

Physiologische Prinzipien der Laser-Doppler-Flowmetrie und der Weißlichtspektrometrie – O₂ to See (O2S) zur Messung der Mikrozirkulation.

Physiological principles of laser Doppler flowmetry and white light spectrometry – O₂ to See (O2S) for the measurement of microcirculation.

Schedler, O.; R. Enk, S. Wunderlich, E. von Rottkay

Helios Klinikum, Fachbereich Sportmedizin, Pieskower Straße 33, 15526 Bad Saarow
Korrespondenz: BS-SM-Sportmedizin@helios-gesundheit.de

Abstrakt

Die Mikrozirkulation umfasst alle Gefäße mit einem Durchmesser <150 µm und beinhaltet als Gefäßabschnitt das Gebiet des Stoffaustausches zwischen der terminalen Strombahn und den Geweben. Die terminale Strombahn umfasst Arteriolen, Kapillaren, Venolen und die terminalen Lymphgefäße. Die kontraktile Eigenschaften des Kapillargebietes werden maßgeblich durch das Vorhandensein von glatten Muskelzellen in der Media Schicht der Gefäße gesehen, welcher in den Arterien 33,5% und in den kleinen Venen einen Anteil von 60,5% aufweisen. Mit einem hohen Anteil von glatten Muskelzellen (smooth muscle cells-SMC) und einem geringen Anteil von Kollagen wird die geringe Druckbelastung des kapillaren Gefäßnetzes zum Ausdruck gebracht und durch die Abnahme der Druckgradienten im Kapillargebiet ist der Anteil des Elastins gering.

Die regionale Sauerstoffsättigung gilt als Maß für die Sauerstoffausschöpfung im lokalen Gewebe und somit für den Funktionszustand der lokalen Mikrozirkulation und Marker für eine lokale Gewebhypoxie. Eine Änderung des rSO₂-Wertes kann eine Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch widerspiegeln und korreliert mit dem zellulären Sauerstoffmetabolismus.

Der relative Blutflow bestimmt den Volumenfluss und kann Auskunft über das Vorliegen einer Ischämie oder einer Hyperämie geben. Darüber hinaus kann die Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten einen Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Minderversorgung der Mikrozirkulation geben. Mit der relativen Blutflussgeschwindigkeit wird die Durchschnittsgeschwindigkeit der Erythrozyten in der Mikrozirkulation angegeben. Die relative Hämoglobinmenge zeigt die Hämoglobinmenge im gemessenen Gewebe an. Sie kann eine Auskunft über den Füllzustand der Gefäße der Mikrozirkulation, welche abhängig ist von Kapillardichte, dem Kapillarrecruitment und venöser Füllung ist, geben. Die Hämoglobinmenge ist der Indikator für den venösen Status und die Sauerstoffextraktion.

Vascular segment the area of material exchange between the terminal stroma and the tissues. The terminal stroma includes arterioles, capillaries, venules and the terminal lymphatic vessels. The contractile properties of the capillary territory are largely seen in the presence of smooth muscle cells in the media layer of the vessels, which accounts for 33.5% in the arteries and 60.5% in the small veins. With a high proportion of smooth muscle cells (SMC) and a low proportion of collagen, the low pressure load of the capillary vascular network is expressed and due to the decrease in pressure gradients in the capillary area, the proportion of elastin is low.

Regional oxygen saturation is considered a measure of oxygen depletion in the local tissue and thus of the functional state of the local microcirculation and a marker of local tissue hypoxia. A change in rSO₂ may reflect a dysbalance between oxygen supply and consumption and correlates with cellular oxygen metabolism. Relative blood flow determines volume flow and can provide information about the presence of ischaemia or hyperaemia. In addition, the velocity distribution of the erythrocytes can give an indication of a possible cause of an undersupply of the microcirculation. The relative blood flow velocity indicates the average velocity of the erythrocytes in the microcirculation. The relative haemoglobin amount indicates the amount of haemoglobin in the measured tissue. It can give information about the filling state of the vessels of the microcirculation, which is dependent on capillary density, capillary recruitment and venous filling. The haemoglobin level is the indicator of venous status and oxygen extraction.

Keywords: Flowmetrie, Spektrometrie, kapillaren, Perfusion, Mikrozirkulation
Flowmetry, spectrometry, Kapillaries, perfusion, microcirculation

Einleitung

Als Mikrozirkulation wird das terminale Kapillarbett zwischen arteriellem Zustrom und venösem Abfluss bezeichnet. Eine adäquate Perfusion ist unabdingbare Voraussetzung für die Vitalität eines Gewebes. Aufgrund des Sauerstoffgradienten entlang der Kapillaren

müssen die arterielle, die kapilläre und die venöse Sauerstoffsättigung des Hämoglobins erfasst werden, um die Sauerstoffausschöpfung der Organgewebe beurteilen zu können [1].

Die Mikrozirkulation umfasst definitionsgemäß alle Gefäße mit einem Durchmesser $<150\ \mu\text{m}$ und beinhaltet als Gefäßabschnitt das Gebiet des Stoffaustausches zwischen der terminalen Strombahn und den Geweben. Die terminale Strombahn umfasst Arteriolen, Kapillaren, Venolen und die terminalen Lymphgefäße [2]. Der Gefäßdurchmesser der Kapillaren liegt bei $4\text{--}8\ \mu\text{m}$. Die Gefäße verzweigen sich so, dass die Oberfläche die zum Stoffaustausch zur Verfügung steht, zunimmt [3].

Die Fließeigenschaften des Blutes werden durch ihre Viskosität bestimmt. Durch einen zunehmenden Anteil der korpuskulären Bestandteil im Blut (Hämatokritwert) verlangsamt sich die Strömungsgeschwindigkeit und der Blutfluss und der Gehalt an Erythrozyten im Zirkulationsgebiet nimmt zu [4]. Der durchblutungslimitierte Stoffaustausch bedingt, dass eine verbesserte Perfusion zu einem besseren Gasaustausch führt und umgekehrt [5]. Die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) des gravitationsabhängigen pulmonalen kapillären Perfusionsgebietes und der alveolären Ventilation gilt dabei für den Großteil des venösen Volumens.

Für einen funktionierenden Gasaustausch sind die Partialdruckdifferenzen zwischen Gefäßlumen und Gewebe, die Kapillarisation des Gewebes und die Perfusion der terminalen Strombahn entscheidend [6]. Anhand des Modells nach Krogh, das schematisch den Versorgungsbezirk einer Kapillare beschreibt, wird ersichtlich, dass die hypoxiegefährdeten Gewebeareale an der äußeren Grenze des Versorgungsgebietes einer Kapillare liegen [6].

Aus der Abbildung 1 gehen die prinzipiellen Diffusionseigenschaften für den Sauerstofftransport zu den zellulären Bestandteilen hervor.

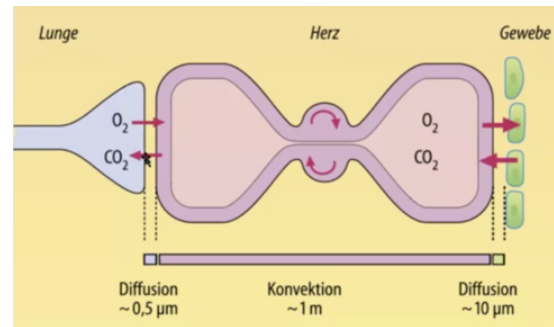


Abbildung 1: Physikalische Diffusionseigenschaften von Sauerstoff [7]

Durchblutungsbedingte Faktoren der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation dient dem nutritiven Austausch von Nährstoffen und Sauerstoff. Kommt es zu einer Störung der Mikrozirkulation, kommt es zu einer Störung des Sauerstofftransports zu den Zellen [8]. Die primäre Funktion der Mikrozirkulation besteht darin, eine ausreichende Versorgung jeder einzelnen Zelle mit Sauerstoff zu gewährleisten. Dabei ist es von besonderer Bedeutung, die Sauerstoffversorgung auch unter gesteigerter metabolischer Belastung aufrechtzuerhalten [9].

Eine reduzierte Mikrozirkulation führt zu einer Mangelversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen. Persistierende Störungen in der Mikrozirkulation sind mit einem vermehrten Auftreten von Organversagen und erhöhter Mortalität vergesellschaftet [10].

Das bedeutet, dass die hämodynamische Situation der Mikrozirkulation nicht ausschließlich aus Parametern der Makrozirkulation abgeleitet werden kann. Um dem Bedarf des jeweiligen Gewebes gerecht zu werden, unterscheidet sich der strukturelle Aufbau der Gefäße in der Mikrozirkulation, insbesondere der Endothelaufbau der Kapillaren [11].

Die Perfusion der Mikrozirkulation wird hauptsächlich durch Kontraktionen der glatten Muskelzellen der Gefäße bestimmt, die unter anderem durch ein komplexes Zusammenspiel aus metabolischen und hormonellen Mechanismen und den thermoregulatorischen arteriovenösen Shunts kontrolliert werden. Störungen im Bereich der Mikrozirkulation

können durch ausgeprägte Hypotonie wie beispielsweise beim Schock entstehen [10,12]. Die kontraktile Eigenschaften des Kapillargebietes und der Mikrozirkulation werden maßgeblich durch das Vorhandensein von glatten Muskelzellen in der Media Schicht der Gefäße gesehen, welcher in den Arterien 33,5% und in den kleinen Venen einen Anteil von 60,5% aufweisen. Die in ihrer Funktion angepassten Gefäßeigenschaften unterscheiden sich demnach nach ihrem Kollagen- und glatten Muskelanteil. Die arterielle Druckbelastung der Gefäße macht sich durch ihren hohen Anteil von Kollagen (37%) und die vorhandene Druckamplitude durch ihren hohen Elastinanteil (24,5%) in der medianen Gefäßstruktur bemerkbar [13]. Hinsichtlich der mechanischen Komponenten des Blutkreislaufes wird die Kapillarstromperfusion maßgeblich durch diesen Anteil von kontraktile Elementen in der Gefäßstruktur beeinflusst. Mit einem hohen Anteil von glatten Muskelzellen (smooth muscle cells-SMC) und einem geringen Anteil von Kollagen wird die geringe Druckbelastung des kapillaren Gefäßnetzes zum Ausdruck gebracht und durch die Abnahme der Druckgradienten im Kapillargebiete ist der Anteil des Elastins gering. In der Abbildung 2 werden die mechanischen- und strukturellen Eigenschaften der Gefäßeigenschaften dargestellt.

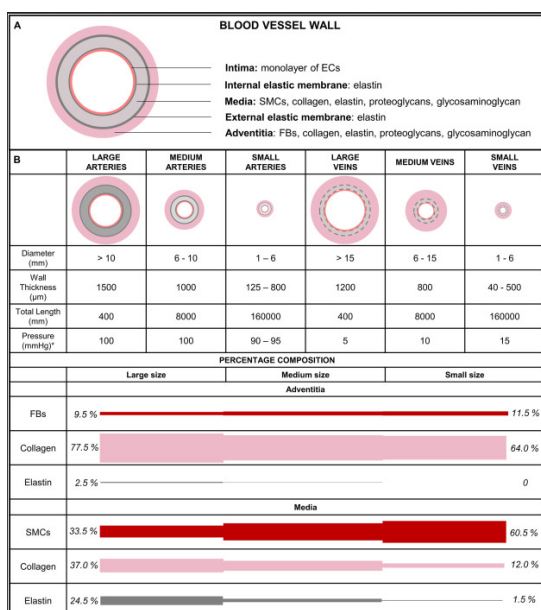


Abbildung 2: Darstellung von Gefäßeigenschaften und Funktion [13]

Die intakte Funktion der Mikrozirkulation ist essentiell für die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und somit für die Organfunktion [6,14].

Marko- und Mikrozirkulation stehen in einem nicht proportionalen Verhältnis. Von einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) kann man keinen direkten Rückschluss auf die Funktion der Mikrozirkulation ziehen. Vielmehr ist die Betrachtung eines konstanten Blutdruckniveaus wichtig, da durch starke Schwankungen der arteriellen Blutdruckamplitude die Beeinflussung der Mikrozirkulation verändert werden können. [15].

Neben der Reduzierung des pulsativen Druckkurvenverlaufes innerhalb des arteriellen Systems bis zu den Arteriolen, kommt es im Bereich der Mikrozirkulation zwischen den Arteriolen und Venolen zur absoluten Druckabnahme und somit zur Reduzierung der Fließgeschwindigkeit. In der Abbildung 3 wird der Druckkurvenverlauf im arteriellen Stromgebiet dargestellt.

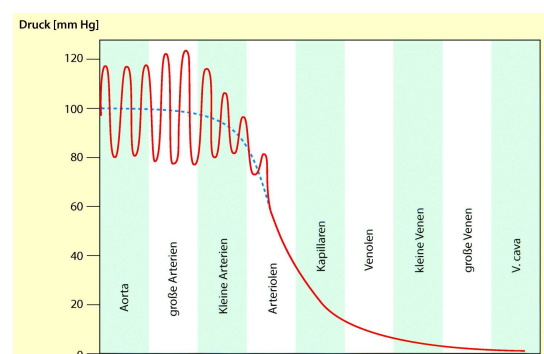


Abbildung 3: Druckkurvenverlauf im Gefäßsystem

Eine ausreichende Makrozirkulation ist dabei eine notwendige, aber nicht alleinige Grundvoraussetzung für die ausreichende Zufuhr von Sauerstoff in das Gewebe [16]. Das gesunde Makrogefäßsystem reagiert auf einen gesteigerten Sauerstoffbedarf mit einer signifikanten Vasodilatation und Erhöhung des Blutflusses, wobei das Signal zur Gefäßerweiterung durch direkte Zell-Zell-Kontakte zwischen den einzelnen Endothelzellen über das gesamte mikrovaskuläre Endothel weitergeleitet wird [17].

Der Zusammenhang von Durchblutung und Organfunktion hängt von der organspezifischen Funktion ab. Das zeigt sich insbesondere in der Regulierung der Nierendurchblutung und der Korrelation von Perfusion, häufig in der Repräsentanz des Blutdruckes verwendet, und der renalen Filtrationsfunktion. Der mittlere arterielle Druck (MAD) zeigt bei Patienten ohne Erkrankung höhere Werte, wohingegen der MAD bei Patienten mit Erkrankungen geringer ist. Die renalen Gewebewerte der dazugehörigen Mikrozirkulation liegen bei rSO_2 $67 \pm 1,2$ (%), rHb $62 \pm 1,9$ (AU) und einem $rFlow$ von 615 ± 39 (AU), wobei sich der Wert der rSO_2 um 7 % und der rHb sich um 6 (AU) erhöht, und sich der $rFlow$ sich um 269 (AU) zur Ausgangssituation bei Patienten mit Erkrankungen reduziert [18]. Auch daraus kann abgeleitet werden, dass es zwischen dem pulsativen markohämodynamischen Parameter des mittleren arteriellen Blutdruckes und der mikrozirkulatorischen Gewebepерfusion keinen direkten Zusammenhang gibt. Eine Funktionseinschränkung des Gewebes korreliert nicht mit dem mittleren arteriellen Blutdruck, sondern vielmehr mit der Durchblutung, wofür der Blutfluss ($rFlow$) herangezogen werden kann [18].

In der Tabelle 1 werden markohämodynamische und mikrozirkulative Parameter einer Messung von Patienten dargestellt und zeigen die Verhältnisse der Parameter zueinander auf. Die Bestimmung der makrohämodynamischen Parameter geben keinen Einfluss auf die regionale Durchblutungsregulierung wieder, welche sich im Verhältnis von Gewebe- und Schleimhautperfusion in Tabelle 1 sowie im Zusammenhang von Durchblutung und Sauerstoffbedarf in Tabelle 2 zeigen.

Tabelle 1: Zusammenhang vom hämodynamischer Parameter [19]

Parameter	Ausgangswert (MW $\pm$ SD)
RR Systol in mmHg	104 $\pm$ 20
RR MAD in mmHg	75 $\pm$ 12
RR Diastol in mmHg	62 $\pm$ 11,5
Herzfrequenz pro in min	58 $\pm$ 11
S_aO_2 in %	98 $\pm$ 0,8
F_iO_2 in %	51 $\pm$ 8
$etCO_2$ in kPa	5 $\pm$ 0,5
rSO_2 in %	75 $\pm$ 10
rHb in AU	70 $\pm$ 14
$rFlow$ in AU	195 $\pm$ 113
$rVelocity$ in AU	23 $\pm$ 7
mSO_2 in %	73 $\pm$ 13
mHb in AU	52 $\pm$ 15*
$mFlow$ in AU	57 $\pm$ 47*
$mVelocity$ in AU	16 $\pm$ 5*

*signifikant zwischen renaler und muköser Mikrozirkulationsmessung (t-Test: $p < 0,001$)

Die Beurteilung gravitationsabhängiger und organspezifischer Beeinflussungen der Perfusion ist dafür die physiologische Grundlage. In der Tabelle 2 werden die Mikroperfusionsparameter im Kontext zu den metabolischen Parametern und der Gewebesauerstoffextraktion, der Sauerstoffgehaltsdifferenz, dem Sauerstoffmetabolismus sowie zentralvenöser Sättigung von renalem Gewebe dargestellt [19].

Tabelle 2: Zusammenhang von metabolischen und mikrozirkulativen Parametern

	MW	SD
rSO_2 in %	67	1,22
$rFlow$ in AU	615	40
rHb in AU	62	2
$rFTOE$	0,30	0,015
$arDO_2$ in ml/dl	5,04	0,31
$aRMRO_2$ in AU	5,92	0,6
S_aO_2 in %	97	90-100
Hb in g/dl	11,5	9,8-19,5
$S_{cv}O_2$	66,3	48-88,1
Lactat	0,9	0,5-2,2

$rFTOE$ renale partielle Gewebesauerstoffextraktion, $arDO_2$ arteriorenale Sauerstoffgehaltsdifferenz, $aRMRO_2$ annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus, $S_{cv}O_2$ zentralvenöse Sättigung

Die Abhängigkeit zwischen Sauerstoffbedarf, Gewebedurchblutung und Sauerstoffausschöpfung ist organspezifisch und wird in der Abbildung 4 dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass es zwischen Sauerstoffausschöpfung und arteriovenöser Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO₂) der

Organe einen gut darstellbaren Zusammenhang gibt, welche nicht mit der arteriellen Organdurchblutung korreliert. Die Zusammenhänge zwischen Organdurchblutung und Sauerstoffbedarf stellen physiologisch die einzelnen Regelsysteme, wie bspw. Bayliss Effekt der Nieren-, Gehirn- und Hautdurchblutung dar.

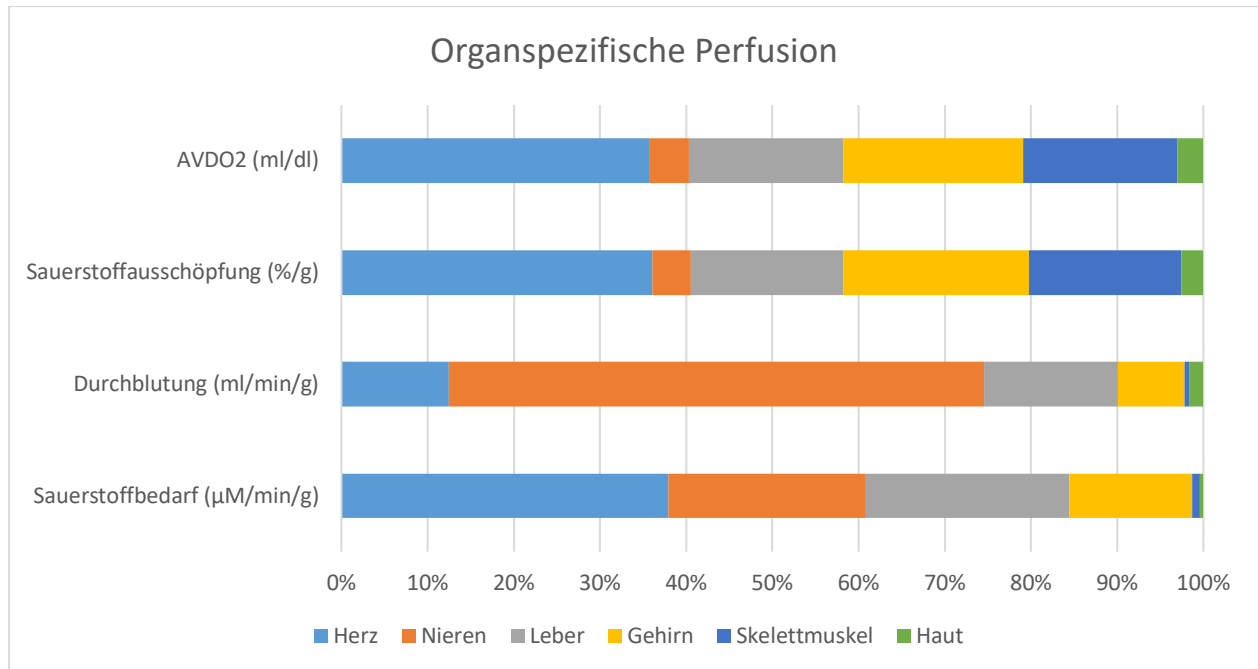


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Sauerstoffgehalt und Sauerstoffausschöpfung und Organperfusion

Blutversorgung im kapillären Gewebes

Die apparative Messung und Quantifizierung der Mikrozirkulation ist erst seit der Entwicklung der Videofluoreszenzmikroskopie, der Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (p_{tcO_2}) oder der Laserdopplerflowmetrie und Weißlichtspektroskopie möglich. [20] Die regionale absolute Sauerstoffsättigung gilt als Maß für die Sauerstoffausschöpfung im lokalen Gewebe und somit für den Funktionszustand der lokalen Mikrozirkulation und Marker für die lokale Gewebhypoxie. Eine Änderung des rSO_2 -Wertes kann eine Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch widerspiegeln [34]. Der relative Blutflow ($rFlow$) bestimmt in relativen Einheiten den Volumenfluss und kann Auskunft über das Vorliegen einer

Ischämie oder einer Hyperämie geben. Darüber hinaus kann die Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten einen Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Minderversorgung der Mikrozirkulation geben [21]. Mit der relativen Blutflussgeschwindigkeit ($rVelocity$) wird die Durchschnittsgeschwindigkeit der Erythrozyten in der Mikrozirkulation angegeben. Die relative Hämoglobinmenge zeigt die Hämoglobinmenge im gemessenen Gewebe an. Sie kann eine Auskunft über den Füllzustand der Gefäße der Mikrozirkulation, welche abhängig ist von Kapillardichte, dem Kapillarrecruitment und venöser Füllung ist, geben. Die Hämoglobinmenge ist der entscheidende Indikator für die Diagnose eines venösen Status.

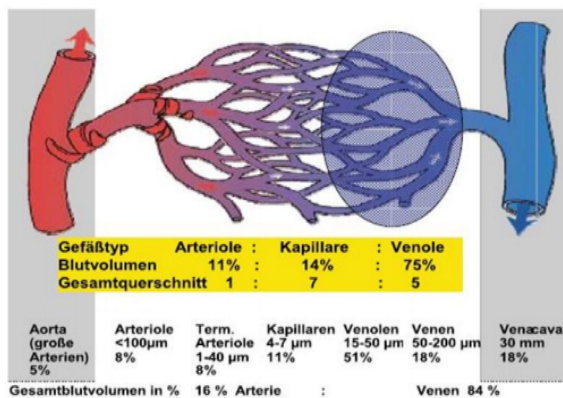


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Querschnitte der Blutgefäße und Blutvolumenverteilung (LEA Medizintechnik)

Der größte Anteil der Gefäßquerschnittsfläche im menschlichen Kreislauf wird vom Kapillarsystem gebildet und steigt von 5 cm² auf 3500 cm² an (vgl. Abbildung 5,6). Mit der Zunahme des Gesamtgefäßquerschnitts ab den Arteriolen nimmt sowohl Druck und Fließgeschwindigkeit in den Gefäßen ab (vgl. Abbildung 2,6). Die Hämoglobinmenge im Gewebe kann im Gegensatz zur systemischen Hämoglobinkonzentration zur Abschätzung der Blutmenge in der Mikrozirkulation verwendet werden. Bei einem Anteil von 75 % postkapillärem Hämoglobin kann der *rHb*-Wert, vergleichbar dem postkapillärem Gesamtvolumen, folglich den Füllungsgrad der Venolen anzeigen und ermöglicht damit die Messung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in der Endstrecke der Blutzirkulation, welche dem venösen Ende des Kapillarbette entspricht [21].

In der Abbildung 6 werden die Zusammenhänge von Fließwiderstand, mittlerem Gefäßinnendruck, der Blutströmungsgeschwindigkeit, dem Durchmesser der Einzelgefäße, dem Gesamtquerschnitt sowie dem Gesamtblutvolumen der Gefäßabschnitte dargestellt. Das wesentliche Augenmerk liegt auf die postkapillären Zustandsveränderungen.

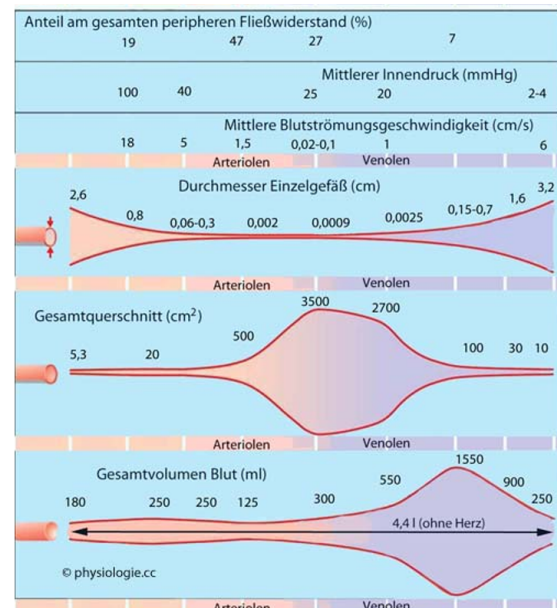


Abbildung 6: Physiologische Gefäßgeometrie [7]

Aufgrund der Messung der kapillarvenösen Sättigung ist eine Aussage über den aktuellen Sauerstoffverbrauch im Gewebe möglich. Das Verfahren wurde zur Quantifizierung der Mikrozirkulation in mehreren Studien verwendet. Das Verfahren gilt als valide und reliabel [22,23].

Da die Spektrometrie die kapillarvenöse Sättigung anzeigt und nicht die arterielle Sauerstoffsättigung, spiegelt es das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffanlieferung und Sauerstoffverbrauch wieder [1].

Im Gegensatz zur arteriellen Sauerstoffsättigung zeigt die kapillarvenöse Sättigung also das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffanlieferung und -verbrauch. Die lokale SO₂-Messung ist somit ein ideales Maß zur Bestimmung des Zustandes einer lokalen Gewebhypoxie. Im Gegensatz zur gemischtvenösen Sauerstoffsättigung spielt hier Shunt-Blut keine große Rolle. Deshalb kann die kapillarvenöse Sauerstoffsättigung auch niedriger sein als die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung.

Limitierend für die Gewebeoxygenierung ist letztendlich die Diffusionskapazität von molekularem Sauerstoff entlang eines Sauerstoff-Konzentrationsgradienten [25].

Messverfahren

Weißlichtspektrometrie

Bei der beschriebenen Methode wird Weißlicht mit einer Wellenlänge von 500-800 nm (<30mW) und nahinfrarotes Laserlicht mit einer Wellenlänge von 830 nm (<30 mW) verwendet.

Das Weißlicht wird über die Sonde in das Gewebe geleitet. Dort trifft es auf Kapillargefäße und wird je nach Ausmaß der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff und je nach Menge der Hämoglobinmoleküle in seiner Wellenlänge verändert. Bei der Messung der relativen Hämoglobinkonzentration handelt es sich um eine Absorptionsmessung im Gewebe. Wenn sich wenig Blut im beleuchteten Bereich der Sonde befindet wird wenig Licht absorbiert und entsprechend viel Licht kann über die Sonde detektiert werden. Aus der Differenz des absorbierten und detektierten Lichtanteils kann die relative Hämoglobinkonzentration für den beleuchteten Abschnitt berechnet werden. Es werden alle bewegten und unbewegten Erythrozyten erfasst. Die hierbei gemessene Hämoglobinkonzentration pro Gewebeabschnitt ist abhängig von Gefäßdichte, Gefäßlumen und Hämoglobinmenge im Blut. Dieses Licht wird dann wieder von der Sonde detektiert und kann die Sauerstoffsättigung (rSO_2) und den relativen Hämoglobinwert (rHb) berechnen. Hierbei wird das Hämoglobinspektrum in oberflächlichen Gewebeschichten im sichtbaren Wellenlängenbereich von 500 – 620 nm gemessen.

In tieferen Gewebeschichten wird das nahinfrarote Hämoglobinspektrum zwischen 650 und 800 nm gemessen.

Laser-Doppler-Flowmetrie

Das Laserlicht wird über die selbe Sonde in das Gewebe eingebracht. Die Messung der Geschwindigkeit des Blutes wird durch den Dopplereffekt möglich. Licht, welches an bewegten Teilchen gestreut wird, wird von einem ruhenden Beobachter frequenzverschoben wahrgenommen. Die Frequenzverschiebung ist proportional zur Bewegung der Erythrozyten. Das Laserlicht trifft nun auf die gleiche Weise auf ein Kapillargefäß und wird dort je nach Ausmaß der Bewegung der einzelnen Erythrozyten in seiner Wellenlänge verändert. Zur Bestimmung der Frequenzverschiebung wird die sogenannte „heterodyne Lichtschwebungstechnik“ angewendet. Das bedeutet, es wird reflektiertes, frequenzverschobenes Licht mit reflektiertem, nicht frequenzverschobenem Licht überlagert (vgl. Abbildung 7). Die resultierende Verteilung nach Frequenzanalyse der dabei entstandenen Schwebungsfrequenzen, ist abhängig von Menge und Geschwindigkeit der bewegten Teilchen [1]. Mittels Laser-Doppler-Flowmetrie wird somit Blutfluss (*Flow*) und Blutflussgeschwindigkeit (*Velocity*) berechnet.

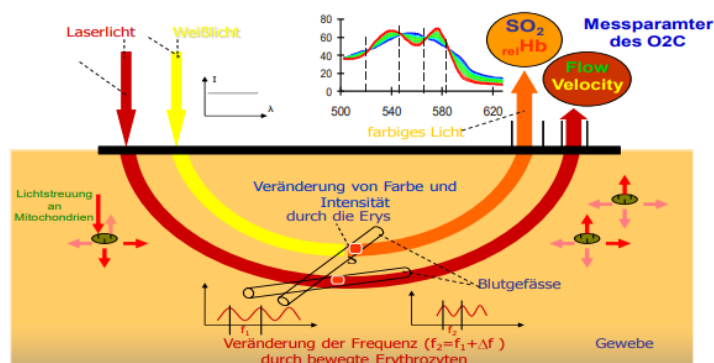


Abbildung 7: Schematische Funktionszeichnung der Messmethode (LEA Medizintechnik)

Da es sich, abgesehen von der Sauerstoffsättigung, die in Prozent [%] angegeben wird, um relative Werte handelt, werden die Messdaten als dimensionslose Größe (arbitrary units = AU) angegeben. Die verwendeten Sonden ermöglichen eine Detektionstiefe von 100 µm bis 20 mm [25-28].

Einflussfaktoren der Mikrozirkulation Metabolismus

Der Einfluss metabolischer Grundfunktionen auf die Mikrozirkulation kann anhand des Zusammenhanges der peripher venösen pH-Wertes auf die Parameter der Mikrozirkulation dargestellt werden. Während einer Azidose mit leichter pH Verschiebung in den sauren Bereich (pH<7,36) ist die Mikrozirkulation tendenziell geringer als bei normalem pH-Werten. In der Tabelle 3 werden die Parameter dargestellt.

Tabelle 3: Einfluss der Azidose auf die Mikrozirkulation

pH	7,36-7,44	<7,36
mSO_2 (%)	75 ± 9	68 ± 14
mHb (AU)	48 ± 12	52 ± 18
$mFlow$ (AU)	51 ± 26	64 ± 60
rSO_2 (%)	79 ± 10	71 ± 11
rHb (AU)	78 ± 12	60 ± 18
$rFlow$ (AU)	202 ± 92	183 ± 106

Mukosa (m) und der renalen (r) Parameter

Verantwortlich für die Veränderung der Mikroperfusion unter Azidose ist der Bohr-Effekt. Der Bohr-Effekt bezeichnet die Abhängigkeit der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins von Kohlendioxid, der Temperatur, einer pH-Änderung und von 2,3-Bisphosphoglyzerat [29].

Eine saure Stoffwechsellage bedingt somit eine verminderte Affinität und folglich eine leichtere Abgabe von Sauerstoff an das periphere Gewebe und senkt dementsprechend die relative Sauerstoffsättigung ab. Entsprechend der regionalen perfusionsabhängigen Organdurchblutungen verändern sich

Blutmenge und Fließgeschwindigkeit. Bei einer dadurch resultierenden schlechten Perfusionslage, in der zu wenig Sauerstoff ins Gewebe diffundiert, resultiert durch den Sauerstoffmangel schließlich auch eine Gewebsazidose [29].

Durch eine Umstellung der Kalorienzufuhr mit Reduzierung der Kohlenhydratanteile mittels Fruchtkonzentrat kann neben einer Reduzierung von Carbonyl Protein, oxidiertes-LDL, Total oxidativer Status und TNF alpha eine signifikante Erhöhung des relativen Blutflusses, der rSO_2 und der Hämoglobinmenge (rHb) festgestellt werden, was auf eine Reduzierung der Redox-Homöostase sowie einer Dysbalance des proinflammatorischer und antiinflammatorischer Systeme zurück zu führen ist und den Metabolismus positiv beeinflusst [30].

Hypothermie

Durch eine Hypothermie wird der Zellmetabolismus und der Sauerstoffverbrauch reduziert und es wird weniger Sauerstoff und damit ein geringerer Blutfluss für die Erhaltung der Organfunktion benötigt [31]. Durch die Abnahme der Temperatur wird der Effekt einer erhöhten Sauerstoffaffinität des Blutes durch eine erschwerte Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe induziert. Durch die kältebedingte Hemmung der $Na^+ / K^+ - ATPase$ kann es in Folge zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration kommen, die wiederum eine Vasokonstriktion bewirken kann [7]. Eine Beeinflussung der Hypothermie auf die Parameter der Mikrozirkulation kann bisher nicht aufgezeigt werden.

Multivariate Analyse

In einer multivariaten Analyse kann ein genereller Einfluss auf die Messwerte von Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung durch das Geschlecht und den Hämatokrit Wert festgestellt werden. Insbesondere zeigt die Ischämiezeit, der mittlere arterielle Druck und der pH-Wert keine signifikanten Einflüsse auf die Mikrozirkulationsparameter [19].

Sensitivität und Spezifität des Messverfahrens

Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der bestimmten mikrozirkulatorischen Parameter kann im Zusammenhang einer klinischen Intervention Bezug genommen werden [32]. Die diagnostische Aussagekraft der Receiver Operating characteristic (ROC)-Kurve der *rSO2* konnte mit einer Sensitivität von 78-80 % beziffert werden. Für diesen Messparameter lässt sich eine Spezifität von 63-65 % und eine Area under the Curve (AUC) von 0,73-0,75 bei einem Cut-off-Wert von 61-65 % darstellen. Der positiv prädiktive Wert (PPW) kam auf 40-59 %, der negativ prädiktive Wert (NPW) erreichte 84-89 %. Die ROC-Kurve des Messparameters *rFlow* beschreibt die diagnostische Genauigkeit des *rFlow* mit einer Sensitivität von 64-83%, einer Spezifität von 44 -78% und einer AUC von 0,52-0,58 bei einem Cut-off-Wert von 568-734 AU. In 42-54 % der Fälle tritt ein positives Testergebnis auf.

Fazit für die Praxis

Mit der Laserdopplerflowspektrometriemessung ist ein Verfahren verfügbar, mit dem nicht invasiv und in vivo, kontinuierlich und mit hoher zeitlicher Auflösung direkt die Mikrozirkulation im Gewebe gemessen werden kann und die Sauerstoffsättigung, die Gesamtblutmenge und der relative Blutfluss und Blutfließgeschwindigkeit bestimmt werden können. Es handelt sich um eine Kombination aus einem Laser-Doppler-Verfahren und der optischen Weißlichtspektrometrie. Die physiologischen Einflüsse unter maximaler aeroben Kapazitätsüberprüfung sowie den Einfluss von Temperaturveränderungen muss noch untersucht werden.

Der NPW lag bei 67-94 %. ROC-Kurve für *rHb* und zeigt eine AUC von 0,58-0,67, eine Sensitivität von 65-68% und eine Spezifität von 49-64% bei einem Cut-off-Wert von 57-65 AU. Der PPW kommt auf 27-54% der NPW liegt bei 77-83%. In Tabelle 4 werden die bestimmten Parameter der Sensitivität und Spezifität des Messverfahrens aufgezeigt.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität der Mikrozirkulationsparameter hinsichtlich der Entstehung eines akuten Nierenversagens durch Gewebehypoxie und Minderperfusion [32].

	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Cut Off	PPW (95% KI)	NPW (95% KI)
rSO2 (%)	78,5	63,9	63,0	49,51	86,8
rFlow (AU)	73,9	61,2	651, 0	47,8	80,3
rHb (AU)	66,1	56,5	58,7	40,2	79,8

Literatur:

- [1] Kröger, K., et al., Die O2C-Messung, in Nicht invasive angiologische Diagnostik, E. Gröcherling, Editor. 2007, ABW Wissenschaftsverlag GmbH: Berlin.
- [2] Schmidt RF, Lang F, Heckmann M: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31. Auflage. © 2010 Springer Medizin Verlag. Seite 587 ff.
- [3] Schiebeler TH, Schmidt W: Anatomie. Springer-Verlag. 8.Auflage. Seite 593-604
- [4] Silbernagel S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 4. Auflage. ThiemeVerlag 1990. Seite 154-191.
- [5] Busse R: Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30. Auflage, Springer-Verlag 2007. Seite 635-641.
- [6] Pohl U, Grote J: Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe. In: Schmidt RF, Lang F, (Hrsg.): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; 30. Auflage, Springer-Verlag 2007, p.829-844.
- [7] Silbernagel S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. Thieme Verlag. 2. Auflage, p.108 ff
- [8] Fung YC, Zweifach BW. Microcirculation: Mechanics of Blood Flow in Capillaries. Annual Review of Fluid Mechanics. 1971;3(1):189-210.
- [9] Ellis, C.G., J. Jagger, and M. Sharpe, The microcirculation as a functional system. Crit Care, 2005. 9 Suppl 4: p. S3-8.
- [10] Knotzer H, Hasibeder W. Microcirculation of intensive care patients. From the physiology to the bedside]. Der Anaesthesist. 2008;57(2):151-64.
- [11] Rügheimer E, Dinkel M, editors. Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin 1994
- [12] Abularrage, C.J., et al., Evaluation of the microcirculation in vascular disease. J Vasc Surg, 2005. 42(3): p. 574-81.

- [13] Camasão, D.B, D. Mantovani. The mechanical characterization of blood vessels and their substitutes in the continuous quest for physiological-relevant performances. A critical review, *Materials Today Bio*, Volume 10, 2021, 100106, <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100106>.
- [14] Martin, K: Klinische Untersuchung zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an der transplantierten Niere. Dissertation aus der Anästhesiologie und Urologie der Universität Rostock. 2010.
- [15] Urbancic-Rovan, V., et al., Macro- and microcirculation in the lower extremities-- possible relationship. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006. 73(2): p. 166-73.
- [16] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):98-104.
- [17] Dietrich, H.H. and K. Tyml, Capillary as a communicating medium in the microvasculature. *Microvasc Res*, 1992. 43(1): p. 87-99.
- [18] Marx, Milena Katharina. Messung des renalen Sauerstoffmetabolismus und der renalen Hämodynamik mittels Gewebephotospektrometrie und Dopplersonographie zur Detektion einer akuten Nierenschädigung bei Säuglingen nach Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen. 25.10.2017
- [19] Katja Natascha Hagel. Klinische Untersuchung zur Mikrozirkulation und Oxygenierung des Nierengewebes bei partieller Nierenresektion. Dissertation an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock. 15.09.2015.
- [20] Uhlmann, D., S. Uhlmann, and H. Witzigmann, Mikrozirkulationsforschung am Beispiel des Ischämie-/Reperfusionsschadens der Leber, in *Chirurgische Forschung*, M. Krukenmeyer and S. H, Editors. 2005, Thieme-Verlag: Stuttgart. p. 271.
- [21] Krug A. CME: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie*. 2006;35(6):300- 12.
- [22] Ladurner, R., et al., The impact of a micro-lightguide spectrophotometer on the intraoperative assessment of hepatic microcirculation: a pilot study. *Microvasc Res*, 2009. 77(3): p. 387-8.
- [23] Forst, T., et al., Reliability of lightguide spectrophotometry (O2C) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects. *J Diabetes Sci Technol*, 2008. 2(6): p. 1151-6.
- [24] Hunt, T. and S. Beckert, The theoretical and practical aspects of oxygen in wound healing., in *The Wound Management Manual*, L. B., Editor. 2004, McGraw-Hill. p. 44-54.
- [25] Sandner K. Zerebrale Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler Spektroskopie zur prä- und postoperativen Bestimmung der lokalen Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinemenge im Gehirn von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern 2016.
- [26] Blumberg H, Frisch S, Husmann J. A new approach to simultaneously monitor (sympathetic) vasomotor reactions of skin and underlying deep tissues in man. *International Association for the Study of Pain*. 2005; Program No. 1221- P91.
- [27] Nioka S, Luo Q, Chance B. Human brain functional imaging with reflectance CWS. *Advances in experimental medicine and biology*. 1997; 428:237-42.
- [28] Rajan V, Varghese B, van Leeuwen TG, Steenbergen W. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers in medical science*. 2009;24(2):269-83.
- [29] Huppelsberg J, Walter K: Kurzlehrbuch Physiologie, Kapitel 4 Kreislauf, p69-98. ©2003 Georg Thieme Verlag
- [30] Lamprecht M, Obermayer G, Steinbauer K et al. Supplementation with a juice powder concentrate and exercise decrease oxidation and inflammation, and improve the microcirculation in obese women: randomised controlled trial data. *British Journal of Nutrition* (2013), 110, 1685–1695.
- [31] Kurusz M, High KM, Stammers AH, Toomasian JM. *Cardiopulmonary Bypass Circuits: Design and Use In: A practical approach to cardiac anesthesia*. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (2003) 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: Seite 733.
- [32] Neunhoffer F, Wiest M, Sandner K et al (2016) Non-invasive measurement of renal perfusion and oxygen metabolism to predict postoperative acute kidney injury in neonates and infants after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*; 117: 623–634.
- [33] Krug, A., Quantitative optische Gewebemessungen am Herzen und an der Leber, Dissertation. 1998, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
- [34] Edmonds HL, Jr. Detection and treatment of cerebral hypoxia key to avoiding intraoperative brain injuries. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(1):69-74.