

„Orthogonal polarization spectral imaging“

Eine neue klinische Methode für das Monitoring der Mikrozirkulation

Zusammenfassung

Mit „orthogonal polarization spectral imaging“ (OPS-Imaging) steht ein neues nichtinvasives Untersuchungsverfahren zur Verfügung, das mikrovaskuläre Veränderungen am Menschen für verschiedene Organe direkt sichtbar macht. Als Parameter stehen Gefäßdurchmesser, Erythrozytengeschwindigkeit und funktionelle Kapillardichte (FCD) zur Verfügung. Eine Aktivierung von Leukozyten kann direkt festgehalten und auch quantitativ bestimmt werden. Der transdermale Zugangsweg erlaubt eine Darstellung der Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen. Dort hat sich auch in ersten Erprobungen eine Möglichkeit zur nichtinvasiven Hämoglobin- (Hb-)bestimmung gezeigt. Durch Applikation an den unterschiedlichsten, auch soliden Organen können diese Parameter in verschiedenen Krankheitszuständen und -phasen beobachtet werden.

Schlüsselwörter

Mikrozirkulation · Orthogonal Polarization Spectral Imaging · OPS · Intravitalmikroskopie · Sublinguale Mukosa

Die Mikrozirkulation nimmt als Nahtstelle zwischen Blut und Gewebe eine zentrale Rolle bei der Versorgung der Zellen ein und sichert damit deren Überleben. Das Verständnis ihrer Funktion, sowohl unter physiologischen, als auch unter pathophysiologischen Bedingungen kann einen tieferen Einblick in verschiedene Krankheitsbilder gewähren. Bei akuten Vorgängen, wie Sepsis und Schock, oder chronischen, wie Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit, finden wir kennzeichnende Veränderungen der Mikrozirkulation. Die bisher verfügbaren Monitoringverfahren (nahe Infrarotphotoplethysmographie, nahe Infrarotspektroskopie, pH-Messung der Darmmukosa, venöse Kompressionsplethysmographie, computerunterstützte Kompressionsplethysmographie, Laser scanning confocal imaging) [7] haben verschiedene technische Grenzen und sind bei ihrer Anwendung am Menschen u. a. durch anatomische Gegebenheiten beschränkt. Trotz der zentralen Bedeutung der Mikrozirkulation werden wir in unserem therapeutischen Handeln hauptsächlich von makrozirkulatorischen Parametern wie mittlerem arteriellen Blutdruck, Herzindex und Sauerstoffverbrauch und -angebot geleitet. Dies ist im Wesentlichen dadurch bedingt, dass diese relativ einfach zu messen sind. Ziel eines adäquaten Monitorings sollte jedoch sein, die nutritive Versorgung insbesondere vitaler Organe zu erfassen.

Intravitalmikroskopie

Seit einigen Jahrzehnten bereits wird die Intravitalmikroskopie eingesetzt. Diese Methode basiert auf der Transillumination (150 W, 15 V, Halogen) dünner Schichten. Beispielhaft kann hier die Rückenhautkammer des Hamsters genannt werden. Insbesondere der Einsatz von Fluoreszenzfarbstoffen wie Rhodamin 6G oder Fluoresceinisothiocyanat- (FITC-)Dextran führt zu kontrastreichen Bildern. Ein Einsatz an soliden Organen ist jedoch erschwert. Außerdem sind die genannten Substanzen für eine Anwendung am Menschen nicht zugelassen und können somit nicht als klinisches Monitoringverfahren eingesetzt werden. Nur mit der Nagelfalkapillaroskopie gelingt eine Beurteilung auch an wachen Patienten. Das Verfahren ist aber auf diesen Bereich und damit in seiner Aussagekraft beschränkt [11].

„Orthogonal polarization spectral imaging“

Im Folgenden wird eine Neuentwicklung der Intravitalmikroskopie, das „orthogonal polarization spektral (OPS) imaging“, beschrieben (Groner et al. [4, Harris et al. 6]).

© Springer-Verlag 2002

Dr. C. Schießler
Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern,
Marchioninistr. 15, 81377 München
E-Mail: christian.schiessler@helios.med.uni-muenchen.de

C. Schießler · S. Schaudig · A. G. Harris
F. Christ

Orthogonal polarization spectral imaging – a new clinical method for monitoring of microcirculation

Abstract

The orthogonal polarization spectral (OPS) imaging technology is a new non-invasive method to directly visualize multiple conditions of the microcirculation which has several clinical applications in humans. Quantitative measurement of the diameter of vessels, the velocity of red blood cells and functional capillary density (FCD) can be made. Activation of leukocytes can be monitored and also quantified. A transdermal approach can be used in premature babies and neonates to view the microcirculation and has also been used experimentally to determine haemoglobin levels. The application to various surfaces and solid organs allows a variety of pathophysiologies and phases to be examined.

Keywords

Microcirculation · Orthogonal polarization spectral imaging · OPS · Intravital microscopy · Sublingual mucosa



Abb. 1 ◀ OPS-Sonde, angelegt am Oberarm eines Frühgeborenen aus der 27. SSW, 820 g

Die eingesetzte Sonde (Abb. 1), in die eine Lichtquelle und ein Sensor integriert sind, hat ungefähr den Umfang und die Länge eines Bleistiftes. Hierdurch wird eine einfache Handhabung begünstigt und der Einsatz auch an schwer zugänglichen Stellen ermöglicht.

Der klinische Zugang erfolgt über die sublinguale Schleimhaut. Im OPS-Bild wird eine Fläche von 1 mm² dargestellt (Abb. 2). Die hämoglobintragenden Erythrozyten absorbieren das Licht und kontrastieren so die Gefäße der Mikrozirkulation. Die dargestellten Gefäße mit einem Durchmesser von etwa 10–50 µm, die sich zu immer größeren vereinigen, sind postkapilläre Venolen. Kapillaren lassen nur jeweils einen Erythrozyten passieren und zeigen keine weitere Verzweigung nach peripher. Arteriolen werden hier bei der sublingualen Applikation nur schemenhaft im Hintergrund abgebildet.

Technische Grundlagen

Beim OPS-Imaging wird Licht einer Wellenlänge linear polarisiert, von einem sog. Beam splitter auf das Objekt gelenkt und durch ein Objektiv auf einen Bereich von ungefähr 1 mm Durchmesser fokussiert

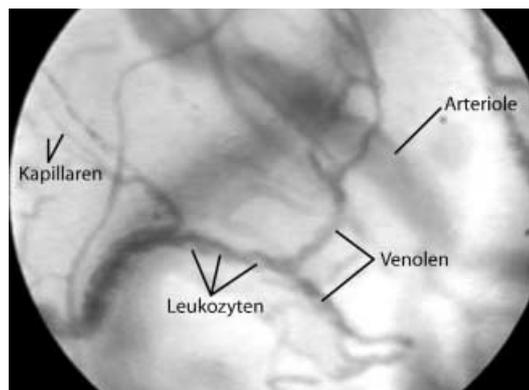


Abb. 2 ▶ OPS-Bild, sublinguale Mukosa: Kapillaren, postkapilläre Venolen und Arteriolen, Leukozyten (helle Aussparungen innerhalb der Gefäße)

(Abb. 3). Dort am Gewebe resultieren physikalische Phänomene wie Reflexion und Streuung. Ein Teil der Lichtstrahlen wird von der Oberfläche reflektiert, bleibt polarisiert und wird durch den Analyzer, der unmittelbar vor der Kamera sitzt, abgelenkt. Ungefähr 10 Streuungsereignisse sind notwendig, bevor eine Depolarisation stattfindet. Das vom Objekt zurückgeworfene Licht stammt z. T. aus einer Tiefe von 300 µm, sodass es dort eine virtuelle Lichtquelle bildet. Durch diese werden die Gefäße gleichsam von hinten angestrahlt; es entsteht der Eindruck einer Transillumination. Dieses Phänomen wird als Epiillumination bezeichnet. Dieser depolarisierte Anteil des Lichtes passiert den Analyzer und bildet damit die Grundlage der Bildgebung. Die Darstellung des Gewebes wird dann in Form einer Videosequenz auf einem S-VHS-Band festgehalten oder auf einer Festplatte gespeichert. Die Initialen „OPS“ geben diesen Vorgang wieder: Die Lichtquelle steht orthogonal (O) zur Abbildungsebene; sie erzeugt Licht, das linear polarisiert (P) wird, und das von einer durch einen Spektralfilter (S) bestimmten Wellenlänge ist. Die Wahl der Wellenlänge bei 548 nm stellt einen Kompromiss aus 2 gegensätzlichen Bereichen dar: Eine maximale Abbildung von Oxy- und Desoxyhämoglobin gelingt bei 420 nm, jedoch wäre hier die Eindringtiefe gering. Eine optimale Eindringtiefe, bei allerdings schlechterem Kontrast kleinerer Gefäße, wäre wiederum bei 810 nm gegeben.

Parameter

Eine quantitative Auswertung der OPS-Bilder erfolgt mit der in der Intravitalmikroskopie bereits etablierten Software „Cap-Image“ [8] bzw. einer semi-

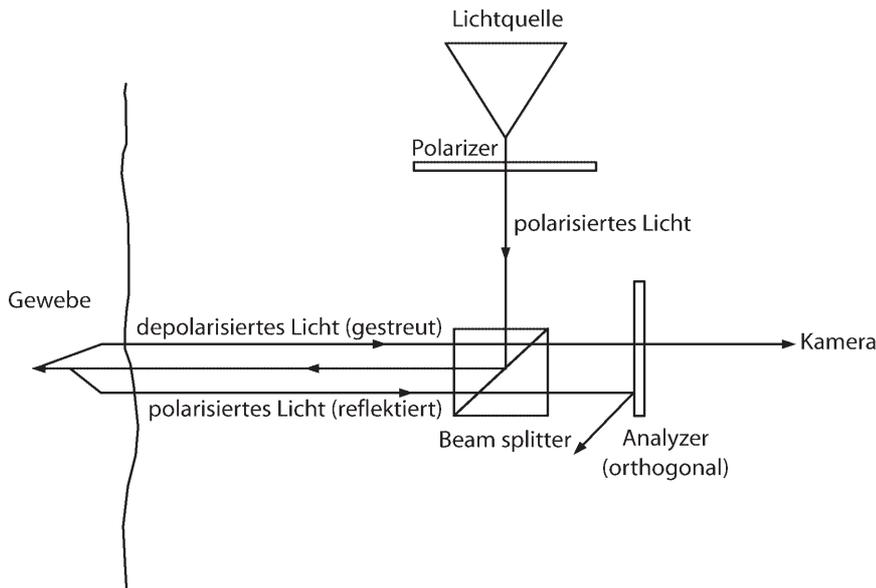


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung des OPS-Verfahrens

Tabelle 1

Mit OPS u. a. erfassbare Parameter

Parameter

- Gefäßdurchmesser
- Erythrozytengeschwindigkeit
- FCD
- Leukozytenzahl
- Hämoglobingehalt

automatischen Software (UK Technologie). Anhand der Blutsäule werden die Gefäße zunächst identifiziert, indem man die Durchmesser und das Verzweigungsverhalten beurteilt (Tabelle 1). Es können folgende mikrovaskuläre Parameter bestimmt werden: Durchmesser der Gefäße, Geschwindigkeit der Erythrozyten, sowie Anzahl rollender und adhärenter Leukozyten (Abb. 4). Ein weiterer Parameter ist die sog. funktionelle Kapillardichte (FCD), die als Strecke perfundierter Kapillaren pro Fläche ausgedrückt wird. Wie die Untersuchungen von Nolte et al. [10] belegen, ist die FCD ein Index der nutritiven Versorgung des Gewebes und wird als bester funktioneller Parameter für die Beurteilung der Mikrozirkulation angeführt. Die Blutkörperchen können am besten in laufenden Sequenzen verfolgt werden: Helle Aussparungen, die durch das vorbeifließende Blut kontrastiert werden, aber eine andere Dynamik zeigen, sind aktivierte Leukozyten.

Diese aktivierten Leukozyten bleiben an den Gefäßwänden haften (sticken) oder rollen in ganz charakteristischer Weise an diesen entlang. Ob in den Aussparungen (Lücken), die sich mit der Blutsäule mitbewegen, Leukozyten oder Thrombozyten enthalten sind, kann nicht beurteilt werden.

Applikationsorte

Als Applikationsort am anästhesierten Patienten bietet sich die sublinguale Mukosa an. Dies ist ein Bereich, der gut zugänglich ist. Er erscheint außerdem repräsentativ für Veränderungen des mikrovaskulären Blutflusses im Gastrointestinaltrakt, wie Weil et al. bezüglich der sublingualen Tonometrie zeigen konnten [13].

Auch an anderen Organen gibt es die Möglichkeit der Darstellung der Mikrozirkulation mit OPS-Imaging. Uhl et al. [12] gelang die intraoperative Darstel-

lung der zerebralen Mikrozirkulation am Menschen. Sie konnten dabei das Auftreten früher Spasmen von Mikrogefäßen bei Subarachnoidalblutung beobachten. Die intakte Leber des Menschen ist in vivo aufgrund ihrer Kapsel schwieriger zu beurteilen. Im Tierversuch ist sehr wohl eine Abbildung der Gefäßarchitektur der Leber möglich [9]. Herz, Konjunktiva, rektale Mukosa, Cervix uteri und die Haut sind weitere Organe, an denen bereits gearbeitet wird.

Mit der „hemocan analysis routine“ [3], die die Grundlage des Systems Hemocan® 1000 bildet, wurde in einer Pilotstudie versucht transdermal bei Früh- und Neugeborenen nichtinvasiv den Hämoglobingehalt im Kapillargebiet zu messen.

Limitationen

Welche Schwierigkeiten zeigen sich bei der Anwendung von OPS in der im Moment zur Verfügung stehenden Form? Im Vergleich zum Tiermodell ist es uns nicht möglich, das identische Gefäßbett in den unterschiedlichen Phasen zu beobachten. Auch ist es schwierig, stabile Bildfolgen über 30–60 s ohne größere Bewegungsartefakte sicher herzustellen. Der Applikationsdruck ist in der Tierkammer besser und in der vorgestellten Anwendung letztendlich nicht sicher kontrollierbar. Ob mit den von uns erhobenen Parametern die Mikrozirkulation ausreichend beschrieben und beurteilt werden kann, ist nicht gesichert. Diese Parameter sind aber im Tiermodell validiert und ihre Bedeutung ist belegt. An der Entwicklung weiterer Parameter wird bereits gearbeitet. Die Identifikation kontrastmittelmarkierter Leukozyten ist im Labor selbstverständlich leichter, jedoch, wie bereits dargestellt, beim Menschen nicht möglich. Bei beiden Anwendungen ist die Be-



Abb. 4 ► OPS-Bild, sublinguale Mukosa: Bestimmung der FCD als Länge der Strecke (durch manuelles Nachzeichnen der Kapillaren) pro Flächeneinheit

arbeitung mit der momentan verfügbaren Software noch unzureichend, weil sie sehr zeitaufwendig und nur im Anschluss an eine Untersuchung möglich ist. Die automatisierte Auswertung, die von UK Technologies entwickelt worden ist, bietet bereits einen Fortschritt, ist jedoch ebenfalls nur offline, also nach einer Untersuchung, möglich.

Fazit für die Praxis

OPS-Imaging ermöglicht eine nichtinvasive direkte Darstellung von mikrovaskulären Veränderungen am Menschen. Der klinische Zugang erfolgt über die sublinguale Schleimhaut, beispielsweise im Rahmen einer Anästhesie bei Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses. Als Parameter stehen dabei Gefäßdurchmesser, Erythrozytengeschwindigkeit und FCD zur Verfügung. Eine Aktivierung von Leukozyten, nach Herz-Lungen-Maschine im genannten Beispiel, kann direkt sichtbar gemacht und auch quantitativ festgehalten werden. Bei Früh- und Neugeborenen erlaubt der transdermale Zugangsweg eine Darstellung der Mikrozirkulation. Dort hat sich auch in ersten Erprobungen eine Möglichkeit zur nichtinvasiven Hb-Bestimmung gezeigt.

Literatur

1. Christ F, Raithel P, Gartside IB, Gamble J, Peter K, Messmer K (1995) Investigating the origin of cyclic changes in limb volume using mercury-in-silastic strain gauge plethysmography in man. *J Physiol* 487:259–272
2. Christ F, Abicht JM, Athellogou M, Baschnegger H, Niklas M, Peter K, Messmer K (1997) Cardiovascular monitoring of elective aortic aneurysm repair using methods of chaos analysis. *Int J Microcirc Clin Exp* 17:374–384
3. Christ F, Genzel-Borovicény O, Schaudig S et al. (2000) Monitoring of the microcirculation in cardiac surgery and neonates using OPS imaging. In: Messmer K (ed) *Orthogonal polarization spectral imaging*. Karger, Basel, pp 82–93
4. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5:1209–1212
5. Harris AG, Steinbauer M, Leiderer R, Messmer K (1997) Role of leukocyte plugging and edema in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 273:H989–996
6. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K (2000) Quantitative analysis of orthogonal polarization spectral images: validation in the hamster dorsal skinfold chamber. In: Messmer K (ed) *Orthogonal polarization spectral imaging*. Karger, Basel, pp 21–31
7. Jöbsis F (1977) Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198:1264–1267
8. Klyscz T, Junger M, Jung F, Zeintl H (1997) Cap image – a new kind of computer-assisted video image analysis system for dynamic capillary microscopy. *Biomed Tech (Berl)* 42:168–175
9. Langer S, Dobschuetz E v, Harris AG, Krombach K, Messmer K (2000) Validation of the orthogonal polarization spectral imaging technique on solid organs. In: Messmer K (ed) *Orthogonal polarization spectral imaging*. Karger, Basel, pp 32–46
10. Nolte D, Zeintl H, Steinbauer M, Pickelmann S, Messmer K (1995) Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *Int J Microcirc Clin Exp* 15:244–249
11. Pangratis N (1997) Diagnostic investigation using vital capillary microscopy and dynamic capillaroscopy. *Clin Hemorheol Microcirc* 17:371–383
12. Uhl E, Lehmeberg J, Steiger HJ, Messmer K (2000) Intraoperative observation of human cerebral microcirculation. In: Messmer K (ed) *Orthogonal polarization spectral imaging*. Karger, Basel, pp 72–81
13. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W et al. (1999) Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock [see comments]. *Crit Care Med* 27:1225–1229