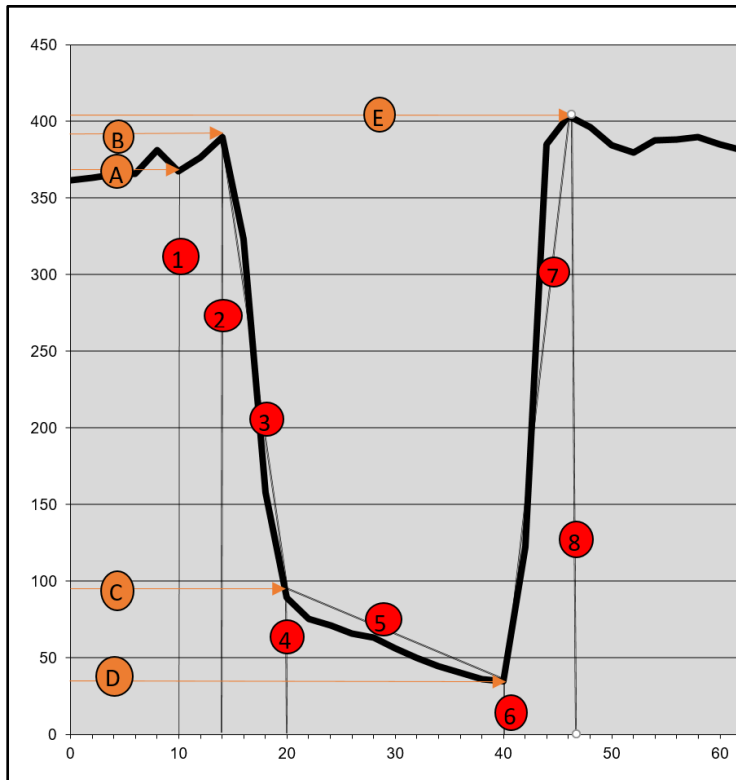


Abbildung 2: Schematische Darstellung der bestimmten Parameter

Anhand der in Abbildung 4 dargestellten Messstrecken und Messwerte wurden die Daten in der Flowkurve vermessen, um Aussagen zur eingetretenen Okklusion mit Ischämie und reaktiver Hyperämie treffen zu können. Die Erläuterung für die Messpunkte zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Messdaten der Okklusionsmessung

	Einheit
Ausgangswert (gemittelt) – (A)	AU
Zeit der Okklusion – (1-2)	t_O in sec
Mittelwert für diese Okklusionszeit (A-B)	MW_O in sec
Wert nach Okklusion – (B)	W in AU
Zeit bis vollständiger Okklusion – (2)	t_{OW}
Höchstwert bei Ischämie – [c]	HI in AU
Zeit bis Höchstwert erreicht – (4)	t_{HI} in sec
Tiefstwert bei Okklusion – (D)	TI in AU
Zeit bis Tiefstwert erreicht (6)	t_{TI} in sec
Höchstwert bei Hyperämie – (E)	HH in AU
Zeit bis HH der Hyperämie – (8)	t_{HH} in sec
Anstieg am Anfang der Ischämie - (3)	mAI in AU
Anstieg bei Ischämie – (5)	ml in AU
Anstieg am Ende der Ischämie –(7)	mEI in AU

Ergebnisse:

Die Ergebnisse werden anhand der relativen Blutflusskurve, der relativen Blutflussgeschwindigkeit, der relativen Hämoglobinmenge sowie der relativen Sauerstoffsättigung dargestellt. Die Referenzkurven und Reaktionen der Probanden geben für uns den Normalwert an.

Relativer Blutfluss (rFlow)

Anhand der Blutfluss lässt sich der Verlauf der Okklusion darstellen (*rFlow*). Die Verlaufskurven der induzierten zeigt die Abbildung 2. Zwischen den oberflächigen und tiefen Messungen gibt es physiologische Verteilungen. So ist der relative Blutfluss in einer Gewebetiefe von 20 mm grundsätzlich höher als der oberflächige Messwert der Haut, sofern keine hyperämischen Maßnahmen der Haut durchgeführt wurden. Durch mechanische Okklusion kann die oberflächige Mikroperfusion mehr beeinflusst werden als die Okklusion der muskulären Gewebeschichten des Unterarms. Daher ergibt sich eine Blutflussumverteilung im kapillären Stromgebiet, welche auf die funktionelle Integrität der glatten Muskelzellen der kleinen Venen zurück zu führen ist.

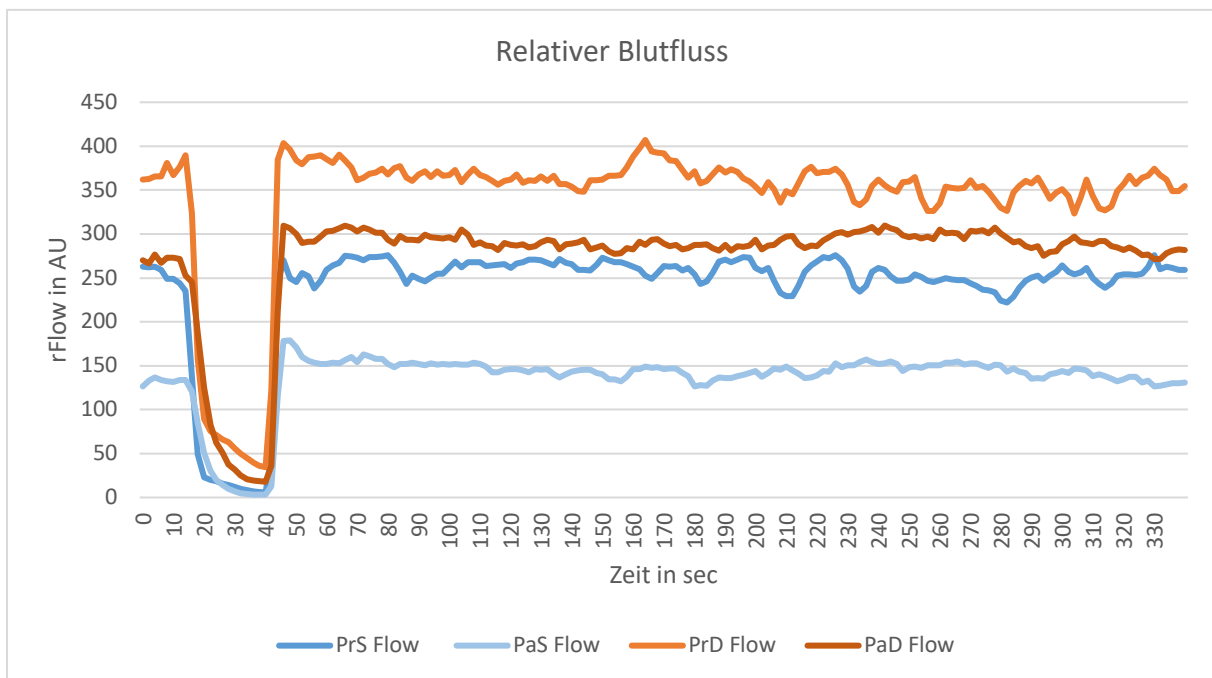


Abbildung 4: Blutflusskurvenverlauf Gewebemessung in der Probandengruppe (Pr) und Patientengruppe (Pa)

In der Tabelle 4 sind die erhobenen und berechneten Parameter des relativen Blutflusses während des Okklusionsversuches dargestellt. Die Untersuchungen zwischen den Probandengruppen und den Patientengruppen zeigen im t-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

Tabelle 4: Blutflussmesswerte (rFlow in AU) in der Probandengruppe(Pr) und Patientengruppe (Pa) in oberflächiger (S) und tiefer (D) Gewebemessung

Bezug auf Skizze Abbildung 2	Einheit	PrS Flow	PrD Flow	PaS Flow	PaD Flow
Ausgangswert (gemittelt) – (A)	AU	257,5	367,4	132,31	271,06
Zeit der Okklusion – (1-2)	t_0 in sec	4,0	4,0	4,00	2,00
Mittelwert für diese Okklusionszeit (A-B)	MW_0 in sec	242,9	377,9	133,31	272,35
Wert nach Okklusion – (B)	W in AU	235,5	389,8	133,92	271,38
Zeit bis vollständiger Okklusion – (2)	t_0W	14,0	14,0	14,00	12,00
Höchstwert bei Ischämie – [c]	HI in AU	23,0	89,2	29,92	82,92
Zeit bis Höchstwert erreicht – (4)	t_{HI} in sec	20,0	20,0	22,00	22,00
Tiefstwert bei Okklusion – (D)	TI in AU	5,8	34,5	3,31	17,85
Zeit bis Tiefstwert erreicht (6)	t_{TI} in sec	40,0	40,0	40,00	40,00

Höchstwert bei Hyperämie – (E)	HH in AU	270,0	403,7	178,92	309,38
Zeit bis HH der Hyperämie – (8)	t _{HH} in sec	46,0	46,0	48,00	46,00
Anstieg am Anfang der Ischämie – (3)	mAI in AU	-35,4	-50,1	-13,00	-18,85
Anstieg bei Ischämie – (5)	ml in AU	-0,9	-2,7	-1,48	-3,62
Anstieg am Ende der Ischämie –(7)	mEI in AU	61,5	44,0	21,95	48,59

PrS Flow Frequenz: 33,5 Hz. PrD Flow Frequenz: 24,28 Hz/ PaS Flow Frequenz: 83 Hz. PaD Flow Frequenz: 152 Hz

Blutflussgeschwindigkeitsmessung (rVelocity)

Die Blutflussgeschwindigkeitsmessung stellt die Hämoglobinmenge im relativen Blutfluss dar. Somit ist die Geschwindigkeit des Hämoglobins innerhalb der Venolen zu verstehen, was den Füllungszustand der Gefäße repräsentiert. Den Verlauf der Okklusionsprovokationstest wird in Abbildung 5 aufgezeigt.

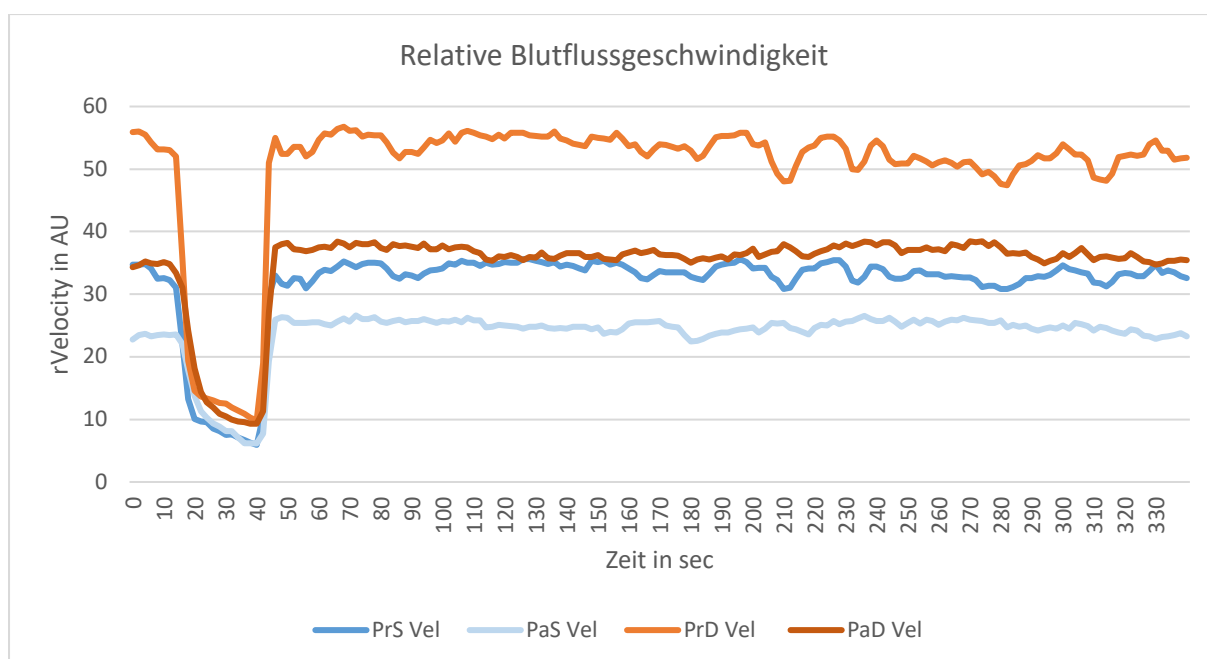


Abbildung 5: Blutflussgeschwindigkeit bei Probanden (Pr) und Patientengruppe (Pa)

In der Tabelle 5 sind die erhobenen und berechneten Parameter des relativen Blutflussgeschwindigkeit während des Okklusionsversuches dargestellt. Die Untersuchungen zwischen den Probandengruppen und den Patientengruppen zeigen im t-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

Tabelle 5: Blutflussgeschwindigkeit (rVelocity in AU) in der Probandengruppe(Pr) und Patientengruppe (Pa) in oberflächiger (S) und tiefer (D) Gewebemessung

Bezug auf Skizze Abbildung 2	Einheit	PrS Velo	PrD Velo	PaS Velo	PaD Velo
Ausgangswert (gemittelt) – (A)	AU	33,91	54,65	23,37	34,85
Zeit der Okklusion – (1-2)	t ₀ in sec	4,00	4,00	4,00	2,00
Mittelwert für diese Okklusionszeit (A-B)	MW ₀ in sec	31,97	52,72	23,51	35,00
Wert nach Okklusion – (B)	W in AU	31,08	52,00	23,54	34,85
Zeit bis vollständiger Okklusion – (2)	t ₀ W	14,00	14,00	14,00	12,00
Höchstwert bei Ischämie – [c]	HI in AU	10,08	14,54	8,08	10,00
Zeit bis Höchstwert erreicht – (4)	t _{HI} in sec	20,00	20,00	30,00	30,00

Tiefstwert bei Okklusion – (D)	TI in AU	5,92	9,85	6,15	9,31
Zeit bis Tiefstwert erreicht (6)	t_{TI} in sec	40,00	40,00	40,00	40,00
Höchstwert bei Hyperämie – (E)	HH in AU	33,00	55,00	26,31	37,46
Zeit bis HH der Hyperämie – (8)	t_{HH} in sec	46,00	46,00	48,00	46,00
Anstieg am Anfang der Ischämie – (3)	mAI in AU	-3,50	-6,24	-0,97	-1,38
Anstieg bei Ischämie – (5)	mI in AU	-0,21	0,00	-0,19	-0,07
Anstieg am Ende der Ischämie –(7)	mEI in AU	4,51	0,15	2,52	4,69

PrSVelo Frequenz 12,4 Hz. PrD Velo Frequenz 12,0 Hz/PaS Velo Frequenz: 9,6 Hz. PaD Velo Frequenz: 18,6 Hz

Relative Hämoglobinmenge (rHb)

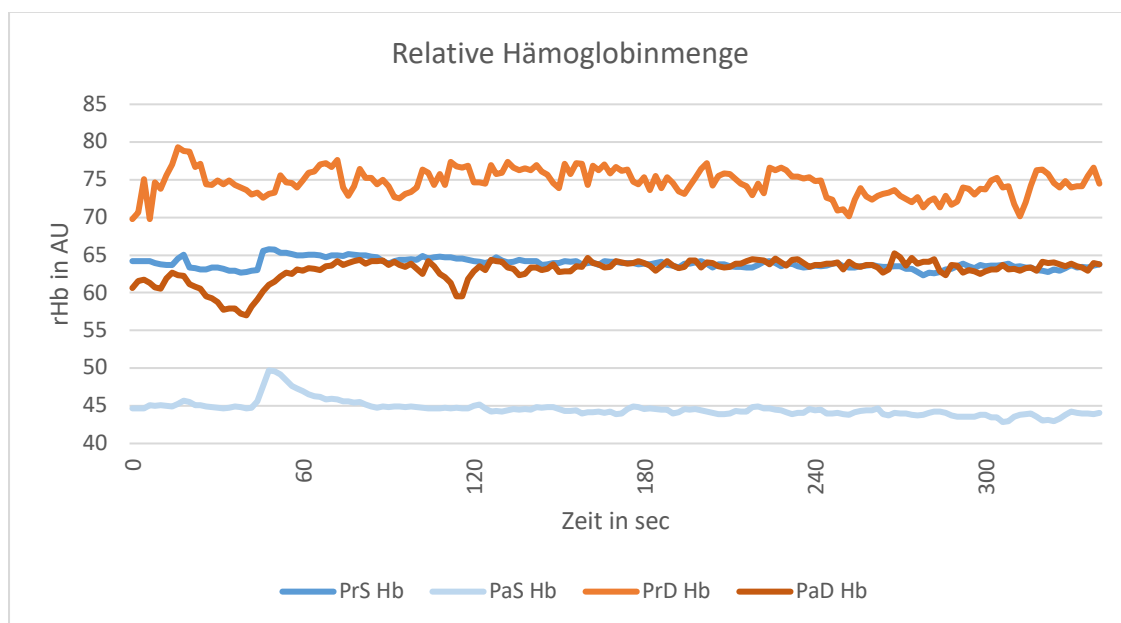


Abbildung 6: Relative Hb-Menge bei Probanden (Pr) und Patienten (Pa)

In der Tabelle 6 sind die erhobenen und berechneten Parameter des relativen Hämoglobinmenge während des Okklusionsversuches dargestellt. Die Untersuchungen zwischen den Probandengruppen und den Patientengruppen zeigen im t-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

Tabelle 6: Hämoglobinwerte (rHb in AU) in der Probandengruppe(Pr) und Patientengruppe(Pa) in oberflächiger (S) und tiefer (D) Gewebemessung

Bezug auf Skizze Abbildung 2	Einheit	PrS rHb	PrD rHb	PaS rHb	PaD rHb
Ausgangswert (gemittelt) – (A)	AU	64,09	72,27	44,87	61,08
Zeit der Okklusion – (1-2)	t_0 in sec	4,00	6,00	4,00	4,00
Mittelwert für diese Okklusionszeit (A-B)	MW ₀ in sec	63,69	73,77	44,92	60,54
Wert nach Okklusion – (B)	W in AU	14,00	10,00	14,00	10,00
Zeit bis vollständiger Okklusion – (2)	t_0W	65,08	79,31	45,69	62,69

Höchstwert bei Ischämie – [c]	HI in AU	18,00	16,00	18,00	14,00
Zeit bis Höchstwert erreicht – (4)	t _{HI} in sec	63,31	74,38	45,08	57,77
Tiefstwert bei Okklusion – (D)	TI in AU	20,00	26,00	22,00	31,00
Zeit bis Tiefstwert erreicht (6)	t _{TI} in sec	63,00	72,62	44,77	57,00
Höchstwert bei Hyperämie – (E)	HH in AU	44,00	46,00	42,00	40,00
Zeit bis HH der Hyperämie – (8)	t _{HH} in sec	65,77	77,62	49,69	64,38
Anstieg am Anfang der Ischämie - (3)	mAI in AU	48,00	72,00	48,00	80,00
Anstieg bei Ischämie – (5)	mI in AU	-0,88	-0,49	-0,15	-0,29
Anstieg am Ende der Ischämie –(7)	mEI in AU	0,69	-0,09	-0,02	-0,09

Frequenz relative Hb Menge oberflächige Messung 3,53 Hz. Tiefe Messung: 3,68 Hz/ PaS rHb
Frequenz 3,2 Hz. PaD rHb Frequenz 6,2 Hz,

Relative Sauerstoffsättigung

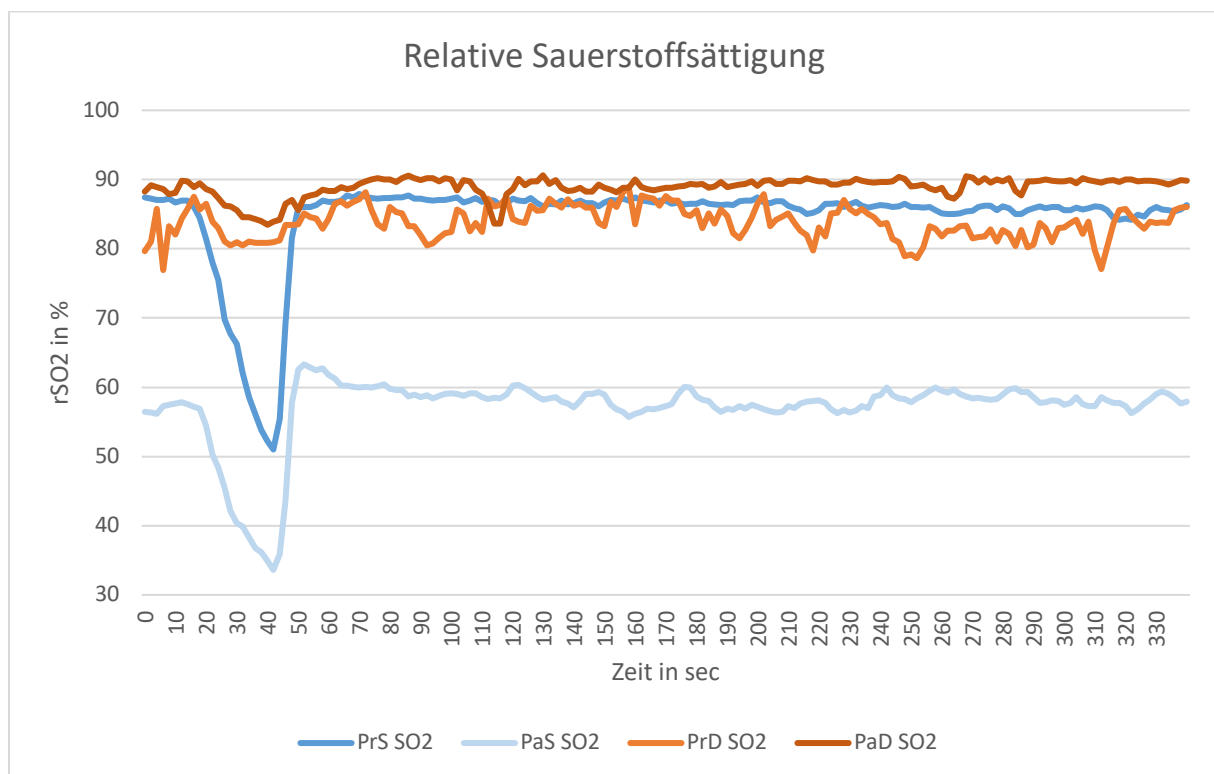


Abbildung 7: Relative Sauerstoffsättigung in % bei Probanden (Pr) und Patienten (Pa)

In der Tabelle 7 sind die erhobenen und berechneten Parameter der relativen Sauerstoffsättigung während des Okklusionsversuches dargestellt. Die Untersuchungen zwischen den Probandengruppen und den Patientengruppen zeigen im t-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

Tabelle 7: Sauerstoffsättigung (rSO₂ in %) in der Probandengruppe (Pr) und Patientengruppe (Pa) in oberflächiger (S) und tiefer (D) Gewebemessung

Bezug auf Skizze Abbildung 4	Einheit	PrS rSO ₂	PrD rSO ₂	PaS SO ₂	PaD SO ₂
Ausgangswert (gemittelt) – (A)	AU	87,12	81,46	56,87	88,49
Zeit der Okklusion – (1-2)	t ₀ in sec	4,00	6,00	8,00	2,00
Mittelwert für diese Okklusionszeit (A-B)	MW ₀ in sec	86,87	82,08	57,42	88,08
Wert nach Okklusion – (B)	W in AU	86,92	85,77	56,92	89,85
Zeit bis vollständiger Okklusion – (2)	t _{0W}	14,00	16,00	18,00	12,00
Höchstwert bei Ischämie – [c]	HI in AU	51,00	81,00	33,62	83,92
Zeit bis Höchstwert erreicht – (4)	t _{HI} in sec	42,00	26,00	42,00	40,00
Tiefstwert bei Okklusion – (D)	TI in AU	51,00	80,85	33,62	83,46
Zeit bis Tiefstwert erreicht (6)	t _{TI} in sec	42,00	40,00	42,00	40,00
Höchstwert bei Hyperämie – (E)	HH in AU	85,92	88,15	62,54	90,54
Zeit bis HH der Hyperämie – (8)	t _{HH} in sec	50,00	72,00	50,00	86,00
Anstieg am Anfang der Ischämie - (3)	mAI in AU	-1,28	-0,48	-0,97	-0,21
Anstieg bei Ischämie – (5)	ml in AU	0,00	-0,01	0,00	0,00
Anstieg am Ende der Ischämie –(7)	mEI in AU	4,37	0,23	3,62	0,15

PrS SO₂ Frequenz 16,8 Hz. PrD SO₂ 3,7 Hz/ PaS SO₂ Frequenz 8,4 Hz, PaD SO₂ Frequenz 5,5 Hz

Tabelle 8: Reperfusion Flow Proband vs. Patient (t-Test; p<0,01)

Zeit in sec (bei Hyperämie)	PrS Flow in AU	PrD Flow in AU	PaS Flow in AU	PaD Flow in AU
Maximalwert	270,0	403,7	178,92	309,38
nach 30s	274,0	369,9	157,54	301,46
nach 60s	262,2	367,5	140,46	299,08
nach 120s	252,4	394,2	141,62	293,31
nach 240s	228,8	354,6	132,15	292,15

Tabelle 9: Reperfusion Velocity Proband vs. Patient

Zeit in sec (bei Hyperämie)	PrS Velo in AU	PrD Velo in AU	PaS Velo in AU	PaD Velo in AU
Maximalwert	33,00	55,00	26,31	37,46
nach 30s	35,08	55,46	26,31	38,38
nach 60s	35,38	55,77	24,62	35,62
nach 120s	32,38	52,00	24,46	36,31
nach 240s	31,69	50,62	23,92	35,85

Tabelle 10: Reperfusion relative Hb Menge Proband vs. Patient (t-Test; p<0,01)

Zeit in sec (bei Hyperämie)	PrS rHb in AU	PrD rHb in AU	Pa rHb in AU	Pa rHb in AU
Maximalwert	65,77	77,62	49,69	65,23
nach 30s	65,08	76,31	44,77	58,77

nach 60s	64,77	77,38	46,92	62,92
nach 120s	64,08	73,46	45,00	62,85
nach 240s	63,15	70,15	44,38	63,69

Tabelle 11: Reperfusion Sauerstoffsättigung Proband vs. Patient

Zeit in sec (bei Hyperämie)	PrS SpO2 in %	PrD SpO2 in %	PaS SpO2 in %	PaD SpO2 in %
Maximalwert	85,92	88,15	63,31	90,54
nach 30s	87,31	85,69	34,92	83,62
nach 60s	86,77	87,23	61,77	88,23
nach 120s	86,92	82,23	60,23	89,38
nach 240s	85,85	77,08	58,85	89,85

	3		5		7	
PrS Flow	$y = -72,531x + 292,54$	$R^2 = 0,95$	$y = -1,7469x + 23,20$	$R^2 = 0,97$	$y = 99,277x - 106,5$	$R^2 = 0,89$
PrD Flow	$y = -106,76x + 506,88$	$R^2 = 0,97$	$y = -5,2629x + 88,46$	$R^2 = 0,98$	$y = 137,01x - 106,19$	$R^2 = 0,90$
PaS Flow	$y = 167,85e^{-0,322x}$	$R^2 = 0,96$	-	-	$y = 3,1268x^{2,7537}$	$R^2 = 0,94$
PaD Flow	$y = 364,79e^{-0,227x}$	$R^2 = 0,96$	-	-	$y = 6,12e^{1,0323x}$	$R^2 = 0,94$
PrS Velo	$y = -7,1769x + 37,04$	$R^2 = 0,96$	$y = -0,4189x + 10,43$	$R^2 = 0,97$	$y = 10,046x - 5,34$	$R^2 = 0,91$
PrD Velo	$y = -12,869x + 62,58$	$R^2 = 0,95$	$y = -0,4406x + 14,83$	$R^2 = 0,99$	$y = 16,754x - 8,19$	$R^2 = 0,91$
PaS Velo	$y = 28,985x^{-0,58}$	$R^2 = 0,96$	-	-	$y = 5,8538x - 0,5$	$R^2 = 0,91$
PaD Velo	$y = 45,877x^{-0,613}$	$R^2 = 0,93$	-	-	$y = 5,1137e^{0,5051x}$	$R^2 = 0,94$
PrS Hb	$y = -1,7692x + 66,85$	$R^2 = 1$	$y = -0,0393x + 63,34$	$R^2 = 0,48$	$y = 0,6923x + 63,05$	$R^2 = 0,98$
PrD Hb	$y = -0,9055x + 80,66$	$R^2 = 0,85$	$y = -0,1916x + 75,13$	$R^2 = 0,70$	$y = 0,3557x + 72,56$	$R^2 = 0,86$
PaS Hb	$y = -0,3077x + 46,05$	$R^2 = 0,92$	$y = -0,145\ln(x) + 45,09$	$R^2 = 0,64$	$y = 1,6769x + 42,73$	$R^2 = 0,97$
PaD Hb	$y = -0,4654x + 63,14$	$R^2 = 0,97$	-	-	$y = 56,969x^{0,0407}$	$R^2 = 0,98$
PrS SO2	$y = -2,8484x + 91,44$	$R^2 = 0,99$	-	-	$y = 9,6077x + 39,81$	$R^2 = 0,97$
PrD SO2	$y = -1,2374x + 88,93$	$R^2 = 0,91$	$y = 0,0137x + 80,74$	$R^2 = 0,02$	$y = 0,4127x + 80,78$	$R^2 = 0,86$
PaS SO2	$y = -1,8926x + 56,14$	$R^2 = 0,95$	-	-	$y = 7,9692x + 22,8$	$R^2 = 0,95$
PaD SO2	$y = -0,503x + 90,752$	$R^2 = 0,97$	-	-	$y = 82,677x^{0,0278}$	$R^2 = 0,94$

Verlauf Hyperämie

PrS Flow	$y = -0,1074x + 264,89$	$R^2 = 0,1463$
PrD Flow	$y = -0,2236x + 378,47$	$R^2 = 0,3476$
PaS Flow	$y = -0,1127x + 154,1$	$R^2 = 0,2804$
PaD Flow	$y = -0,0568x + 296,18$	$R^2 = 0,0787$
PrS Velo	$y = -0,0098x + 34,314$	$R^2 = 0,1154$
PrD velo	$y = -0,0309x + 55,38$	$R^2 = 0,3691$
PaS Velo	$y = -0,0078x + 25,554$	$R^2 = 0,1408$
PaD Velo	$y = -0,0071x + 37,281$	$R^2 = 0,1022$
PrS Hb	$y = -0,013x + 64,888$	$R^2 = 0,7322$
PrD Hb	$y = -0,0173x + 75,749$	$R^2 = 0,1605$
PaS Hb	$y = -1,049\ln(x) + 48,763$	$R^2 = 0,8376$
PaD Hb	$y = -0,0085x + 63,993$	$R^2 = 0,1158$
PrS SO2	$y = -0,0136x + 87,352$	$R^2 = 0,5758$
PrD SO2	$y = -0,0217x + 85,41$	$R^2 = 0,1365$
PaS SO2	$y = -0,0138x + 59,445$	$R^2 = 0,1762$
PaD SO2	$y = 0,014x + 87,695$	$R^2 = 0,2163$

Diskussion.

In der Beurteilung der funktionellen Integrität der Mikrozirkulation mit reaktiver Ischämie und Hyperämie kann mittels einem Okklusionstest durchgeführt werden. Dafür bieten sich der Blutfluss und Blutflussgeschwindigkeit an. Bei der Interpretation der Blutflusskurven wurde bereits auf die physiologischen Blutverteilungen in den unterschiedlichen Messtiefen hingewiesen. Aus einem Normwertrhythmus des Blutflusses von 33,5 Hertz (Hz) an der Oberfläche und 24,3 Hz in den tieferen Gewebeschichten, steigt der Flow zunächst mit der Okklusion, als Ausdruck der myogenen Integrität an und fällt in 20 Sekunden dann linear ($R^2 = 0,95$) bis zu seinem Höchstwert bei Ischämie [C] ab, um dann ohne weitere Okklusion innerhalb von 40 Sekunden auf seinen Tiefstwert bei Okklusion (D) weiter linear ($R^2=97$) abzufallen. Nach der Okklusion steigt der Flowwert linear ($R^2=89$) auf seinen Höchstwert nach Okklusion an, welcher physiologisch höher als der Ausgangswert sein sollte (reaktive Hyperämie). Nachfolgend fällt der Blutfluss zumeist linear wieder ab.

In der Patientengruppe ist der Blutfluss sowohl in der oberflächigen und tiefen Gewebemessung signifikant geringer ausgeprägt. Als Anzeichen fehlender myogener Integrität steigt der Blutflusswert während der Okklusion nicht an und liegt mit einem bestimmten Gefäßrhythmus im oberflächigen Gewebe bei 83 Hz und in den tiefen Gewebestrukturen bei 152 Hz. Darüberhinaus fehlt die postokklusive Gefäßaktivität (Höchstwert bei Ischämie), da es keinen linearen Verlauf, sondern einen exponentiellen Kurvenverlauf ($R^2=96$) in der Okklusionsphase gibt. Dieser funktionelle Verlust, welcher durch die eingeschränkte Aktivität der glatten Gefäßmuskeln hervorgerufen wird, zeigt sich auch in der reaktiven hyperämischen Phase. Der Anstieg übersteigt die Reaktion der gesunden Probandengruppe um das Doppelte. Weiterhin ist die hyperämische Reaktion in der Patientengruppe in den oberflächigen Gewebeschichten deutlicher ausgeprägt.

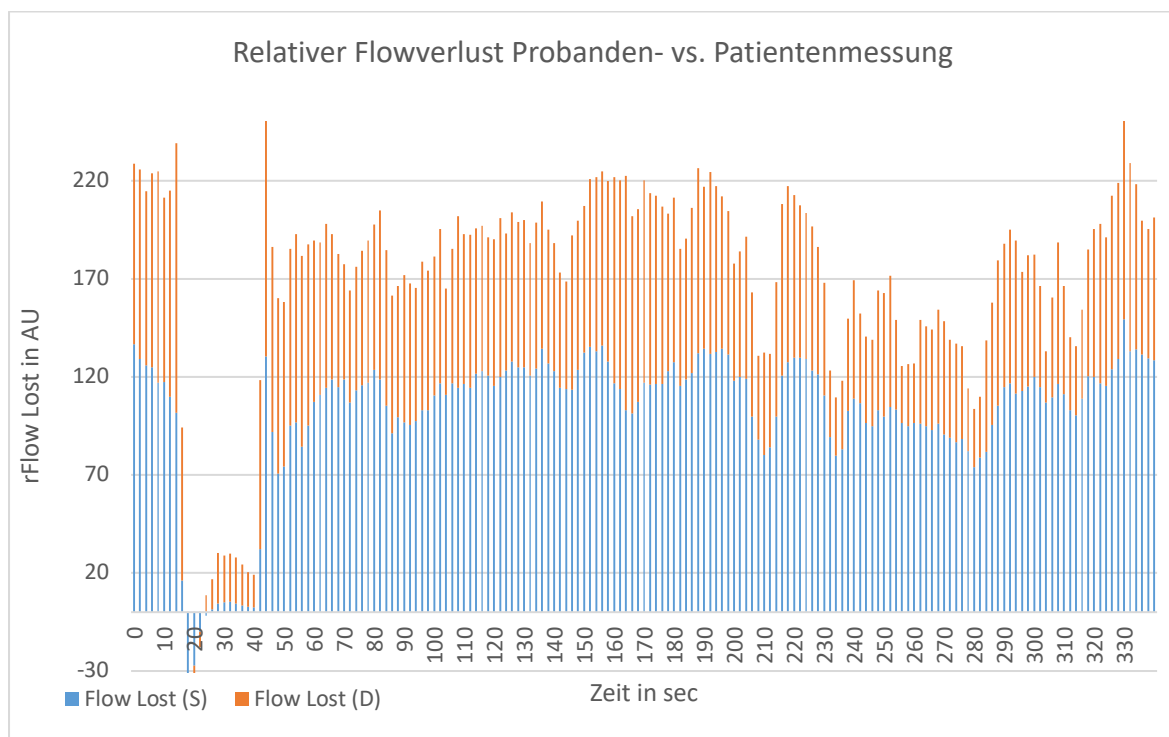


Abbildung 8: Relativer Flowverlust zwischen Probanden (Pr) und Patientengruppe (Pa)

Berechnet man die Differenz aus der oberflächigen (S) und tiefen (D) Gewebemessung der Probandengruppe und der Patientengruppe entstehen die aufgezeigten Summen als relativer Flowverluste in Höhe von insgesamt 29153 AU.

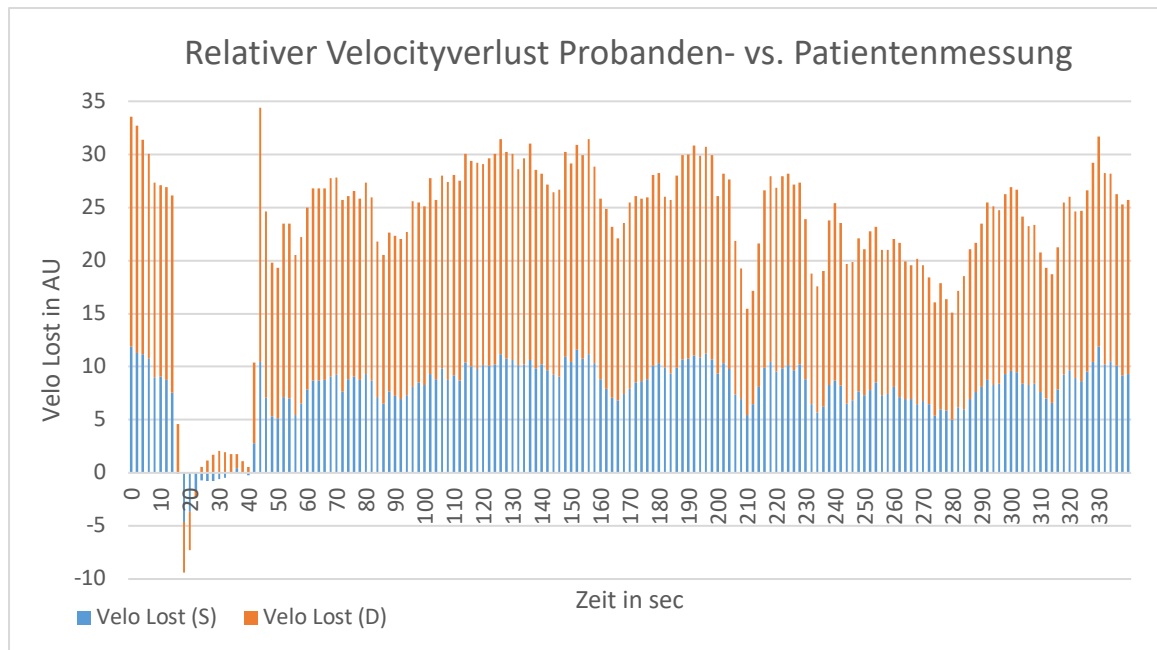
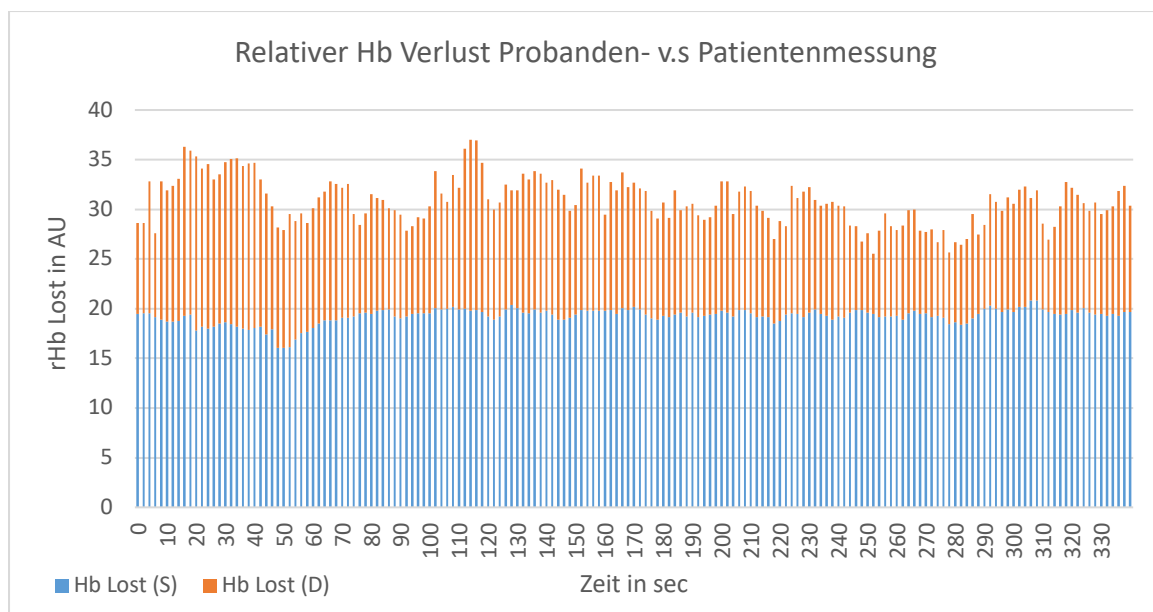
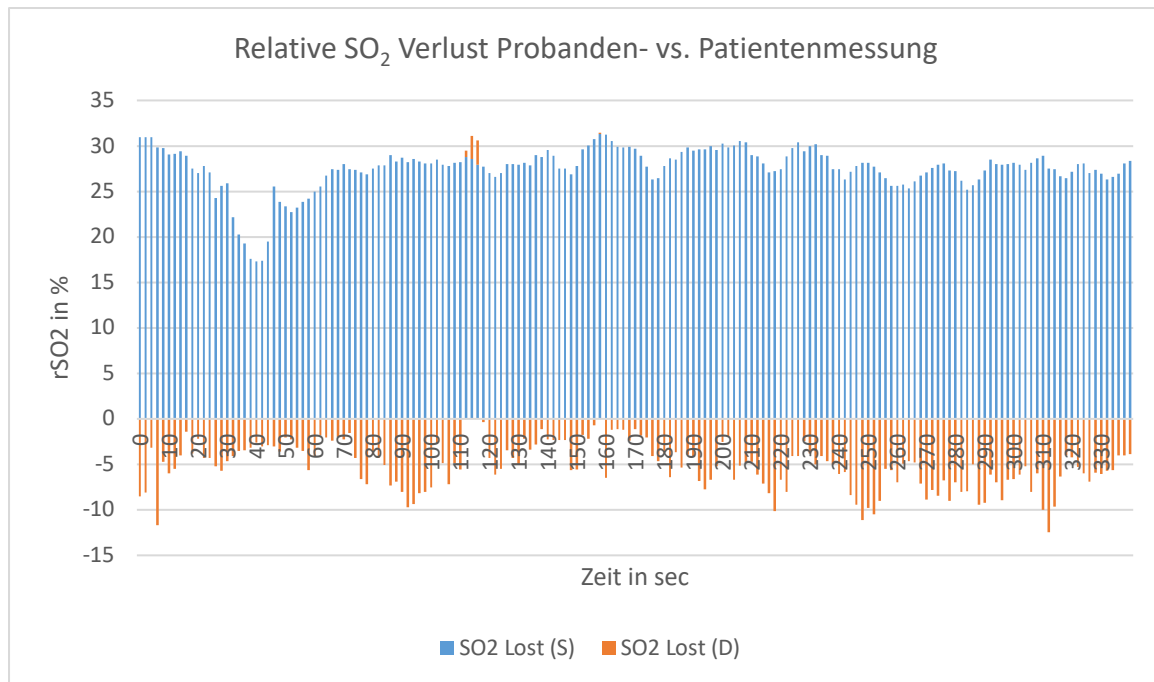


Abbildung 9:Abbildung 8: Relativer Velocityverlust zwischen Probanden (Pr) und Patientengruppe (Pa)

Der gesamte relative Velocityverlust der oberflächigen (S) und tiefen (D) Messungen ergeben in Summe 3963 AU.



Der relative Hämoglobinverlust als Summe der oberflächigen (S) und tiefen (D) Gewebemessungen beträgt zusammen 5284 AU.



Der relative Sauerstoffsättigungsverlust beträgt als Differenz der oberflächigen (S) und tiefen (D) Gewebemessung insgesamt 3841%.

Literatur:

Valadka, A.B., Y. Furuya, R. Hlatky, and C.S. Robertson, Global and regional techniques for monitoring cerebral oxidative metabolism after severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, 2000. 9(5): e3.
DOI: 10.3171/foc.2000.9.5.3.