

**MIKROZIRKULATORISCHE VERÄNDERUNGEN BEI
ORTHOSTATISCHER BELASTUNG UNTERSUCHT MIT HILFE DER
VENÖSEN KOMPRESSIÖNSPLETHYSMOGRAPHIE (VKP) UND DER
NAHE-INFRAROT PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE (NIRP)**

Isabel Nehring

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

**MIKROZIRKULATORISCHE VERÄNDERUNGEN BEI
ORTHOSTATISCHER BELASTUNG UNTERSUCHT MIT HILFE DER
VENÖSEN KOMPRESSIONSPLETHYSMOGRAPHIE (VKP) UND DER
NAHE-INFRAROT PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE (NIRP)**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Isabel Nehring

aus
Bonn
2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. F. Christ

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Duhm

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2002

Meiner Familie in Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungen	IV
Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Raumfahrtmedizin	3
1.3 Orthostatische Belastung	4
1.4 Valsalvamanöver	6
1.5 Venöse Kompressionsplethysmographie (VKP)	7
1.6 Nahe-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP)	8
1.7 Fragestellungen	12
Methodik	13
1.1 Einverständniserklärung	13
1.2 Probanden	13
1.3 Bestimmung der Herz-Kreislauf-Parameter	13
1.4 Temperaturmessung	14
1.5 Kipptisch	14
1.6 Valsalvamanöver	14
1.7 Versuchsablauf	15
2 Material	18
2.1 VKP	18
2.1.1 VKP-Versuchsaufbau	18
2.1.2 VKP-Datenanalyse	23
2.2 NIRP	29
2.2.1 NIRP-Versuchsaufbau	29
2.2.2 NIRP-Datenanalyse	31

3	Statistische Analyse	35
	Resultate	36
1.1	Herz-Kreislauf-Parameter	36
1.2	Temperaturmessung	36
2	VKP	38
2.1	Der arterielle Bluteinstrom (Qa) bei schrittweiser Veränderung der Körperlage	38
2.2	Veränderungen des arteriellen Bluteinstroms (Qa) bei Lageänderung nach +30° und -30°	40
2.3	Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (Kf) und der Jv-Ratio	41
3	NIRP	43
3.1	Der Blutvolumenpuls bei schrittweiser Veränderung der Körperlage	43
3.2	Veränderungen des Blutvolumenpulses bei Lageänderung nach +30° und -30°	50
3.3	Veränderungen des Blutvolumenpulses während Valsalvamanöver	53
3.4	Vergleich des nahe-infraroten Signals mit dem roten Signal	55
	Diskussion	57
1.1	Zentrale orthostatische Reflexe	57
1.2	Lokale Regulation des Blutflusses bei orthostatischer Belastung	58
2	Veränderungen der Herz-Kreislauf-Parameter bei Orthostase und Antiorthostase	61
3.1	Veränderungen des arteriellen Bluteinstroms (Qa) bei Orthostase und Antiorthostase	62
3.2	Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (Kf) und der Flüssigkeitsfiltration (Jv) bei Orthostase und Antiorthostase	64
4.1	Veränderungen des Blutvolumenpulses bei Orthostase und Antiorthostase	67
4.2	Veränderungen der NIRP-Parameter bei Orthostase und Antiorthostase	68
4.3	Veränderungen der NIRP-Parameter bei Valsalvamanöver	72

4.4	Vergleich des nahe-infraroten Signals mit dem roten Signal	75
5	Vergleich verschiedener nicht-invasiver Meßmethoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation	78
	Zusammenfassung	84
	Danksagung	87
	Literaturverzeichnis	88
	Lebenslauf	103

Abkürzungen

σ	Osmotischer Reflektionskoeffizient
ampl	Amplitude
ampldic	Amplitude der Dikrotie
auc	Fläche unter der Kurve
BD	Blutdruck
flux	Maximale Anstiegsgeschwindigkeit der Volumenpulsation
HF	Herzfrequenz
J _v	Flüssigkeitsfiltration
K _f	Flüssigkeitsfiltrationskapazität
KOD	Kolloidosmotischer Druck
LDF	Laser Doppler Fluxmetrie
VKP	Venöse Kompressionsplethysmographie
NIR-Licht	Nahe-infrarotes Licht
NIRP	Nahe-infrarot Photoplethysmographie
M _{Druck}	Druck der Kompressionsmanschette
PPG	Photoplethysmographie
P _v	Venöser Druck
P _{vi}	Isovolumetrischer venöser Druck
Q _a	Arterieller Bluteinstrom
RED-Licht	Rotes Licht
T _{ag}	Arterielle Grundschwingung
T _d	Dikrotiezeit
T _{dec}	Abfallzeit
T _f	Zeit bis zur maximalen Anstiegsgeschwindigkeit
T _{max}	Gipfelzeit
T _p	Pulsdauer
V _a	Vaskuläre Dehnung

Einleitung

1.1 Einführung

Die Mikrozirkulation stellt als terminale Strombahn den funktionell wichtigsten Teil des Gefäßsystems dar. Anatomisch besteht sie aus dem Kapillarnetz, den vorgeschalteten Arteriolen sowie den nachgeschalteten Venolen (127). Als Besonderheit der terminalen Strombahn sind die arterio-venösen Anastomosen anzusehen, welche besonders häufig im Bereich der akralen Hautareale (Finger, Zehen und Ohrläppchen) vorkommen und dort eine wichtige thermoregulatorische Funktion besitzen (79,127). Bei den Arteriolen handelt es sich um Widerstandsgefäße mit einer ausgeprägten adrenergen Innervation (123). Dadurch üben sie einen großen Einfluß auf den totalen peripheren Gefäßwiderstand aus (115) und spielen eine wichtige Rolle bei der Kreislaufregulation. Zusammen mit den präkapillären Sphinkteren bestimmen sie das Ausmaß der Kapillardurchblutung (123,127) und regulieren somit die Verteilung des Herzzeitvolumens (HZV) auf die einzelnen Organe. Die Arteriolen, die Kapillaren und die postkapillären Venolen sind für die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe verantwortlich (69). Im gesunden Gewebe besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Filtrations- und Reabsorptionsvorgängen an der mikrovaskulären Austauschfläche. Im Bereich der Kapillaren kommt es zu einer Flüssigkeitsfiltration in das interstitielle Gewebe. In den venösen Abschnitten wird interstitielle Flüssigkeit in die Venolen reabsorbiert sowie über Lymphgefäße abtransportiert (69). Die Kräfte, die dieses Gleichgewicht bestimmen, wurden erstmalig von Starling (136) 1896 beschrieben und von Pappenheimer und Soto-Rivera (113) in einer mathematischen Gleichung zusammengefaßt:

$$J_v = K_f * [(P_k - P_t) - \sigma * (p_k - p_t)]$$

wobei J_v = Flüssigkeitsaustausch ($\text{ml} \cdot 100\text{ml Gewebe}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), P = hydrostatischer Druck (mm Hg), π = dem kolloidosmotischen Druck (mm Hg) entspricht, t steht für Gewebe (tissue) und k für Kapillare. K_f repräsentiert den Filtrationskoeffizienten, welcher die Permeabilität der Kapillarwand für Wasser in ml Flüssigkeit pro mm Hg Druck in 100 ml Gewebe bei 37°C pro Minute angibt. σ ist der osmotische Reflektionskoeffizient, der die mikrovaskuläre Permeabilität für Proteinmoleküle darstellt. Ein Reflektionskoeffizient von 1,0 bedeutet eine totale Impermeabilität, ein Wert von 0 steht für eine unbehinderte Passage der Proteine durch

die Gefäßwand. Dieser Wert ist eine gewebespezifische Konstante und für jede onkotisch wirksame Substanz verschieden (43).

Pathologische Veränderungen der Starling-Kräfte führen zu Volumenverschiebungen zwischen dem intravaskulären und dem interstitiellen Raum und beeinträchtigen dadurch den Nährstoff- und Flüssigkeitsaustausch im Gewebe (40). Insbesondere Veränderungen von K_f und σ sind an der Entwicklung eines Schocksyndroms beteiligt (43). Durch die ausgeprägte Ödembildung wird zusätzlich die Oxygenierung der Gewebe behindert (56,57).

Die Mikrozirkulation spielt somit eine zentrale Rolle in der Regulation des gesamten Herz-Kreislauf-Systems und in der Aufrechterhaltung der einzelnen Organfunktionen. Störungen der Mikrozirkulation sind nachweislich an der Entstehung sowohl akuter als auch chronischer Erkrankungen beteiligt (36,40,96,133) und für den weiteren Krankheitsverlauf mit verantwortlich. Sie führen zu einer eingeschränkten Versorgung der betroffenen Organe und bewirken dadurch eine zunehmende Störung ihrer Funktion bis hin zum Organversagen. Um diesem Verlauf entgegenwirken zu können, müssen pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation so früh wie möglich erkannt werden, so daß eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann. Dennoch gibt es bis heute nur wenige Untersuchungsmethoden, die Rückschlüsse auf den Zustand der Mikrozirkulation zulassen. So schrieb Shoemaker 1991, daß sich „die Beurteilung der Gewebepfusion noch immer auf dem Stand des 19. Jahrhunderts befindet“(132). Diese Aussage trifft auch heute noch fast uneingeschränkt zu.

Zu den wichtigsten, heute gebräuchlichen Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation zählen plethysmographische Verfahren. Sie messen Veränderungen von Volumina in verschiedenen Organen oder Körpersegmenten (114), wobei der Begriff Plethysmographie von dem griechischen Wort „plethysmos“ abstammt, was soviel wie vervielfältigen beziehungsweise ansteigen bedeutet. In der vorliegenden Studie wurden zwei neu entwickelte plethysmographische Meßverfahren verwendet: die computerunterstützte venöse Kompressionsplethysmographie (VKP) und die nahe-infrarot Photoplethysmographie (NIRP). Das Potential beider Verfahren ist durch aufwendige Validierungsexperimente belegt (7,11,19,22,24,26-30,38,44,46-48,50-52,67,78,101,105,118,124) jedoch müssen die Limitationen und die Bedeutung für die verschiedenen Anwendungsgebiete in der praktischen Medizin noch erarbeitet werden.

1.2 Raumfahrtmedizin

Unsere Untersuchungen wurden zusammen mit dem Institute of Biomedical Problems (IMBP) der russischen Raumfahrtbehörde durchgeführt. Eine Voraussetzung für den Einsatz von bemannten Raumflügen ist die Erforschung der Einflüsse der Schwerkraft auf den menschlichen Körper sowie der physiologischen Veränderungen in der Schwerelosigkeit. Durch den Verlust der Schwerkraft kommt es zu Funktionsstörungen einzelner Organe und Organsysteme. Um die Auswirkungen der Schwerelosigkeit zu untersuchen, wird diese am Boden simuliert, wobei Versuche in 6° Kopftieflage zu den etablierten Verfahren zählen (31). In dieser Körperposition kommt es zu einer kopfwärtsgerichteten Flüssigkeitsverschiebung aus der unteren Extremität, die in gleicher Weise auch bei Kosmonauten im Weltall beobachtet wird (60,100). Diese Flüssigkeitsverschiebung ist oft mit dem Auftreten eines Gesichts- und Nackenödems, Kopfschmerzen, zentraler Hypervolämie und einer veränderten Hämodynamik verbunden. Das Zurückkehren in den Bereich der Schwerkraft führt häufig zu einer orthostatischen Intoleranz (17,60). Um die pathophysiologischen Vorgänge in der Schwerelosigkeit zu verstehen, ist die Erfassung der mikrozirkulatorischen Veränderungen eine wesentliche Voraussetzung. Bisher liegen diesbezüglich jedoch nur wenige Untersuchungsergebnisse vor.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden an gesunden Probanden orthostatische Belastungstests und Valsalvamanöver durchgeführt. Dabei untersuchten wir, inwieweit sich Veränderungen der Mikrozirkulation mit den beiden plethysmographischen Meßverfahren erfassen lassen, und ob die Probanden sich hinsichtlich ihrer mikrozirkulatorischen Reaktionen auf die Belastungstests voneinander unterscheiden.

Gesunde Probanden zeigen eine sehr unterschiedliche orthostatische Toleranz. Williamson et al. (145) beobachteten die orthostatischen Reaktionen von gesunden, untrainierten Probanden und gesunden Ausdauersportlern. Die Kriterien, um in die Gruppe der Sportler aufgenommen zu werden, waren zum einen ein maximaler Sauerstoffverbrauch von über $55 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ bei der Fahrradergospirometrie und die regelmäßige Ausübung eines Ausdauersports seit mindestens einem Jahr, zum Beispiel Langstreckenlaufen von über 40 Meilen pro Woche. Die Gruppe der untrainierten Probanden hingegen führten nicht regelmäßig einen Ausdauersport durch und kennzeichneten sich durch einen maximalen Sauerstoffverbrauch von weniger als $45 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. In dieser Studie untersuchten Williamson et al. die Reaktionen auf 70°-Kopfhochlagerung nach 30 Minuten Rückenlage oder nach 4 Stunden Kopftieflage bei -6°. Nach Rückenlage zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen,

nach Kopftieflage wiesen die trainierten Probanden eine signifikant schlechtere orthostatische Toleranz mit einem häufigeren Auftreten präsynkopaler Symptome wie Übelkeit und Sehstörungen und einer längeren Kreislaufregulationszeit auf als die untrainierten Probanden. Aufgrund dieser sehr unterschiedlichen und nicht vorhersehbaren Reaktion auf orthostatische Belastungen muß vor Raumflügen getestet werden, ob die Kosmonauten für die Schwerelosigkeit und die enormen Belastungen bei Rückkehr in den Bereich der Schwerkraft geeignet sind. Neben dem Blutdruck, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung und der Bewußtseinslage können Informationen über die Reaktion der kleinen Gefäße früher und genauer Auskunft geben, inwieweit Kosmonauten die orthostatische Belastung kompensieren können. Wie bereits oben erwähnt, besitzen die Arteriolen eine ausgeprägte adrenerge Innervation (123) und üben durch die enorme Variabilität ihres Gefäßdurchmessers einen großen Einfluß auf den totalen peripheren Gefäßwiderstand (115) aus. Sie stellen somit ein wichtiges Zielorgan der Kreislaufregulation dar.

Ein wesentlicher Punkt unserer Untersuchungen war es, herauszufinden, ob die beiden Meßverfahren NIRP und VKP die mikrozirkulatorischen Kompensationsmechanismen quantitativ darstellen und Probanden mit orthostatischer Dysfunktion erfassen können. Sie könnten dann zur Eignungsprüfung der Kosmonauten eingesetzt werden.

Die nicht-invasive Diagnostik des totalen peripheren Widerstands ist auch von hoher klinischer Bedeutung für das Monitoring von Patienten, insbesondere im Bereich der Anästhesiologie und Intensivmedizin. So kommt es bei einer Sepsis zu einer ausgeprägten Vasodilatation, wohingegen der Volumenmangelschock mit einer Vasokonstriktion der Hautgefäße einhergeht. Der zeitliche Verlauf, sowie eine quantitative Untersuchung dieser Veränderungen hätten einen erheblichen prognostischen Wert. Daher haben wir bei verschiedenen Provokationstests, die eine Vasokonstriktion beziehungsweise Vasodilatation bewirken, untersucht, ob diese mit Hilfe der NIRP und der VKP erfaßt werden können.

1.3 Orthostatische Belastung

Orthostase bedeutet eine aufrechte Körperhaltung. Orthostatische Belastungen treten bei Lageveränderung des Körpers vom Liegen zum Sitzen oder Stehen auf. Diese können entweder aktiv oder passiv durchgeführt werden. In dieser Studie handelt es sich um eine passive Veränderung der Körperlage mit Hilfe eines Kipptisches.

Das Aufrichten des Körpers löst komplexe Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems aus. Es kommt primär zu einer Umverteilung des Blutvolumens. Zirka 400-600 ml Blut versacken in den Kapazitätsgefäßen der Beine. Dadurch wird der venöse Rückstrom zum Herzen reduziert, die Füllungsdrücke des Herzens nehmen ab, so daß das Schlagvolumen verringert wird. Es resultiert ein Abfall des systolischen und des mittleren arteriellen Blutdrucks (76,91,127). Dies kann bei stärkerer Ausprägung zu einer cerebralen Minderperfusion führen und im Extremfall einen kurzen Bewußtseinsverlust auslösen (orthostatische Synkope) (86). Durch nervale und hormonelle Gegenregulationen wird die orthostatische Synkope meist verhindert. Eine sympatho-adrenerge Reaktion (86,91) führt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Herzens, wodurch das Herzzeitvolumen zunimmt. Gleichzeitig kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion, welche eine weitere Erhöhung des arteriellen Blutdrucks bewirkt (70). Neben der vermehrten sympathischen Aktivität spielen erhöhte Konzentrationen zirkulierender vasoaktiver Hormone (70,76,145) wie zum Beispiel Norepinephrin, Vasopressin und Plasmarenin eine wichtige Rolle. Sie verstärken insbesondere die sympathisch ausgelöste Vasokonstriktion im Bereich der Widerstandsgefäße. Neben den zentralen Reflexen kommt es zusätzlich zu lokalen Reaktionen wie dem veno-arteriellen Regulationsmechanismus und der myogenen Autoregulation. Der veno-arterielle Regulationsmechanismus wurde für Muskelgewebe und für subkutanes Fettgewebe beschrieben (6,42,63-65,73,95). Er wird durch eine venöse Druckerhöhung ausgelöst, die zu einer arteriellen Vasokonstriktion führt. Bei der myogenen Autoregulation bewirkt die Erhöhung des arteriellen Perfusionsdrucks eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, wodurch der Blutfluß konstant gehalten wird (71,73).

Bei Kopftieflage kommt es zu einem vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen. Über den Frank-Starling-Mechanismus nimmt das Schlagvolumen und auch das Herzzeitvolumen zu, der arterielle Blutdruck steigt an. Dies bewirkt eine Abnahme des Sympathikotonus und eine Erniedrigung der Konzentration der vasoaktiven Hormone, insbesondere des Norepinephrins, des Vasopressins und des Plasmarenins (145). Hieraus resultiert eine arterielläre Vasodilatation.

Diese Regulationsmechanismen ermöglichen eine schnelle Adaptation des Kreislaufs an unterschiedliche Körperpositionen. Passive Veränderungen der Körperlage mit Hilfe eines Kipptisches werden häufig verwendet, um die zentralen und peripheren kardiovaskulären Reflexe zu testen (12,15,32,75,76). In der durchgeführten Studie untersuchten wir die Reaktion der Probanden auf Orthostase und Antiorthostase hinsichtlich systemischer Parameter, wie der Herzfrequenz, dem Blutdruckverhalten und der Sauerstoffsättigung. Das

NIRP-Signal wurde kontinuierlich aufgezeichnet und „off-line“ analysiert. Ziel war es, zu eruieren, ob die erwarteten Gefäßreaktionen, eine Vasokonstriktion bei Orthostase und eine Vasodilatation bei Antiorthostase, mit der NIRP erfaßt werden können. Die VKP ermöglicht die nicht-invasive Bestimmung der Starling Kräfte und die Messung des arteriellen Blutflusses. Wir untersuchten, ob die beobachteten Parameter der NIRP und der VKP durch die Veränderung der Körperlage beeinflußt werden und ob an Hand der NIRP- und der VKP-Ergebnisse das Ausmaß der zentralen und peripheren Reflexmechanismen beurteilt werden kann, so daß Probanden mit orthostatischer Dysfunktion erkannt werden können.

1.4 Valsalvamanöver

Der Valsalvaversuch, oder auch Preßdruckversuch genannt, wurde von dem italienischen Anatomen und Chirurgen Antonio Valsalva (1666-1723) beschrieben und in die klinische Praxis eingeführt. Der Patient wird aufgefordert, nach maximaler Inspiration mehrere Sekunden die Luft anzuhalten und gegen einen definierten Widerstand zu pressen. Dabei werden die Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks gemessen. Der expiratorische Druckanstieg bewirkt eine Erhöhung des intrathorakalen und intraabdominellen Drucks, welche zu einer Abnahme des venösen Rückstroms zum Herzen führt. Dadurch nimmt das ventrikuläre Füllungs- und Schlagvolumen ab, der arterielle Blutdruck sinkt. Die Folge ist eine sympatho-adrenerge Reaktion mit nachfolgender Vasokonstriktion und Tachykardie. Nach Beendigung des Pressens nimmt der venöse Rückstrom abrupt zu, das Füllungs- und Schlagvolumen vergrößert sich wieder. Das vom linken Ventrikel ausgeworfene Blut strömt zunächst jedoch in ein stark vasokonstringiertes Gefäßbett, so daß es zu einem überschießenden Anstieg des Blutdrucks mit reflektorisch ausgelöster Bradykardie (39,85) kommt.

Der Valsalvaversuch dient zur Funktionsuntersuchung des Herzens (85) und des autonomen Nervensystems (39,62,76,91). Bei Erkrankungen dieser beiden Organsysteme sind die oben beschriebenen Reaktionen auf die hämodynamischen Veränderungen ausgelöst durch das Valsalvamanöver abgeschwächt, da entweder die Nervenleitungen, über die die Reflexe verlaufen oder aber das Herz- und Gefäßsystem als Zielorgan geschädigt sind.

Während des Valsalvamanövers wurde kontinuierlich das NIRP-Signal aufgezeichnet und untersucht, ob die Vasokonstriktion während Valsalvamanövers durch die NIRP erfaßt werden kann.

1.5 Venöse Kompressionsplethysmographie (VKP)

Bei der VKP handelt es sich um eine Form der Venenverschlußplethysmographie. Diese ist das älteste und bis heute am weitesten verbreitete Verfahren zur Messung des Blutflusses (116). Zum erstenmal beschrieben wurde diese Untersuchungsmethode 1905 von Brodie und Russell (14). Sie beruht auf der Volumenzunahme einer Extremität aufgrund der Unterbrechung des venösen Abflusses bei bestehendem arteriellen Bluteinstrom. Aus der initialen Geschwindigkeit des Volumenanstiegs läßt sich der arterielle Bluteinstrom Q_a berechnen. Am ältesten ist die Volumenplethysmographie (116), bei der die Volumenzunahme nach Venenverschluß mit Hilfe eines starrwandigen, mit Flüssigkeit oder Luft gefüllten Behälters bestimmt wird. Bei der gravimetrischen Plethysmographie werden die Volumenänderungen anhand von Gewichtsveränderungen ermittelt (116). Diese beiden plethysmographischen Meßmethoden sind jedoch aufwendig und sehr unhandlich. Whitney et al. stellten 1953 die Mercury in Silastic Strain Gauge Plethysmography (MSG)(144) vor, welche in den letzten Jahren von Gamble et al. weiterentwickelt wurde (50). Bei diesem Verfahren wird ein hochsensitiver quecksilberhaltiger Dehnungsmeßstreifen zirkulär um die Extremität gelegt, mit dessen Hilfe die Umfangsänderungen der Extremität gemessen werden können. Proximal des Dehnungsmeßstreifens befindet sich eine Druckmanschette, welche auf subdiastolische Werte aufgepumpt wird, so daß der Manschettendruck nur den venösen Abfluß, nicht jedoch den arteriellen Einstrom beeinflusst (48). Die durch die venöse Druckerhöhung bedingte Volumenerhöhung der Extremität läßt sich in zwei, zeitlich voneinander trennbare Phasen unterteilen (50). Zum einen kommt es zu einer vaskulären Dehnung V_a (erste, schnelle Volumenverschiebung) und zum zweiten zu einer langsamen Flüssigkeitsfiltration J_v mit einer Zeitkonstanten von >800 Sekunden. J_v verhält sich aufgrund dieser hohen Zeitkonstanten fast wie eine Gerade und wird daher in dem Analyseprogramm wie eine lineare Funktion behandelt (50). Aus diesen beiden Komponenten lassen sich wichtige mikrovaskuläre Parameter ableiten. Hierzu zählen die venöse Compliance, die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (Kf), der venöse Druck (P_v) und der isovolumetrische venöse Druck (P_{vi}) (50). Der P_{vi} ist der Manschettendruck, bei dem ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitsfiltration und -resorption herrscht und somit kein Nettoflüssigkeitsfluß zwischen den Gefäßen und dem Gewebe stattfindet. Der Kf-Wert ist definiert als das Produkt aus der totalen Gefäßoberfläche, die für die Flüssigkeitsfiltration zur Verfügung steht, und der Gefäßpermeabilität pro Flächeneinheit (47).

Gamble et al. (47) untersuchten die Auswirkung der passiven Orthostase auf den Kf-Wert und konnten zeigen, daß eine orthostatische Belastung von 40° – 60° den Kf-Wert nicht verändert. Aus ihren Ergebnissen schlossen sie, daß die Größe der perfundierten Gefäßoberfläche in einer Extremität und auch die Gefäßpermeabilität durch die Orthostase nicht beeinflusst wird (47). Sie postulierten, daß die durch die Orthostase ausgelöste Aktivierung zentraler und lokaler Reflexe zu einer Reduktion des lokalen Blutflusses führt und eine Erhöhung der mikrovaskulären Flüssigkeitsextraktion bewirkt, wodurch der kolloidosmotische Druck zunimmt. Diese Zunahme wirkt dem durch die Orthostase entstandenen erhöhten Kapillardruck entgegen, so daß die Nettoflüssigkeitsfiltration unverändert ist. Die Ergebnisse von Gamble et al. (47) stimmen mit den Untersuchungen von Sejrsen et al. (129) und von Michel et al. (97) überein. Mellander et al. (95) hingegen beobachteten bei Fußtieflagerung von $+80^\circ$ eine Abnahme der Flüssigkeitsfiltrationskapazität auf circa ein Fünftel des Ausgangswertes in Rückenlage. Letztere verwandten jedoch ein grundlegend verschiedenes Untersuchungsprotokoll.

Ein Ziel unserer Studie war daher, diese Diskrepanz zu untersuchen und die Veränderungen von Jv und Kf bei Orthostase und Antiorthostase mit einer verbesserten Technik zu erfassen. Dazu wurden die Kf-Werte, die sich nach Erhöhung des Kapillardrucks entweder durch eine Kompressionsmanschette oder durch Veränderung des hydrostatischen Drucks in Fußtieflage ergeben, miteinander verglichen. Auf diese Weise wollten wir den Einfluß der orthostatischen Reflexe auf den Kf-Wert studieren. Gleichzeitig haben wir den arteriellen Bluteinstrom bei jeder Lageänderung bestimmt und dadurch die direkten Auswirkungen der Orthostase und Antiorthostase auf den Blutfluß gemessen. Wir verwendeten zwei verschiedene Versuchsprotokolle. Bei der ersten Versuchsgruppe führten wir viele kleine Lageänderungen durch, bei der zweiten Gruppe jeweils nur eine größere Änderung der Körperposition. Dadurch sollte der Einfluß der Größe der Lageänderung auf das Versuchsergebnis erfaßt werden.

1.6 Nahe-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP)

Ein weiteres, nicht-invasives Verfahren zur Beurteilung der Mikrozirkulation stellt die Nahe-infrarot Photoplethysmographie (NIRP) dar. Sie basiert auf den Grundprinzipien der 1937 erstmalig von den Amerikanern Hertzman und Spealman (67) beschriebenen Photoplethysmographie. Sie beobachteten mit Hilfe einer photoelektrischen Zelle Veränderungen der Lichtdurchlässigkeit des Fingers aufgrund unterschiedlichen Blutgehalts. Photo-

plethysmographische Geräte arbeiten heutzutage entweder nach der Transmissionsmethode, bei der Photodetektor und Lichtquelle sich gegenüberliegen, oder nach der Reflektionsmethode, bei der Photodetektor und Lichtquelle nebeneinander auf einer Gewebeseite placiert sind (19,104,106). Bei dem Photoplethysmographiegerät, das wir in unserer Studie verwendet haben, handelt es sich um einen Reflektionsphotoplethysmographen.

Licht strahlt in das Gewebe ein und wird dort zerstreut, absorbiert und reflektiert (19). Die Absorption findet zum einen im soliden Gewebe (Epidermis, Bindegewebe und Knochen) in einer gleichbleibenden Menge statt, zum anderen im zirkulierenden Blutvolumen, welches sich pulssynchron verändert (11). Da der Absorptionskoeffizient des Blutes höher ist als der des umgebenden Gewebes, führen Veränderungen des Blutvolumens zu Veränderungen der vom Photodetektor wahrgenommenen Lichtintensität. Diese Veränderungen der Lichtintensität sind jedoch nur gering (1-2%) und müssen elektronisch verstärkt werden (106). Die Reflektion erfolgt ebenfalls sowohl am soliden Gewebe als auch an den Erythrozyten und den Gefäßwänden. Im Gegensatz zur Absorption ist jedoch die Reflektion des Gewebes sehr hoch, so daß die Steigerung der Reflektion, die durch ein vermehrtes zirkulierendes Blutvolumen bedingt ist, vernachlässigbar gering ist. Bei beiden Meßverfahren überwiegt also die Absorption gegenüber der Reflektion. Eine Erhöhung des zirkulierenden Blutvolumens führt somit sowohl bei der Transmissions- als auch bei der Reflektionsphotoplethysmographie zu einer Abschwächung der Lichtintensität am Photodetektor. Die Größe der vom Photodetektor wahrgenommenen Lichtmenge ist somit umgekehrt proportional zur zirkulierenden Blutmenge (106).

Das Signal der Photoplethysmographie entspricht dem Blutvolumenpuls. Dieser wird von Hertzman folgendermaßen beschrieben (67): „der Blutvolumenpuls stellt eine dreieckige Form dar mit einem steilen Anstieg (Anakrotie), einem etwas flacheren Abfall (Katakrotie) und einer deutlichen zweiten Spitze (Dikrotie) nach ungefähr 1/3 der abfallenden Strecke, welche jedoch geringer als das erste Maximum ist.“

Die Größe des Blutvolumenpulses ΔV ist abhängig von der Dehnbarkeit der Gefäßwände D und von dem intravaskulären Druck ΔP . Burton beschrieb diese Beziehung 1972 (16):

$$\Delta V = \Delta P \cdot D$$

Die Dehnbarkeit der Blutgefäße wird hauptsächlich von dem Tonus der glatten Gefäßmuskulatur beeinflusst. Dieser wiederum unterliegt der Kontrolle des autonomen Nervensystems (16), wobei sich sympathische Stimuli in der Amplitudenform widerspiegeln.

Durch eine Vasokonstriktion kommt es zu einem verminderten Blutfluß, wodurch sich die Amplitudengröße verringert. Eine Vasodilatation hingegen führt durch ein höheres Blutvolumen zu einer Vergrößerung der Amplitude. Schon Hertzman beschrieb 1937 den Einfluß verschiedener Reize (Kälte, Hitze, Valsalvamanöver und Amylnitrit) auf die Amplitudengröße (67). Arteriosklerose führt ebenfalls zu einer Veränderung der Dehnbarkeit der Gefäßwände und beeinträchtigt dadurch die Amplitudengröße und -form. Hertzman zeigte, daß die Pulscurve bei Patienten mit essentieller Hypertonie runder wird und keine Dikrotie mehr aufweist (67).

Lange Zeit wurden photoplethysmographische Aufzeichnungen manuell ausgewertet (35,38,80,81,105), was jedoch sehr mühsam und zeitaufwendig war. De Meersman stellte 1989 eine computerisierte Analyse der Photoplethysmographie vor (37). Er berechnete die Fläche unter der dikroten Kurve und das Verhältnis dieser Fläche zur Fläche unter der gesamten Pulsamplitude. Er erhielt eine signifikante Korrelation zwischen den manuellen und den mittels Computer ausgewerteten Daten ($p < 0.01$). Auch Blanc et al. (11) berichteten 1993 über eine computerunterstützte Analyse des Volumenpulses. Sie untersuchten die Veränderungen der Amplitude bei unterschiedlichen chirurgischen Manipulationen und fanden ebenfalls eine gute Übereinstimmung der manuell berechneten Werte mit denen der computerunterstützten Analyse, so daß sie den Einsatz für klinische Zwecke befürworteten. Die nozizeptiven Stimuli bewirkten eine signifikante Reduktion der Volumenpulsamplitude. Diese Amplitudenabnahme auf Schmerzreize wurde auch von anderen Autoren beobachtet (79,94). Weitere Anwendungsgebiete sahen sie in der Bestimmung der Effektivität der Prämedikation und der Erfassung des perioperativen Stresses (72). Die Beurteilung sympathischer Nervenblockaden (10,33,79-81), die Erfassung von hämodynamischen Störungen (38,112,114) und Arrhythmien (124), sowie die kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung (83,140) stellen zusätzliche Einsatzmöglichkeiten der Photoplethysmographie dar. Die NIRP ist ein nicht-invasives Verfahren, welches schnell und einfach bei jedem Patienten durchgeführt werden kann. Die Photoplethysmographie wurde bisher klinisch vor allem bei der Pulsoximetrie zur Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz eingesetzt. Die weitere klinische Anwendung wurde durch die Tatsache limitiert, daß die Gesamtmenge des durch das Gewebe dringenden Lichts nicht kalibriert werden kann, so daß nur relative Veränderungen der Lichtmenge erfaßt werden (38) und somit keine Absolutwerte erhältlich sind. Weitere Probleme der NIRP liegen in der Beeinflussung der gemessenen Signale durch den Applikationsdruck des Sensors, durch das Umgebungslicht und durch die lokale Temperatur (22).

Die zeitdiskrete NIRP stellt eine Form der computerassistierten Analyse von Volumenpulsen dar. Diese hat den Vorteil, daß man Absolutwerte erhält. Christ et al. (22) untersuchten die Volumenpulskurven bei gesunden Probanden und fanden eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und eine lineare Beziehung zwischen den Veränderungen der Amplitude und den einzelnen Zeitkennwerten des Volumenpulses. Bei jeweils 10 repetitiven Messungen lag die Standardabweichung bei allen zeitdiskreten Parametern zwischen 2,2 und 6,1%. Messungen an unterschiedlichen Fingern ergaben keine signifikanten Unterschiede. Baschnegger et al. (8) untersuchten zwei weitere Determinanten der Pulsvolumenkurve: die Fläche unter der Kurve in Bezug zur Pulsdauer (auc/T_p) und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit (flux). Letztere wurde bereits 1981 von Jorritsma et al. als ein Parameter beschrieben, der im Gegensatz zu der häufig verwendeten Pulswellenamplitude von den atembedingten Schwankungen des Blutvolumenpulses unabhängig sei (74,135). Auc/T_p und flux zeigten in den Untersuchungen signifikante Veränderungen bei verschiedenen physiologischen Tests wie dem Eintauchen der Hand in Eiswasser, einem Valsalvamanöver und der Anlage eines Tourniquets am Oberarm. Eine Vasodilatation führte bei beiden Werten zu einer Zunahme und eine Vasokonstriktion bewirkte eine Abnahme. Ein wesentlicher Vorteil des flux ist es, daß er als Absolutwert angegeben werden kann.

Wir untersuchten in der durchgeführten Studie die Aussagekraft aller zeitdiskreten Parameter, der Signalstärkeparameter sowie den flux-Wert bei physiologischen Tests, die eine Vasokonstriktion und Vasodilatation bewirken und eruierten, welche Determinanten der NIRP die Gefäßreaktionen am besten wiedergeben. Alle Parameter der Volumenpulse wurden für die Signale des nahe-infraroten Lichts und des roten Lichts ausgewertet, um Unterschiede der Signalqualität beider Wellenlängen zu erfassen.

1.7 Fragestellungen

1. Lassen sich Veränderungen der Mikrozirkulation während Orthostase mit Hilfe der Venösen Kompressionsplethysmographie und der Nahe-Infrarot Photoplethysmographie erfassen?
2. Welche Analyseform der Nahe-Infrarot Photoplethysmographie erlaubt die beste Charakterisierung des Blutvolumenpulses?
3. Bestehen bei der Nahe-Infrarot Photoplethysmographie Unterschiede in der Signalqualität in Abhängigkeit von der Wellenlänge?
4. Besteht eine Korrelation zwischen den mikrozirkulatorischen Parametern: Kennwerte des Volumenpulses, Flüssigkeitsfiltration, Flüssigkeitsfiltrationskapazität und den makrozirkulatorischen Parametern: arterieller Blutfluß in die Extremität, Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung?
5. Ist eine Differenzierung der durch die Orthostase induzierten zentralen und der peripheren Reflexe mit einer der Meßmethoden möglich?
6. Sind die Venöse Kompressionsplethysmographie und die Nahe-Infrarot Photoplethysmographie geeignet, Personen die zur orthostatischen Dysregulationen neigen zu identifizieren und somit als diagnostische Verfahren eingesetzt zu werden?

Methodik

1.1 Einverständniserklärung

Die Untersuchungen wurden an freiwilligen Probanden in Zusammenarbeit mit der russischen Raumfahrtbehörde, Institute of Biomedical Problems (IMBP) Moskau, von Juni bis Dezember 1996 in Moskau durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des IMBP genehmigt. Sie stellte einen Teil eines weltraummedizinischen Forschungsprojekts zur Untersuchung physiologischer Anpassungsvorgänge und pathophysiologischer Veränderungen während eines Aufenthalts in der Schwerelosigkeit dar. Zu anderen Zeitpunkten führten die Probanden weitere Tests im Rahmen dieses Projekts durch. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch unterzeichneten sie eine schriftliche Einverständniserklärung.

1.2 Probanden

An der Studie nahmen 12 gesunde Männer teil. Kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen sowie Stoffwechselerkrankungen waren nicht bekannt. Bei den Probanden handelte es sich um Nichtraucher, eine regelmäßige Medikamenteneinnahme lag bei keinem der Probanden vor. Sie wurden aufgefordert, die letzten 4 Stunden vor der Studie keinen Alkohol und Koffein zu sich zu nehmen. Die Studie wurde in 2 Versuchsreihen unterteilt, die in ihrem Versuchsablauf hinsichtlich der einzelnen Lagepositionen verschieden waren. Die erste Untersuchungsgruppe bestand aus 6 Probanden im Alter von 20 - 26 Jahren, mittleres Gewicht $74,1 \pm 11,7$ kg, mittlere Größe $177,7 \pm 5,6$ cm. Die zweite Gruppe wurde von 6 Probanden im Alter von 23 - 42 Jahren, mittleres Gewicht $79,5 \pm 7,1$ kg, mittlere Größe $180,7 \pm 5,2$ cm gebildet.

1.3 Bestimmung der Herz-Kreislauf-Parameter

Bei den Probanden wurde mit Hilfe eines 5 Kanal EKG-Geräts kontinuierlich die Herzfrequenz ermittelt. Der systolische, diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck

wurde alle 2 Minuten oszillatorisch am Oberarm mit einem automatischen Blutdruckmeßgerät ermittelt. Kontinuierlich wurde die Sauerstoffsättigung mit einem Pulsoximeter bestimmt, welches am Zeigefinger befestigt wurde. Alle Parameter wurden mit einem Siemens SC 9000 Monitor (Siemens AG, München, Deutschland) aufgezeichnet.

1.4 Temperaturmessung

Die Raumtemperatur und die Hauttemperatur der Probanden wurden alle 2 Minuten gemessen. Ein Thermoelement (Keithley, Cleveland, OH, USA) wurde neben dem Dehnungsmeßstreifen des VK-Plethysmographen mit Hilfe eines Klebestreifens an der Haut befestigt. Ein zweites Thermoelement zur Registrierung der Zimmertemperatur befand sich frei im Raum in der Nähe des Probanden. Eine Messung der Hauttemperatur im Bereich des Fingers erfolgte über die Temperatursonde, die in dem NIRP-Gerät (Laumann Medizin Technik, Selb, Deutschland) integriert ist. Auf diese Weise konnten Temperaturschwankungen der jeweils untersuchten Extremität direkt erfaßt werden.

1.5 Kipptisch

Die Probanden lagen auf einen manuell bedienbaren Kipptisch, bei dem die Füße auf einer Bodenplatte standen und die Schultern von Schulterstützen gehalten wurden. Hierdurch wurden Rutschbewegungen sowohl bei Lageänderungen in Kopftief- als auch in Fußtieflage verhindert. Die Kippbewegungen erfolgten innerhalb von einer Sekunde in die gewünschte Position (Abbildung 1).

1.6. Valsalvamanöver

Die Probanden wurden aufgefordert, tief einzusatmen und für 20 Sekunden gegen einen definierten Widerstand von 40 mm Hg zu pressen. Nach den 20 Sekunden erfolgte die Expiration, und die Probanden durften normal weiteratmen.

1.7 Versuchsablauf

Die Studie wurde in zwei Versuchsreihen mit jeweils 6 Probanden unterteilt. Die erste Versuchsreihe (Gruppe 1, G1) wurde im Juni 1996 durchgeführt, die zweite Versuchsreihe (Gruppe 2, G2) im Dezember 1996. Bei der ersten Gruppe wurden 12 kleine Veränderungen der Körperposition in Kopftief- und in Fußtieflage (Tabelle 1), beginnend mit der Kopftieflage, durchgeführt und die Herz-Kreislauf- sowie die mikrozirkulatorischen Veränderungen untersucht. In der zweiten Gruppe wurde hingegen nur jeweils eine Lageänderung von $\pm 30^\circ$ ausgeübt und die makro- und mikrozirkulatorischen Veränderungen mit denen der ersten Gruppe verglichen. Im Gegensatz zu der ersten Gruppe wurde in der zweiten Gruppe als erstes eine Fußtieflage eingenommen.

Die Versuche begannen bei beiden Gruppen in der horizontalen Ausgangslage. Zunächst wurden die Blutdruckmanschette, das EKG und die Pulsoximetrie angelegt. Der Fingerclip des NIRP-Geräts wurde am rechten Mittelfinger positioniert. Die VKP-Dehnungsmeßstreifen wurden um beide Waden gelegt und die Beine wurden auf einer speziellen Unterlage so gelagert, daß sich die Meßstreifen jeweils in Höhe des rechten Herzvorhofs befanden und keinen Kontakt zur Unterlage hatten. In dieser Position wurden die Dehnungsmeßstreifen durch eine definierte Längenänderung von je 5 mm kalibriert (50). Anschließend wurde eine VKP-Messung innerhalb von 35 Minuten durchgeführt. Danach wurde der arterielle Bluteinstrom mit dem VK-Plethysmographen gemessen und ein Valsalvamanöver ausgeübt. Im Anschluß an diese Ausgangsuntersuchungen, die sich bei den beiden Gruppen nicht unterschieden, wurde die Körperposition durch Kippen des Tisches nach dem jeweiligen Versuchsprotokoll geändert und die dadurch entstandenen Veränderungen im Extremitätenvolumen kontinuierlich aufgezeichnet.

In der ersten Gruppe wurde zunächst eine Kopftieflage durchgeführt, bei der folgende Positionen nacheinander erreicht wurden: -8° , -15° , -30° , -15° und -8° . Im Anschluß an die Kopftieflage wurde der Proband wieder in die horizontale Position gebracht und es erfolgte eine Fußtieflage mit den Positionen: $+15^\circ$, $+30^\circ$, $+70^\circ$, $+30^\circ$ und $+15^\circ$. Nach der Fußtieflage folgte erneut die Rückführung in die horizontale Lage. Die einzelnen Positionen wurden für jeweils 15 min eingehalten, danach wurde die nächste Position erreicht. Bei jeder Lageänderung wurden die Volumenveränderungen beider Waden mit dem VK-Plethysmographen aufgezeichnet. Gleichzeitig wurden die systemischen Variablen wie oben beschrieben über die gesamte Versuchsdauer ermittelt und kontinuierlich das NIRP-Signal aufgezeichnet. Am Ende jeder Position wurde der arterielle Bluteinstrom aus dem initialen

Volumenanstieg nach venöser Druckerhöhung gemessen und die Probanden aufgefordert, ein definiertes Valsalvamanöver durchzuführen.

In der zweiten Gruppe wurde im Anschluß an die Ausgangsuntersuchungen eine Fußtieflage mit $+30^\circ$ durchgeführt. Nach erneuter Horizontallage folgte die Kopftieflage mit -30° und abschließend wieder die horizontale Position. Die einzelnen Positionen wurden ebenfalls für jeweils 15 Minuten aufrechterhalten und alle oben beschriebenen Parameter wurden in gleicher Weise bestimmt. Die Abbildung 1 veranschaulicht den Versuchsaufbau anhand zweier Photographien und die Tabelle 1 zeigt die einzelnen Lagepositionen der beiden Gruppen.

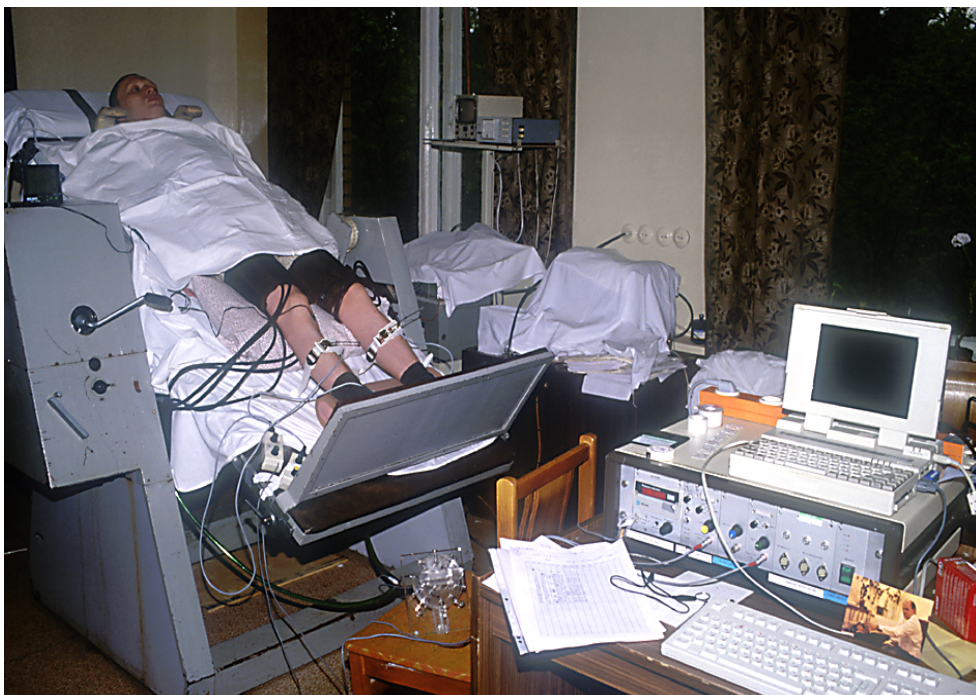
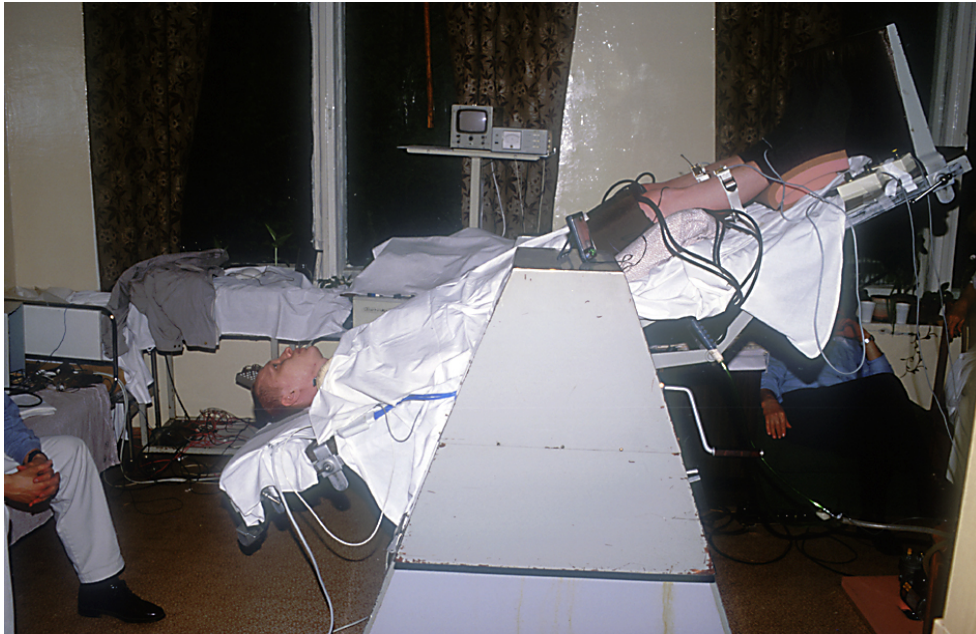
Tabelle 1

Lageänderungen

	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13
Gruppe 1	0°	-8°	-15°	-30°	-15°	-8°	0°	$+15^\circ$	$+30^\circ$	$+70^\circ$	$+30^\circ$	$+15^\circ$	0
Gruppe 2	0°	$+30^\circ$	0°	-30°	0°								

Die Tabelle 1 stellt die Lagepositionen für die beiden Versuchsgruppen 1 und 2 dar. In der ersten Gruppe wurden 12 kleinere Lageänderungen (P1-P13) durchgeführt, in der zweiten Gruppe jeweils nur eine Lageänderung von 30° in Fußtieflage und in Kopftieflage. Die Positionen wurden für jeweils 15 Minuten aufrechterhalten.

Abbildung 1

Versuchsaufbau

Die Abbildung 1 zeigt zwei Photographien des Versuchsaufbaus. Die Probanden liegen auf dem Kipptisch. Die Bodenplatte und die Schulterstützen verhindern das Verrutschen der Probanden durch die Lageänderungen. Das NIRP-Gerät, das VKP-Gerät, das EKG- und der Blutdruckmonitor sowie das Pulsoximeter sind während des gesamten Versuchsablaufs an den Probanden angelegt. Die obere Photographie zeigt die Kopftieflage mit $- 30^\circ$ und die untere Photographie die Fußtieflage mit $+ 30^\circ$.

2 Material

2.1 VKP

2.1.1 VKP-Versuchsaufbau

Die Venenverschlußplethysmographie wurde mit einem VKP-Gerät als computerunterstützte venöse Kompressionsplethysmographie durchgeführt, welche auf den Grundlagen des von Gamble et al. beschriebenen Mercury in Silastic Strain Gauge Plethysmography (MSG)-Protokolls (50) beruhen.

Eine Kompressionsmanschette wurde so eng wie möglich um den Oberschenkel gelegt. Diese Kompressionsmanschette (A. C. Cossor, London, UK) wurde speziell für die VKP-Untersuchungen angefertigt. Sie enthielt sechs Lufteinlässe, wodurch der Luftstromwiderstand gesenkt werden konnte und eine schnelle Füllung der Manschette ermöglicht wurde. Die Kompressionsmanschette wurde mit einer Luftpumpe (Compton type 2D/351 DM, Dawson, McDonald & Dawson Ltd, Ashbourne, UK) mit einer Ausflußleistung von 1,0 l/s verbunden. Alle 5-10 Minuten wurde die Kompressionsmanschette um jeweils 8 mm Hg aufgepumpt, wobei jedoch der diastolische Blutdruck nicht überschritten wurde. Für die exakte und schnelle Erhöhung der einzelnen Druckschritte wurde ein variabler Manschettendruckgeber im Department of Physiologie, Charing Cross and Westminster Medical School, London UK von I. Gartside und J. Gamble (53) entwickelt.

Distal der Druckmanschette wurde der VKP-Dehnungsmeßstreifen (Lectromed Coupling Unit Type 2583 Ltd., Letchworth Garden City, UK) am Unterschenkel in Höhe des maximalen Wadenumfangs angelegt (Abbildung 2). Dieser besteht aus einem elastischen Silikonschlauch mit einem inneren Durchmesser von 1,5 mm und einer Wanddicke von 0,5 mm (Esco Rubber Ltd, Hounslow, Middlesex, UK). Er wurde mit Quecksilber (Viscons Co., Harrow, Middlesex, UK) gefüllt, die Enden mit Molybdänstöpfeln verschlossen und mit Schmelzkappen (Heat Shrink Sleeveing, Innendurchmesser 2,4 mm, RS Components Ltd, UK) gesichert. Der elektrische Widerstand des Dehnungsmeßstreifens wurde in regelmäßigen Abständen bestimmt. Er betrug circa 0,05 Ω für jeden Zentimeter Länge. Überschritt er 1,0 Ω /cm, so wurde der Meßstreifen nicht mehr verwendet. Der Meßstreifen wurde als doppelte Schlinge auf einem seidenähnlichen Band mit Nylonhaltern befestigt. Diese Halter wurden alle 1,5 cm parallel zueinander angebracht und verhinderten das seitliche Verrutschen des

Meßbands, ohne die longitudinale Bewegung zu beeinträchtigen. Um die statische Reibung zu vermindern, wurden der Meßstreifen, das Seidenband und die Nylonhalter mit einem Silikonspray (PTFE silicone lubricant, RS Components Ltd, London, UK) eingesprüht. Das Seidenband wurde mit einer Klammer mit einem zweiten Seidenband verbunden und an die VKP-Schlinge fixiert. Dadurch konnte der VKP-Dehnungsmeßstreifen an verschiedene Beinumfangen problemlos angepaßt werden. Da Temperaturschwankungen den Widerstand des Dehnungsmeßstreifens beeinflussen, wurden die Temperaturveränderungen mit Hilfe einer Kupferspirale kompensiert (50,144).

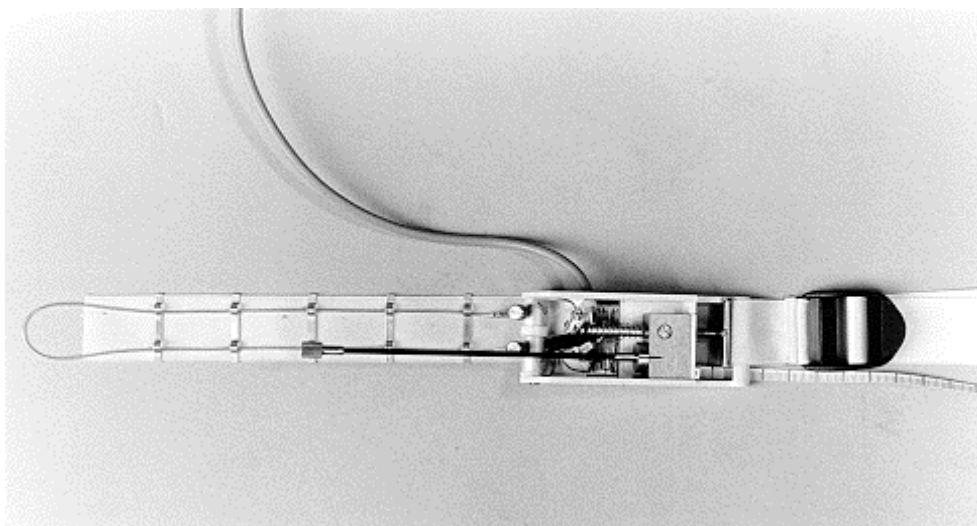
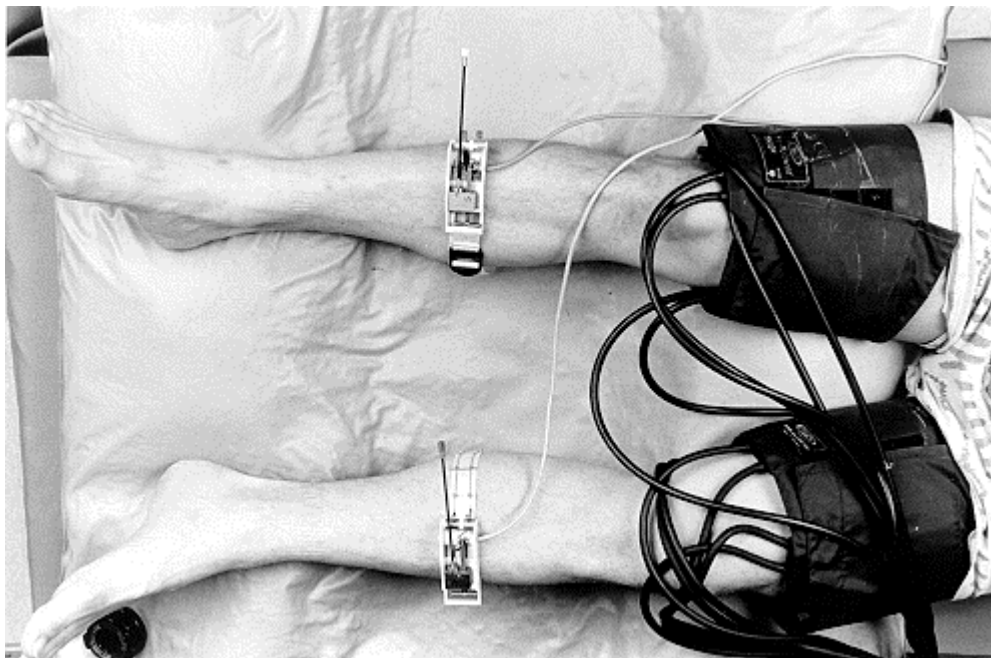
Der Dehnungsmeßstreifen bildete einen Arm einer balancierten Wheatstoneschen Brücke. Vergrößerungen des Beinumfangs führen zu einer proportionalen Dehnung des Meßstreifens und einer Erhöhung des elektrischen Widerstands, welche über die Wheatstonesche Brücke gemessen werden kann (50,144).

Zu Beginn jeder Messung wurde die Wheatstonesche Brücke balanciert, zunächst bei nicht gedehntem Meßstreifen und anschließend bei einer definierten Vorspannung des Meßstreifens, welche einer Längenzunahme von 2 mm entsprach. Der Ausgangspunkt der Dehnungskurve wurde erneut festgelegt. Nachfolgend mußte der Dehnungsmeßstreifen in situ kalibriert werden. Diese Kalibrierung geschah mit Hilfe einer sechseckigen Schraube, welche in fünf Zwierschritten gedreht wurde. Dadurch wurde eine reproduzierbare Längenzunahme des Dehnungsstreifens um 5 mm erreicht. Der Vorgang wurde danach in gleicher Weise wieder zur Ausgangsposition zurückgeführt. Dieses Verfahren legte die Beziehung des VKP-Signals und der Veränderung der Länge des Dehnungsmeßstreifens fest. Eine Hysterisis wurde ausgeschlossen. Der Verlauf sollte im auf- und absteigenden Teil identisch sein. War dies nicht der Fall, so wurde der Meßstreifen untersucht, die Kalibrierung erneut durchgeführt und bei bleibendem Fehler ausgetauscht.

Das VKP-Signal wurde zusammen mit den Signalen des variablen Manschettendruckgebers um ein Zehnfaches verstärkt (Devives Transducer Amplifier, Type 3559, Lectromed UK Ltd., Letchworth Garden City, UK) und gefiltert (Anti Aliasing Filter). Hierbei wurden alle Signale mit einer Frequenz von mehr als 0,5 Hz herausgefiltert.

Die verstärkten und gefilterten Signale wurden mit Hilfe der Analog-Digital-Wandlerkarte (Amplicon Liveline PC 30, Brighton, UK) in digitale Daten umgewandelt und einem IBM kompatiblen Computer zugeführt. Die Aufzeichnung der Signale erfolgte mit einer Rate von 1 Hz. Das Prinzip der VKP-Messung ist in Abbildung 3 dargestellt.

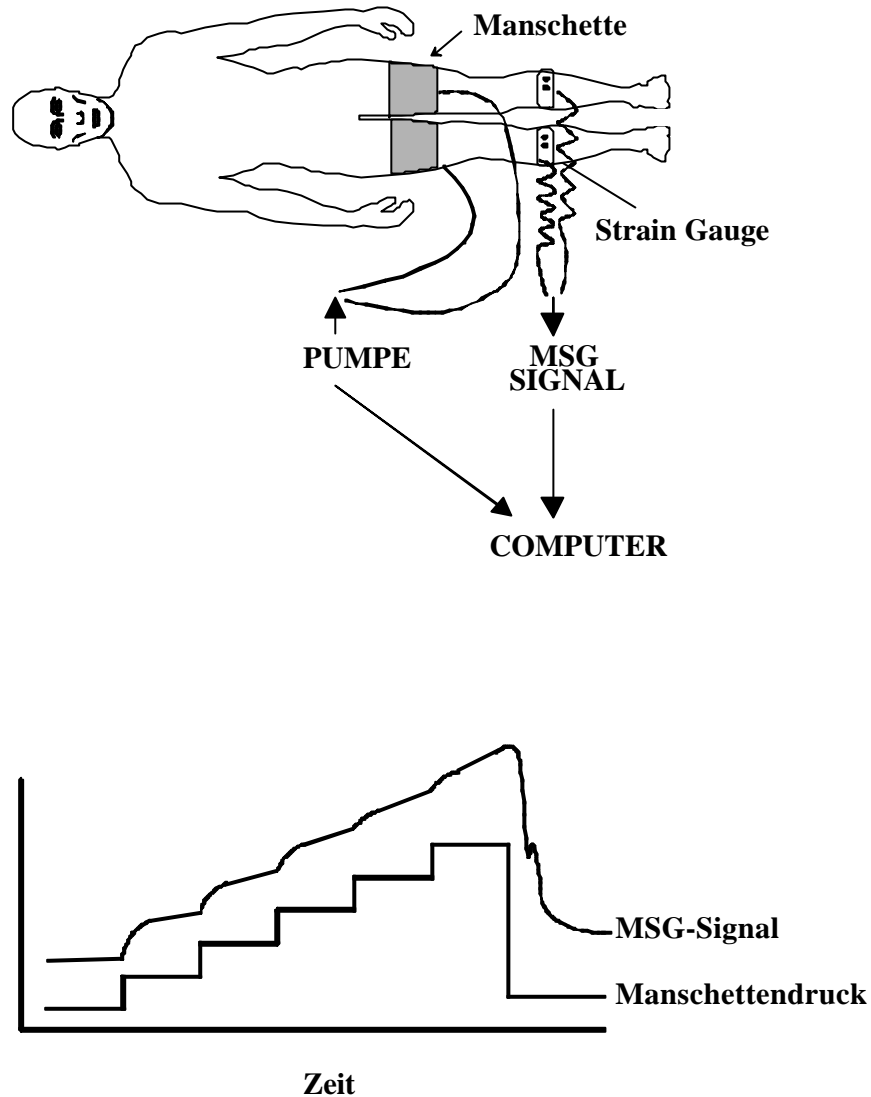
Abbildung 2

VKP-Dehnungsmeßstreifen

Die Abbildung 2 zeigt zwei Photographien des verwendeten Dehnungsmeßstreifens. In der oberen Aufnahme ist dieser in korrekter Lage an den Unterschenkeln des Probanden angebracht. An den Oberschenkeln befindet sich jeweils die Kompressionsmanschette. Die untere Aufnahme zeigt eine Nahaufnahme des Dehnungsmeßstreifens (die Photographien wurden freundlicherweise von Dr. med. C. Moser zur Verfügung gestellt)

Abbildung 3

VKP-Versuchsaufbau



Die Abbildung 3 stellt das Prinzip der VKP-Messung dar. Die Kompressionsmanschetten werden um beide Oberschenkel gelegt. Sie sind mit einer speziellen Pumpe verbunden, welche das exakte und schrittweise Aufpumpen der Manschetten um jeweils 8 mm Hg ermöglicht. Durch die Stauung kommt es zu einer Erhöhung des venösen Drucks, der zu einer Volumenzunahme der Extremität führt. Distal der Manschetten werden an den Waden in Höhe des maximalen Wadenumfangs die Dehnungsmeßstreifen positioniert. Aus der Zunahme des Wadenumfangs läßt sich nach Kalibration die Volumenzunahme bestimmen. Zusammen mit dem entsprechenden Manschettendruck wird das VKP-Signal nach Filtration und Verstärkung an einen IBM-kompatiblen Computer geleitet, kontinuierlich aufgezeichnet (unterer Abschnitt) und „off-line“ analysiert (20).

In der horizontalen Ausgangsposition wurde zunächst eine VKP-Messung wie oben beschrieben an beiden Beinen gleichzeitig durchgeführt. Anschließend wurden die einzelnen Lageänderungen entsprechend den jeweiligen Versuchsprotokollen vorgenommen. Diese führten zu einer Erhöhung des hydrostatischen Drucks und somit zu einer Zunahme des intravaskulären Drucks. Zur Ermittlung dieser intravaskulären Druckerhöhung wurde der Abstand zwischen dem rechten Vorhof ($\frac{1}{3}$ des Abstandes zwischen Sternum und aufliegendem Rücken) und der Mitte des Unterschenkels in Höhe des Dehnungsmeßstreifens gemessen und mit 0,776 multipliziert. Dieser Faktor berechnet sich aus der Erdanziehungskraft und aus dem spezifischen Gewicht von Blut (1.055). Die Flüssigkeitsfiltration (Jv) konnte anhand von zwei verschiedenen Methoden bestimmt werden (47). Zum einen wurde sie mit der venösen Stauung mittels Druckmanschette (CUSTEP-Protokoll) gemessen und zum anderen über die Veränderung des hydrostatischen Drucks durch Orthostase und Antiorthostase. Beide Werte wurden miteinander verglichen. Bei jeder Lageposition wurde der arterielle Bluteinstrom gemessen, indem die Manschette in einem Druckschritt auf 38,5 mm Hg aufgepumpt wurde. Er berechnete sich aus der Steigung der Volumenzunahme innerhalb der ersten zehn Sekunden.

2.1.2 VKP-Datenanalyse

Die Druckerhöhung durch die Blutdruckmanschette führt zu einer Behinderung des venösen Abflusses aus der abhängigen Extremität. Dies hat zur Folge, daß der venöse Druck der Extremität ansteigt, bis der Manschettendruck erreicht wird. Die Erhöhung des venösen Drucks bedingt eine exponentielle Volumenzunahme der Extremität (50,144), welche mit dem hochsensitiven Dehnungsmeßstreifen ($<0,02 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml Gewebe}^{-1}$ werden registriert) erfaßt werden kann. Diese Volumenzunahme läßt sich in 2 Komponenten unterteilen.

Zunächst kommt es durch die vaskuläre Dehnung V_a zu einer Volumenzunahme der postkapillären Kapazitätsgefäße. Die Zeitkonstante dieser exponentiellen Veränderung beträgt $12,7 \pm 1,8$ Sekunden (50). Unter der Zeitkonstanten versteht man die Zeit, in der der Wert der Exponentialfunktion auf den e-ten Teil absinkt oder ansteigt. Der asymptotische Wert wird definitionsgemäß nach 5 Zeitkonstanten erreicht, nach dieser Zeit verändert sich der Wert der Exponentialfunktion nur noch geringfügig. Bei der vaskuläre Dehnung ist dies nach circa 75 Sekunden der Fall.

Die zweite, langsamere Komponente ist die Flüssigkeitsfiltration J_v , die sich durch die Erhöhung des hydrostatischen Drucks ergibt. Sie besitzt eine Zeitkonstante von deutlich mehr als 800 Sekunden. Da die einzelnen Druckschritte maximal 600 Sekunden andauern, kann diese Funktion wie eine Gerade behandelt werden. Die Filtrationsrate entspricht der Steigung der langsamen Komponente nach Abschluß der vaskulären Dehnung. Der Computer verwendet zur Berechnung der Filtrationsrate folgende Formel (50):

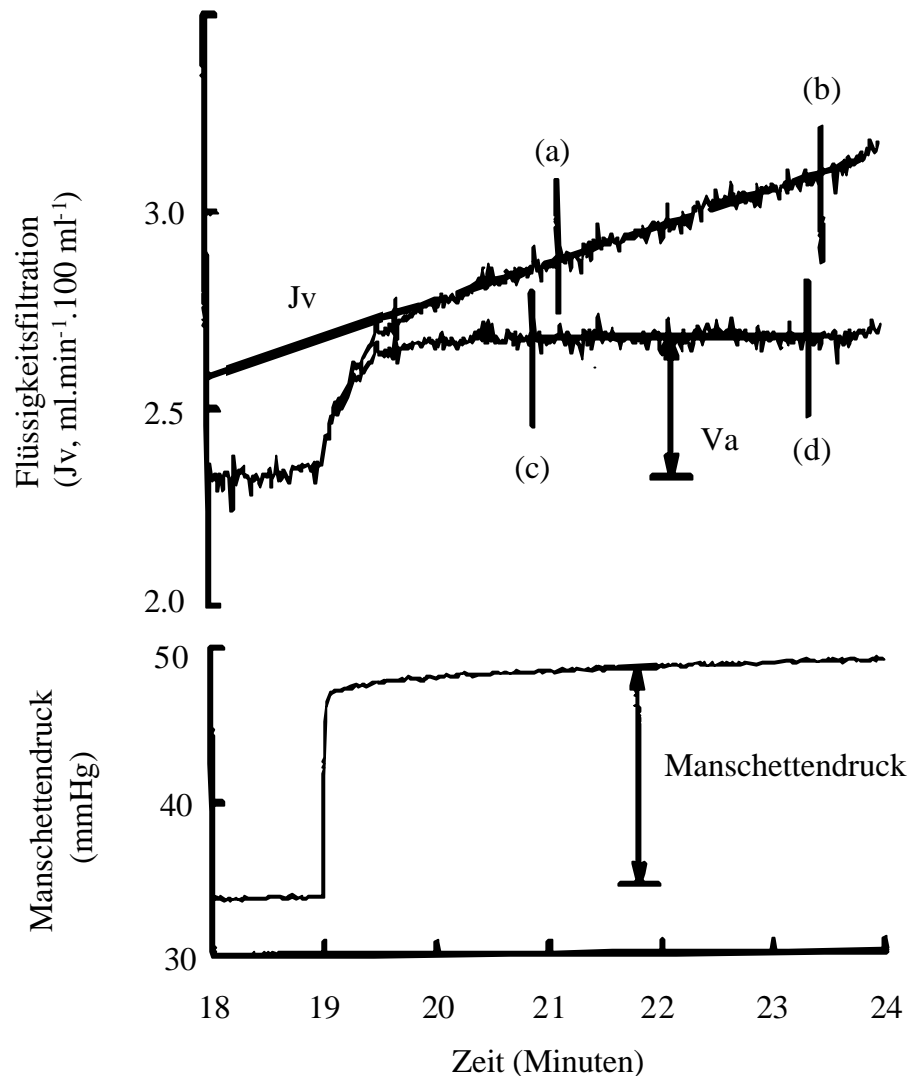
$$J_v = dy/dx \cdot TS \cdot G_c \cdot 2 \, dc/C \cdot 100$$

wobei dy/dx die Steigung der linearen Flüssigkeitsfiltration ist, TS der Meßzeitraum, G_c die Kalibration des Dehnungsmeßstreifen, dc die Volumenänderung der Extremität und C der ursprüngliche Umfang der Extremität in Höhe des Dehnungsmeßstreifens.

Die Abbildung 4 veranschaulicht anhand einer Originalaufzeichnung diese Volumenveränderungen der Extremität auf eine einmalige Druckerhöhung mittels einer Kompressionsmanschette.

Abbildung 4

Volumenzunahme einer Extremität bei der VKP-Messung



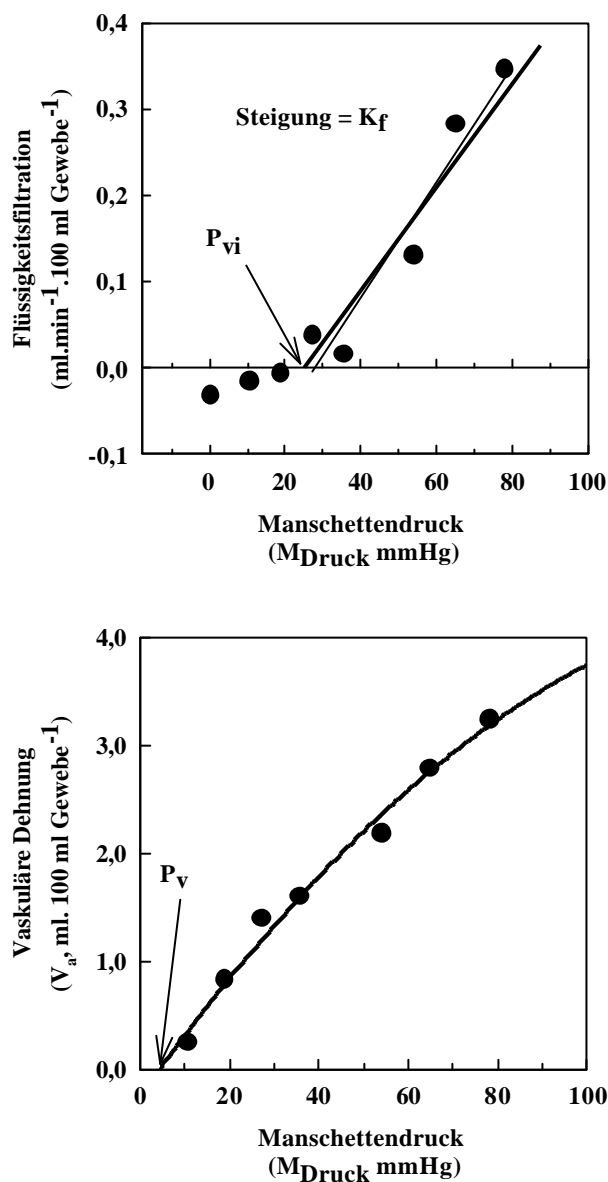
Die Abbildung 4 zeigt eine Originalaufzeichnung der Volumenänderung einer Extremität auf eine einmalige Druckerhöhung mittels Kompressionsmanschette. Der applizierte Druck ist in dem unteren Abschnitt dargestellt. Die Volumenzunahme läßt sich in zwei Exponentialfunktionen unterteilen, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Zeitkonstanten voneinander getrennt werden können. Zu Beginn der Druckerhöhung kommt es zu einer schnellen Volumenzunahme bedingt durch die vaskuläre Dehnung (V_a). Diese erreicht nach circa 75 Sekunden einen asymptotischen Wert, gekennzeichnet durch die Strecke c-d. Neben der V_a -Funktion kommt es zu einer langsamen, progredienten, linearen Volumenzunahme durch die vermehrte Flüssigkeitsfiltration (J_v). Diese läßt sich aus der Steigung zwischen den Punkten a und b berechnen (47).

Bei jeder Druckerhöhung erhält man 3 Werte: den Manschettendruck (M_{Druck} , mm Hg), die vaskuläre Dehnung (V_a , ml \cdot 100 ml Gewebe⁻¹) und die Flüssigkeitsfiltration (J_v , ml \cdot 100 ml⁻¹ \cdot min⁻¹). Am Ende der VKP-Analyse trägt der Computer die berechneten V_a -Werte gegen die korrespondierenden Manschettendrücke auf. Das Verhältnis dieser beiden Parameter wird meist durch eine Exponentialfunktion beschrieben. Der Schnittpunkt dieser Funktion mit der Abszisse entspricht dem venösen Druck P_v der Extremität (26). Werden die J_v -Werte in gleicher Weise gegenüber den entsprechenden Manschettendrücken aufgetragen, so erhält man eine Regressionsgerade erster Ordnung, sobald M_{Druck} den isovolumetrischen Druck P_{vi} übersteigt, der sich aus dem Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse ergibt. Unter dem P_{vi} versteht man den Manschettendruck, bei dem die transmikrovaskulären Kräfte in einem dynamischen Gleichgewicht stehen. Bei diesem Druck findet an der mikrovaskulären Austauschfläche kein Nettoflüssigkeitsfluß statt, da die Flüssigkeitsfiltration und – resorption gleich groß sind. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht der Flüssigkeitsfiltrationskapazität K_f (25,47) (Abbildung 5).

Mit Hilfe dieser Geraden lassen sich nun in einem zweiten Schritt für jeden beliebigen Druckwert die dazugehörigen J_v -Werte berechnen. Zur Unterscheidung der gemessenen und der berechneten J_v -Werte werden erstere mit $J_{v\text{CUSTEP}}$ und letztere mit $J_{v\text{Rech}}$ bezeichnet. Im Anschluß an das CUSTEP-Protokoll wurde die Körperlage entsprechend der Versuchsprotokolle verändert. Auf diese Weise konnten erneut J_v -Werte in den einzelnen Lagepositionen für die dazugehörigen hydrostatischen Druckänderungen ermittelt werden. Diese J_v -Werte werden mit $J_{v\text{Lage}}$ bezeichnet. Aus der Steigung der Regressionsgeraden der $J_{v\text{Lage}}$ -Werte und den hydrostatischen Druckwerten wird wiederum die K_f berechnet ($K_{f\text{Lage}}$) und mit dem K_f -Wert des CUSTEP-Protokolls ($K_{f\text{CUSTEP}}$) verglichen. Der Quotient aus den gemessenen $J_{v\text{Lage}}$ -Werten und den berechneten $J_{v\text{Rech}}$ -Werten wird als J_v -Ratio bezeichnet. Die Beziehung von $J_{v\text{Rech}}$ und $K_{f\text{CUSTEP}}$ ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 5

Jv-Komponente und Va-Komponente bei verschiedenen Manschettendrücken



Die Abbildung 5 beschreibt im oberen Abschnitt die Beziehung zwischen der Flüssigkeitsfiltration J_v und den applizierten Manschettendrücken. Es zeigt sich eine Regressionsgerade 1. Ordnung, deren Steigung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität K_f und deren Schnittpunkt mit der Abszisse dem isovolumetrischen Druck P_{vi} entspricht. Unter dem P_{vi} versteht man den Druck, bei dem kein Nettoflüssigkeitsfluß stattfindet. Im unteren Abschnitt entsprechen die Punkte den gemessenen vaskulären Dehnungskomponenten nach der schrittweisen venösen Druckerhöhung. Die Regressionsgerade wird meist durch eine Exponentialfunktion beschrieben, wobei der Schnittpunkt mit der Abszisse der venöse Druck (P_v) ist (50)(modifiziert aus (47)).

Abbildung 6

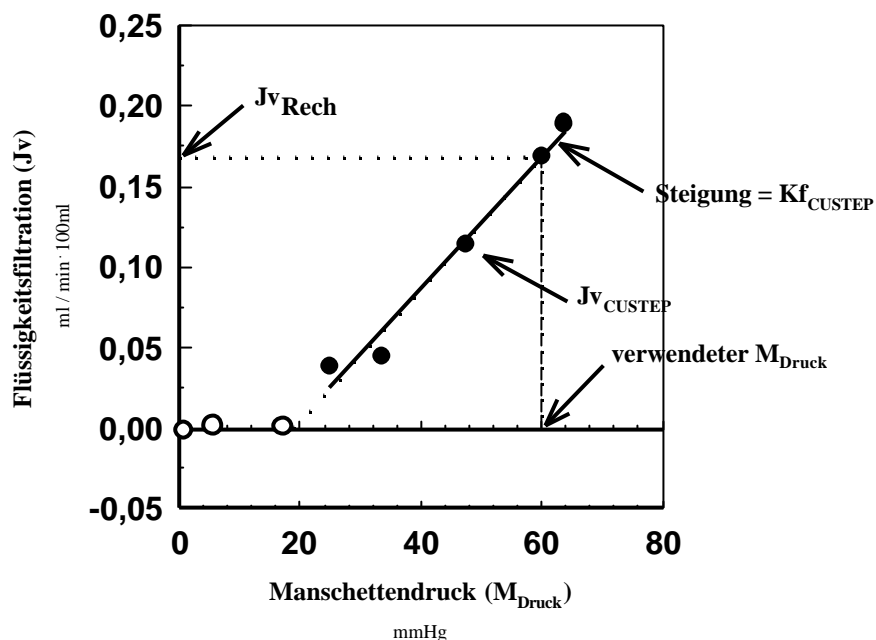
Bestimmung von Jv_{Rech} aus der Kf_{CUSTEP} 

Abbildung 6 veranschaulicht die Beziehung von Kf_{CUSTEP} und Jv_{Rech} bei einem Probanden. Sobald der isovolumetrische Punkt überschritten ist, zeigt sich eine lineare Relation zwischen Jv_{CUSTEP} und M_{Druck} . Die Steigung dieser Geraden entspricht Kf_{CUSTEP} . Sie erlaubt, für denselben Probanden für jede beliebige hydrostatische Druckerhöhung durch Kopfhochlagerung den erwarteten Jv -Wert zu berechnen, der als Jv_{Rech} bezeichnet wird. Der Quotient aus den tatsächlich, durch die hydrostatische Druckerhöhung gemessenen Jv -Werten (Jv_{Lage}) und den Jv_{Rech} -Werten wird als Jv -Ratio bezeichnet (45) (modifiziert aus (25)).

Ein weiterer Parameter, der mit der VKP-Messung bestimmt wird, ist der arterielle Bluteinstrom Q_a (48), der den gesamten Blutfluß in der Extremität reflektiert und dabei auch den kollateralen Blutfluß berücksichtigt. Q_a wird aus dem initialen Volumenanstieg (ersten zehn Sekunden) nach Manschettendruckerhöhung berechnet (48).

Tabelle 2

Berechnete Parameter der VKP-Messung

Parameter	Berechnung	Einheit
Venöser Druck P _v	Schnittpunkt der V _a -Funktion mit der Abszisse	mm Hg
Arterieller Bluteinstrom Q _a	Initialer Volumenanstieg bei $M_{\text{Druck}} = 38,5 \text{ mm Hg}$	$\text{ml} \cdot 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Isovolumetrischer venöser Druck P _{vi}	Schnittpunkt der J _v -Funktion mit der Abszisse	mm Hg
Flüssigkeitsfiltrationskapazität K _f	Steigung der J _v -Funktion	$\text{ml} \cdot 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$
J _v -Ratio	$J_{v\text{Lage}} / J_{v\text{Rech}}$	

In der Tabelle 2 sind zur Übersicht die einzelnen Parameter, die aus den Werten M_{Druck} , V_a , und J_v ermittelt werden, ihre Berechnung und die dazugehörigen Einheiten aufgeführt.

2.2 NIRP

2.2.1 NIRP-Versuchsaufbau

Die NIRP-Messungen wurden mit dem Gerät Laumann Medizin Technik (Selb, Deutschland) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen computerunterstützten Reflektionsphoto-plethysmographen (20,22). Das Photoplethysmographiesignal läßt sich in zwei Komponenten unterteilen (7). Die eine Komponente stellt den pulsatilen Anteil dar und entsteht durch die Veränderungen des Blutvolumenpulses. Die zweite Komponente wird von dem totalen Erythrozytenvolumen unterhalb des Sensors bestimmt. Sie entspricht somit der Vaskularisierung des untersuchten Gewebes (7,38). In der durchgeführten Studie wurde nur die pulssynchrone Komponente ausgewertet.

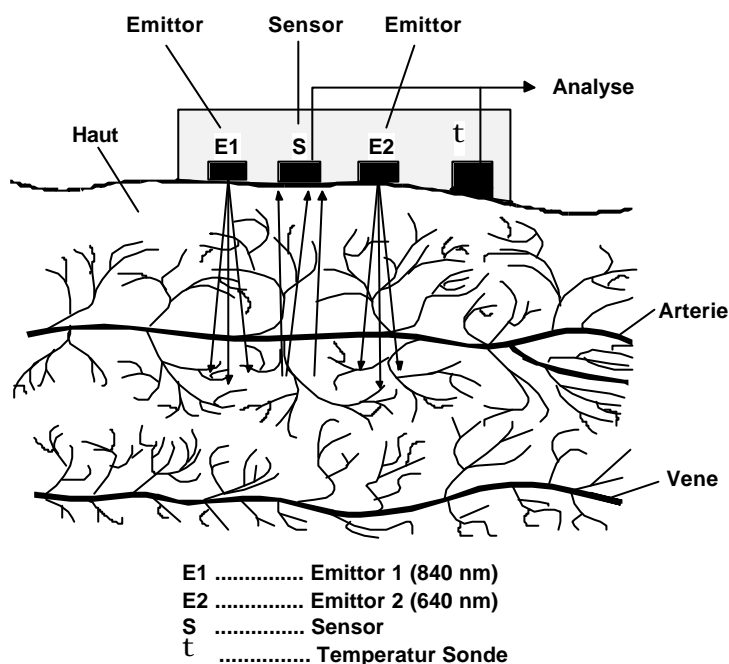
In einem Fingerclip befanden sich zwei Lichtemittoren, ein Sensor und ein Temperaturfühler. Der Lichtemittor 1 strahlte nahe-infrarotes Licht (NIR) mit einer Wellenlänge von 840 nm in das Gewebe, der Lichtemittor 2 rotes Licht (RED) mit einer Wellenlänge von 640 nm. Der Sensor lag zwischen den beiden Lichtemittoren auf derselben Gewebssseite (Abbildung 7). Die Emittoren und der Sensor besaßen einen Abstand von jeweils 5 mm. Die Lichtleistung betrug im Mittel 1,25 mW und maximal 5 mW und die Signalaufzeichnungsrate 128 Hz. Die Signale wurden direkt nach der Aufzeichnung gefiltert, wobei Frequenzen kleiner 0,5 Hz herausgefiltert wurden. Anschließend wurden die Signale verstärkt und kontinuierlich über eine Analog-Digital-Wandlerkarte einem IBM kompatiblen Computer zugeführt.

Die Pulsvolumenkurven konnten direkt zum Zeitpunkt der Aufzeichnungen betrachtet werden. Zu Beginn jeder Aufzeichnung mußte der Verstärkungsfaktor eingestellt werden, bei dem die Kurve des Blutvolumenpulses bildschirmfüllend dargestellt wurde. Für die „off-line“-Analyse konnten die Daten wieder aufgerufen werden. Der Verstärkungsfaktor, der zu Beginn der Aufzeichnung gewählt wurde, mußte erneut eingegeben werden. Zu Beginn jeder Auswertung wurden die Daten ein zweites Mal gefiltert, hierbei wurden Frequenzen größer 30 Hz entfernt. Anschließend mußten die Meßzeiträume festgelegt werden, in denen die Blutvolumenpulse untersucht werden sollten, wobei diese typischerweise 30 beziehungsweise 15 Sekunden betragen. In diesen Meßzeiträumen wurden von der Software folgende Zeitpunkte identifiziert: der Pulsanfang, die Zeit bis zur maximalen Anstiegsgeschwindigkeit, bis zum Amplitudenmaximum und bis zur Dikrotie. Diese Zeitpunkte mußten überprüft werden. Zu diesem Zweck wurde jeder Blutvolumenpuls innerhalb der Meßzeiträume einzeln betrachtet und bei fehlerhaften Zeitpunkten mußten diese manuell korrigiert werden. Für die

einzelnen Zeitpunkte galten die folgenden Kriterien. Der Pulsbeginn ist der Zeitpunkt, bei dem die abfallende Kurve des vorherigen Blutvolumenpulses in die ansteigende Kurve des aktuellen Blutvolumenpulses wechselt. Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit kennzeichnet sich durch die maximale Steigung des Anstiegs der Blutvolumenkurve zwischen Pulsbeginn und dem ersten Maximum. Unter dem Amplitudenmaximum versteht man das erste Maximum des Blutvolumenpulses und unter der Dikrotie das zweite, kleinere Maximum.

Abbildung 7

Nahe-Infrarot Photoplethysmographie



Die Abbildung 7 zeigt das Prinzip der Nahe-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP). Die NIRP-Meßsonde besteht aus einem Fingerclip mit zwei Lichtemittoren, einem Sensor und der Temperatursonde. Licht wird mit einer Wellenlänge von 840 nm und 640 nm in das Gewebe gestrahlt. Dort werden die Lichtstrahlen zerstreut, absorbiert und reflektiert. Die Absorption und die Reflektion ändern sich in Abhängigkeit des zirkulierenden Blutvolumens. Die reflektierten Lichtstrahlen werden von dem Lichtempfänger wahrgenommen. Das NIRP-Signal wird nach Filterung und Verstärkung über eine Analog-Digital-Wandlerkarte einem IBM kompatiblen Computer zugeführt und „off-line“ analysiert (20).

Für die Datenanalyse wurde ein von Christ et al. beschriebenes (22) und von Abicht weiterentwickeltes Softwareprogramm verwendet. Die Blutvolumenpulse konnten entweder einzeln oder als Mittelwerte aus mehreren Blutvolumenpulsen, die in einem festgelegten Zeitraum gemessen wurden, ausgewertet werden. Die berechneten Werte wurden gespeichert und zur weiteren Auswertung in ein Statistikprogramm (SigmaStat 2.0, Jandel Scientific, San Rafael, USA) exportiert.

2.2.2 NIRP-Datenanalyse

Für die beiden Gruppen in dieser Studie wurden unterschiedliche Meßzeiträume festgelegt. In der ersten Untersuchungsreihe waren die Veränderungen des Blutvolumenpulses am stärksten innerhalb der ersten 90 Sekunden nach Veränderung der Körperlage ausgeprägt. Aus diesem Grund wurden in der zweiten Versuchsreihe statt 180 Sekunden nur noch die ersten 90 Sekunden nach Beginn der Lageänderung analysiert. Dafür wurden jedoch die Meßzeiträume, in denen die Mittelwerte aus den gemessenen Parametern gebildet wurden, von 30 Sekunden auf 15 Sekunden verkürzt, wodurch eine genauere Betrachtung der ersten 90 Sekunden erreicht wurde. Der gesamte Meßzeitraum für jede einzelne Lageposition wurde bei beiden Gruppen in jeweils 7 Zeiträume (Z0-Z6) unterteilt. In der ersten Gruppe wurde die NIRP-Analyse in den Körperpositionen P2-P13 für je 210 Sekunden durchgeführt, wobei die ersten 30 Sekunden vor Lageänderung, die folgenden 3 Minuten unmittelbar anschließend an die Veränderungen der Körperposition erfolgten. In der zweiten Gruppe wurde für jede Position (P2-P5) ein Zeitraum von 105 Sekunden gewählt, 15 Sekunden vor und 90 Sekunden nach Lageänderung (Tabelle 3).

Die Veränderungen des NIRP Signals durch das Valsalvamanöver wurde jeweils über einen Zeitraum von 70 Sekunden erfaßt, 10 Sekunden vor und 60 Sekunden nach dem Manöver. Dieser Meßzeitraum wurde in 7 Zeiträume zu jeweils 10 Sekunden unterteilt.

In der ersten Versuchsreihe wurden die NIR-Signale und die RED-Signale ausgewertet und miteinander verglichen. Da die Aufzeichnungen der NIR-Signale qualitativ deutlich bessere Ergebnisse lieferten, wurden in der zweiten Gruppe nur die NIR-Signale ausgewertet.

Tabelle 3

Meßzeiträume der NIRP-Signalanalyse

Zeitraum	Gruppe 1	Gruppe 2	Valsalva
Z 0	30 sek vor LV	15 sek vor LV	10 sek vor Valsalva
Z 1	0 bis 30 sek nach LV	0 bis 15 sek nach LV	0 bis 10 sek nach Valsalva
Z 2	30 bis 60 sek nach LV	15 bis 30 sek nach LV	10 bis 20 sek nach Valsalva
Z 3	60 bis 90 sek nach LV	30 bis 45 sek nach LV	20 bis 30 sek nach Valsalva
Z 4	90 bis 120 sek nach LV	45 bis 60 sek nach LV	30 bis 40 sek nach Valsalva
Z 5	120 bis 150 sek nach LV	60 bis 75 sek nach LV	40 bis 50 sek nach Valsalva
Z 6	150 bis 180 sek nach LV	75 bis 90 sek nach LV	50 bis 60 sek nach Valsalva

Die Tabelle 3 zeigt die einzelnen Meßzeiträume (Z0 bis Z6) für die NIRP-Analyse der Versuchsreihe 1 und 2 bei Lageveränderung (LV) sowie für das Valsalvamanöver der zweiten Versuchsreihe. In der ersten Gruppe wurden die Mittelwerte der gemessenen Parameter über jeweils 30 Sekunden (sek) gebildet, in der zweiten Gruppe über jeweils 15 Sekunden. Bei dem Valsalvamanöver wurden die Mittelwerte aus je 10 Sekunden Signalaufzeichnung bestimmt.

Über jeden einzelnen Zeitraum ermittelte der Computer die zeitdiskreten Parameter, die Parameter der Signalstärke und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit.

Zu den zeitdiskreten Parametern, auch Zeitkennwerte genannt, zählen (22) (Abbildung 8):

- Pulsdauer = T_p
- Gipfelzeit = T_{max}
- Dikrotiezeit = T_d
- Abfallzeit = T_{dec}
- Arterielle Grundschwingung = $T_{ag} = T_d - T_{max}$
- Zeit bis zur maximalen Anstiegsgeschwindigkeit = T_f

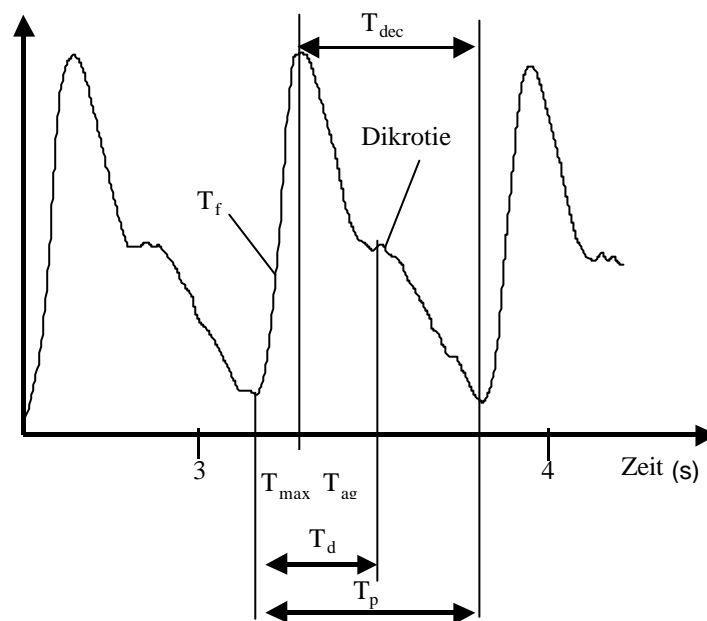
Da die Zeitkennwerte von der Herzfrequenz abhängig sind, wurden sie in Relation zueinander gesetzt und somit unabhängig von der Zu- und Abnahme der Herzfrequenz dargestellt.

Folgende Quotienten wurden aus den einzelnen Zeitkennwerten gebildet:

- $T_{\max} / T_{\text{dec}}$
- T_d / T_{dec}
- $T_{\text{dec}} / T_{\text{ag}}$

Abbildung 8

Zeitdiskrete Parameter



Die Abbildung 8 zeigt die zeitdiskreten Parameter der NIRP-Analyse. Hierzu zählen die Pulsdauer T_p , die Zeit vom Pulsbeginn bis zur maximalen Anstiegsgeschwindigkeit T_f , die Zeit vom Pulsbeginn bis zum Maximum T_{\max} , die Zeit vom Pulsbeginn bis zur Dikrotie T_d , die Zeit vom Maximum bis zur Dikrotie T_{ag} und die Zeit vom Maximum bis zum Pulsende T_{dec} .

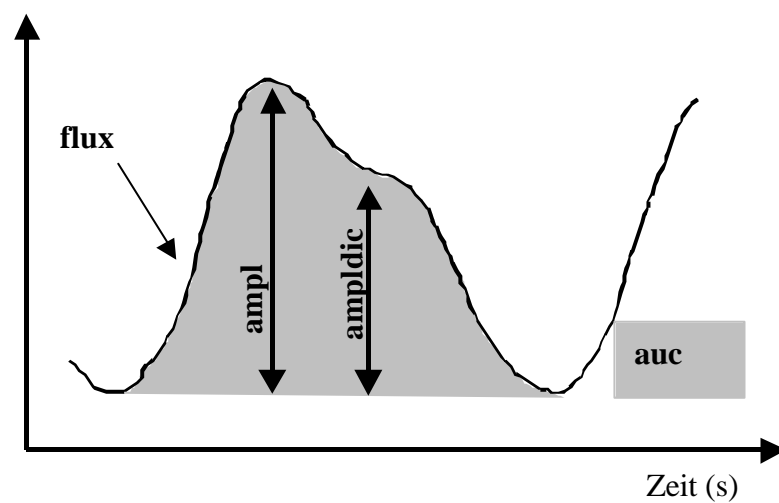
Zu den Parametern der Signalstärke zählen (21,30) (Abbildung 9):

- Amplitudenhöhe = ampl
- Amplitude der Dikrotie = ampldic
- Fläche unter der Kurve = auc

Neben den zeitdiskreten Parametern und den Parametern der Signalstärke wurde noch die maximale Anstiegsgeschwindigkeit (flux) ermittelt.

Abbildung 9

Signalstärkeparameter und maximale Anstiegsgeschwindigkeit



Die Abbildung 9 stellen die Amplitude (ampl), die Amplitude der Dikrotie (ampldic), die Fläche unter der Kurve (auc) und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit (flux) graphisch dar. Ampl, ampldic und auc zählen zu den Signalstärkeparametern.

Aus diesen Parametern wurden folgende Werte berechnet:

- auc/T_p
- auc/T_p^2

Da die Fläche unter der Kurve zur Pulsdauer beziehungsweise zum Quadrat der Pulsdauer in Relation gesetzt wurde, sind diese berechneten Werte von der Herzfrequenz unabhängig.

Für die Auswertung wurden die einzelnen Parameter auf den Wert eins normiert. Dieser Ausgangswert entsprach dem Mittelwert des Parameters über 30 Sekunden, der vor Beginn der Lageveränderung und des Valsalvamanövers ermittelt wurde. Alle anderen Parameter wurden durch diesen Ausgangswert geteilt und Veränderungen, bedingt durch die einzelnen Manöver, konnten auf diese Weise direkt mit dem Ausgangswert verglichen werden. Die Einheit der einzelnen Parameter wurde als relative Einheit (RE) bezeichnet, da keine Kalibration des Signals möglich war.

3 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse der gewonnenen Daten wurde der One way ANOVA Test für wiederholte Messungen verwendet. Alle Daten wurden entweder in Mittelwerten \pm Standardabweichung oder als Median mit der 5% und 95% Perzentile angegeben. Eine statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Die Daten und Graphiken wurden mit Hilfe eines Personal Computers 4/86, 66 MHz und dem Softwareprogrammen SigmaStat 2.0 (Jandel Scientific, San Rafael, USA), SigmaPlot 4.01 (Jandel Scientific, San Rafael, USA) und MicrosoftWord 97 erstellt.

Resultate

1.1 Herz-Kreislauf-Parameter

Ein Proband (Proband 5) aus der ersten Gruppe erlitt bei +70° Fußtieflage eine vaso-vagale Synkope, so daß der Versuch bei diesem Probanden abgebrochen wurde. Bei allen anderen Probanden konnte die Versuchsreihe ohne Unterbrechungen und ohne Komplikationen durchgeführt werden. Bei Proband 5 kam es zu einem kurzfristigen systolischen Blutdruckabfall von 109 mm Hg auf 60 mm Hg. Die Herzfrequenz sank gleichzeitig von 70/min auf <35/min und er verlor für kurze Zeit sein Bewußtsein. Durch den unmittelbaren Abbruch der Fußtieflage und Erreichen der Horizontallage erlangte er sein Bewußtsein sofort zurück, der systolische Blutdruck stieg auf 106 mm Hg und die Herzfrequenz auf 56/min an. Bei allen anderen Probanden der ersten und der zweiten Gruppe kam es zu keiner signifikanten Veränderung des Blutdrucks. Die Herzfrequenz stieg in der ersten Gruppe bei +30° und +70° signifikant an und erreichte bei Rückführung in die Horizontallage wieder den Ausgangswert. In der zweiten Gruppe erhöhte sich die Herzfrequenz signifikant bei +30°, war jedoch bei -30° unverändert gegenüber den Ausgangswerten. Die Sauerstoffsättigung veränderte sich weder in der ersten noch in der zweiten Gruppe signifikant. In der ersten Gruppe betrug sie $98,6\% \pm 1,7\%$ und in der zweiten Gruppe $97,7\% \pm 1,8\%$. Die Ergebnisse der Herz-Kreislauf-Parameter der Gruppe 1 sind in der Tabelle 4 und die der Gruppe 2 in der Tabelle 5 zusammengefaßt.

1.2 Temperaturmessung

Bei beiden Gruppen kam es während der gesamten Versuchsdauer zu keiner signifikanten Veränderung der Haut- und der Raumtemperatur. Die Hauttemperatur betrug in der ersten Gruppe $30,7^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ bei einer Raumtemperatur von $23,6^{\circ}\text{C} \pm 1,4^{\circ}\text{C}$ und in der zweiten Gruppe $29,7^{\circ}\text{C} \pm 1,7^{\circ}\text{C}$ bei einer Raumtemperatur von $21,3^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Tabelle 4

Herz-Kreislauf-Parameter bei schrittweiser Veränderung der Körperlage

Lage	BD sys (mm Hg)	BD dia (mm Hg)	BD mittel (mm Hg)	HF (S/min)
0°	121,9 ± 8,3	64,5 ± 9,4	83,4 ± 8,0	61,5 ± 8,7
-8°	124,1 ± 7,7	66,2 ± 5,9	83,7 ± 6,0	64,8 ± 9,4
-15°	125,1 ± 8,2	67,7 ± 8,4	86,2 ± 7,2	64,5 ± 8,5
-30°	130,1 ± 8,4	66,8 ± 7,2	87,7 ± 8,0	65,2 ± 8,7
-15°	129,6 ± 9,3	69,1 ± 9,3	89,0 ± 8,2	65,0 ± 11,5
-8°	129,1 ± 9,0	73,1 ± 5,8	90,1 ± 4,9	64,3 ± 8,7
0°	128,9 ± 8,6	71,1 ± 6,3	89,1 ± 5,6	65,3 ± 8,6
+15°	126,0 ± 8,7	71,9 ± 6,0	90,7 ± 5,1	65,6 ± 9,1
+30°	126,8 ± 9,9	75,4 ± 6,7	92,5 ± 5,9	72,2 ± 10,2*
+70°	130,1 ± 10,8	76,1 ± 9,1	95,8 ± 11,1	89,1 ± 13,5*
+30°	130,4 ± 7,7	76,6 ± 6,9	94,8 ± 5,2	77,1 ± 9,6*
+15°	128,0 ± 4,6	72,8 ± 8,2	92,2 ± 6,5	70,4 ± 11,3
0°	127,3 ± 6,0	69,6 ± 10,6	90,0 ± 9,1	75,9 ± 14,6

Tabelle 4 gibt die Herzfrequenz (HF), den systolischen, diastolischen und den mittleren Blutdruck ($BD_{\text{sys.,dia.,mitt}}$) der ersten Versuchsgruppe bei jeder Lageposition als Mittelwert \pm Standardabweichung aus den zweiminütlichen Messungen wieder. Signifikante Veränderungen sind mit einem Stern gekennzeichnet.

Tabelle 5

Veränderungen der Herz-Kreislauf-Parameter bei +30° und -30°

Lage	BD sys (mm Hg)	BD dia (mm Hg)	BD mittel (mm Hg)	HF (S/min)
0°	116,4 ± 3,6	67,5 ± 5,5	78,7 ± 5,3	67,5 ± 9,2
+30°	115,1 ± 6,0	73,3 ± 5,6	86,0 ± 6,4	75,4 ± 8,9*
0°	115,2 ± 7,5	67,6 ± 3,1	79,6 ± 4,1	68,7 ± 10,0
-30°	118,9 ± 4,7	69,6 ± 6,3	81,7 ± 3,6	65,8 ± 9,9
0°	119,0 ± 5,5	71,3 ± 6,8	84,1 ± 5,6	64,3 ± 6,7

Tabelle 5 zeigt die Veränderungen der Herz-Kreislauf-Parameter der zweiten Gruppe. Gemessen wurden alle zwei Minuten die Herzfrequenz (HF), der systolische, diastolische und mittlere Blutdruck (BD_{sys.,dia,mitt}). Die Angaben stellen die Mittelwerte ± Standardabweichungen für die jeweiligen Lagepositionen dar, signifikante Veränderungen sind mit einem Stern markiert.

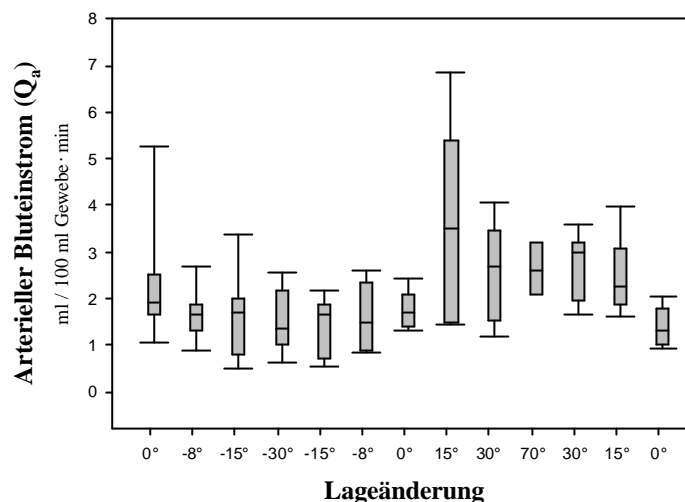
2 VKP

2.1 Der arterielle Bluteinstrom (Qa) bei schrittweiser Veränderung der Körperlage

Für die Auswertung von Qa wurden die Mittelwerte und die Mediane von den Qa-Werten aller Probanden für jede einzelne Lageposition berechnet. Während des gesamten Versuchsablaufs kam es zu keiner signifikanten Veränderung von Qa. Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe sind in der Abbildung 10 graphisch dargestellt.

Abbildung 10

Qa bei schrittweiser Veränderung der Körperlage



Die Abbildung 10 zeigt die Veränderungen des arteriellen Bluteinstroms (Q_a) im Verlauf der Lageänderung. Angegeben sind die Mediane durch den Querbalken, die 5% und 95% Perzentile durch den Kasten und die Minimal- und Maximalwerte durch den dazugehörigen Querstrich. Während des gesamten Versuchs kam es zu keinen signifikanten Veränderungen von Q_a .

Die Q_a -Werte des Probanden 5, der bei $+70^\circ$ eine vaso-vagale Synkope erlitt, wurden zusätzlich getrennt von den Q_a -Werten der anderen fünf Probanden dieser Gruppe analysiert und sind in der Abbildung 11 wiedergegeben. Bei der Betrachtung der beiden Kurven fällt auf, daß Q_a bei Proband 5 bereits in der Ausgangslage niedriger war als bei den anderen Probanden. Q_a betrug in der Ausgangslage $1,0 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ bei Proband 5 und bei den anderen Probanden im Mittel $2,71 \pm 1,6 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Im weiteren Verlauf kam es bei Proband 5 zu einer Abnahme von Q_a in Kopftieflage auf minimal 46% des Ausgangswertes. Eine signifikante Abnahme war bei den anderen Probanden nicht zu erkennen. Die Rückkehr in die Horizontallage bewirkte bei Proband 5 wieder einen Anstieg von Q_a , der in der anschließenden Fußtieflage geringfügig zunahm. Durch die sofortige Rückkehr in die Horizontallage nach der vaso-vagalen Synkope, erreichte Q_a wieder den Ausgangswert.

Abbildung 11

Q_a bei Proband 5, der eine vaso-vagale Synkope erlitt, im Vergleich zu den anderen 5 Probanden

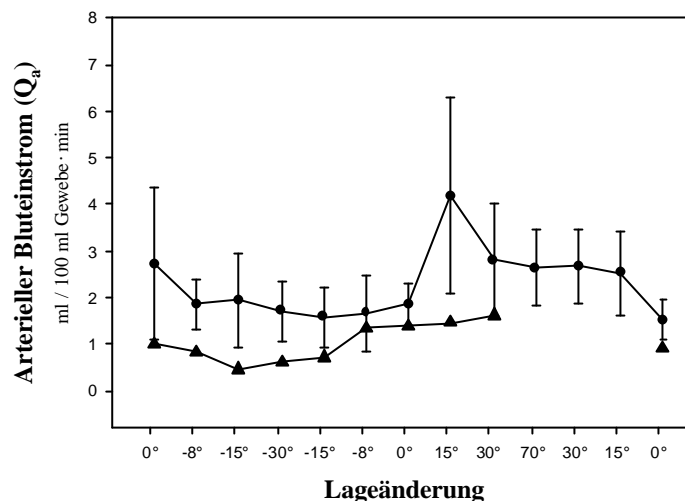


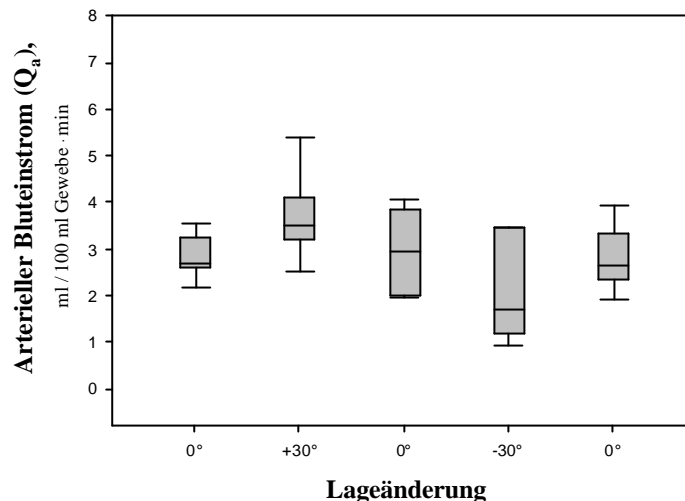
Abbildung 11 zeigt die Veränderungen von Q_a, bei dem Probanden, der bei +70° eine vaso-vagale Synkope erlitt (Proband 5) im Vergleich zu den anderen fünf Probanden, die die orthostatische Belastung ohne Probleme tolerierten. Die Mittelwerte ± Standardabweichungen der Q_a-Werte dieser fünf Probanden sind durch die Kreise dargestellt. Die Q_a-Werte von Proband 5 werden durch die Dreiecke wiedergegeben. Aufgrund der Synkope konnten bei diesem Probanden bei +70° bis +15° keine Werte gemessen werden.

2.2 Veränderungen des arteriellen Bluteinstroms (Q_a) bei Lageänderung nach +30° und -30°

Bei der zweiten Gruppe wurde jeweils nur eine Veränderung der Körperposition in +30° Fußtieflage und in -30° Kopftieflage durchgeführt. Das Ergebnis der Q_a-Messung dieser Gruppe ist in der Abbildung 12 dargestellt. Es zeigte sich eine Zunahme von Q_a um 30% bei Fußtieflage, eine Normalisierung während Rückführung in die Horizontallage und eine Abnahme in Kopftieflage um 40% mit erneuter Normalisierung in der Horizontallage. Diese Veränderungen erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Dies erklärt sich aus der geringen Anzahl der Probanden und der großen Streuung der Werte.

Abbildung 12

Veränderungen von Q_a bei $+30^\circ$ und -30°



Diese Abbildung zeigt die Veränderungen von Q_a in der zweiten Gruppe während des Lagewechsels nach $+30^\circ$ und nach -30° . Wie in der ersten Gruppe kam es auch hier nicht zu einer signifikanten Änderung von Q_a . Man erkennt jedoch eine Zunahme bei Fußtieflage und eine Abnahme bei Kopftieflage.

2.3 Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (Kf) und der Jv-Ratio

Der Kf_{CUSTEP} -Wert, der mit Hilfe des CUSTEP-Protokolls ermittelt wurde, betrug im Mittel $3,25 \pm 0,5$ KfE ($KfE = 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml} \cdot \text{Gewebe}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$) in der ersten Gruppe und $3,80 \pm 0,8$ KfE in der zweiten Gruppe.

Bei der Gruppe 1 wurde in Fußtieflage eine hydrostatische Druckerhöhung von $41,6 \pm 2,3$ mm Hg bei $+30^\circ$ und $67,0 \pm 2,6$ bei $+70^\circ$ mm Hg erreicht. Der Kf_{Lage} -Wert, gemessen durch die Veränderung des hydrostatischen Drucks bei Lageänderung, betrug bei Gruppe 1 bei den Probanden, bei denen die Orthostase ohne Probleme durchgeführt werden konnte, im Mittel nur $0,98 \pm 0,2$ KfE und war somit signifikant niedriger als der Kf_{CUSTEP} -Wert ($p < 0,005$). Dies galt nicht für Proband 5 mit der vaso-vagalen Synkope. Bei ihm zeigte sich kein Unterschied zwischen Kf_{CUSTEP} und Kf_{Lage} (Kf_{CUSTEP} war 1,10 KfE und Kf_{Lage} 0,93 KfE). Diese Differenz zwischen Proband 5 und den anderen Probanden spiegelte sich entsprechend auch in der Jv-Ratio wieder. Unter der Jv-Ratio versteht man das Verhältnis des Jv_{Lage} -Wertes, der anhand

der hydrostatischen Belastung bei Lagewechsel gemessen wurde, zu dem $J_{V\text{Rech}}$ -Wert, der mit Hilfe des CUSTEP-Protokolls aus der Steigung von Kf berechnet wurde (Abbildung 6) (45). Bei Proband 5 betrug die Jv-Ratio 112% bei $+30^\circ$ und 104% bei $+70^\circ$. Im Gegensatz dazu war die Jv-Ratio bei den übrigen Probanden der Gruppe 1 $22,7 \pm 38,8\%$ bei $+30^\circ$ und $2,2 \pm 40,5\%$ bei $+70^\circ$.

Die Probanden der zweiten Gruppe verhielten sich entsprechend denen der Gruppe 1, hier war die Jv-Ratio bei $+30^\circ$ $32,6 \pm 6,9\%$.

3 NIRP

Die Orthostase und Antiorthostase bewirkten eine Veränderung des Blutvolumenpulses, die in der Abbildung 13 dargestellt ist. So kam es durch die Kopftieflagerung zu einer deutlichen Zunahme, die Fußtieflage hingegen führte zu einer Abnahme des Blutvolumenpulses. Die Abnahme war so stark ausgeprägt, daß der Blutvolumenpuls zum Teil von dem Softwareprogramm nicht mehr erkannt werden konnte und der Pulsbeginn, die maximale Anstiegsgeschwindigkeit, die Amplitude und die Dikrotie häufig manuell ermittelt werden mußten, wodurch die Auswertung zeitaufwendig wurde. Bei $+30^\circ$ und $+70^\circ$ war jedoch auch die manuelle Eingabe aufgrund der flachen Pulskurve nicht immer möglich, so daß das NIRP-Signal in diesen Positionen nicht über den gesamten Meßzeitraum ausgewertet werden konnte. In der Horizontal- und in der Kopftieflage konnten bei allen Probanden die Blutvolumenpulse in den einzelnen Positionen ausgewertet werden, lediglich 5 mal konnte ein Meßzeitraum von 30 Sekunden nicht analysiert werden. In Fußtieflage hingegen konnte 3 mal jeweils ein Proband über die gesamte Meßdauer einer Position (3 Minuten) nicht ausgewertet und zusätzlich Meßzeiträume über 30 Sekunden 8 mal nicht untersucht werden.

3.1 Der Blutvolumenpuls bei schrittweiser Veränderung der Körperlage

Der Wechsel der Körperposition aus der Horizontallage in die Kopftieflage bewirkte bei den zeitdiskreten Parametern keine signifikanten Veränderungen. Die nachfolgende Fußtieflagerung hingegen führte zu einer signifikanten Erhöhung der Herzfrequenz bei $+30^\circ$ und $+70^\circ$, die sich in einer signifikanten Verkürzung von T_p , T_{max} , T_d , T_{dec} und T_f in diesen Positionen widerspiegelte. Keine signifikanten Veränderungen zeigten hingegen T_{ag} und die Quotienten, die aus den zeitdiskreten Parametern gebildet wurden. Durch die Rückkehr in die Horizontallage normalisierte sich die Herzfrequenz und die zeitdiskreten Parameter erreichten wieder ihre Ausgangswerte. Außer diesen herzfrequenzabhängigen Veränderungen der Zeitkennwerte konnten keine weiteren signifikanten Änderungen bei den Zeitkennwerten beobachtet werden, T_{ag} blieb in allen Lagepositionen unverändert.

Die Beeinflussung der Zeitkennwerte durch die Lageänderung ist in Abbildung 14 exemplarisch anhand der Pulsdauer und der arteriellen Grundschwingung dargestellt.

Abbildung 13

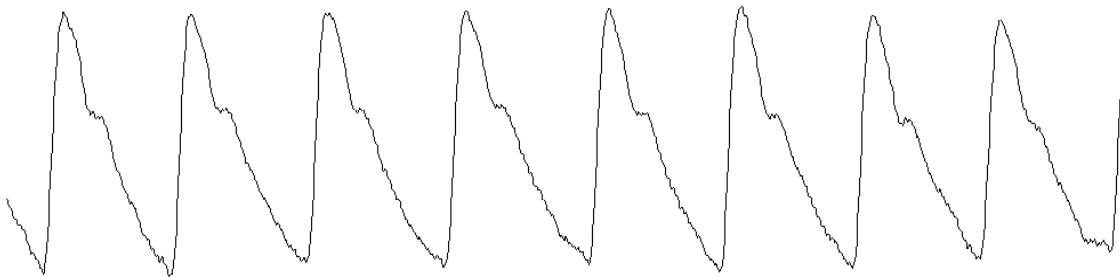
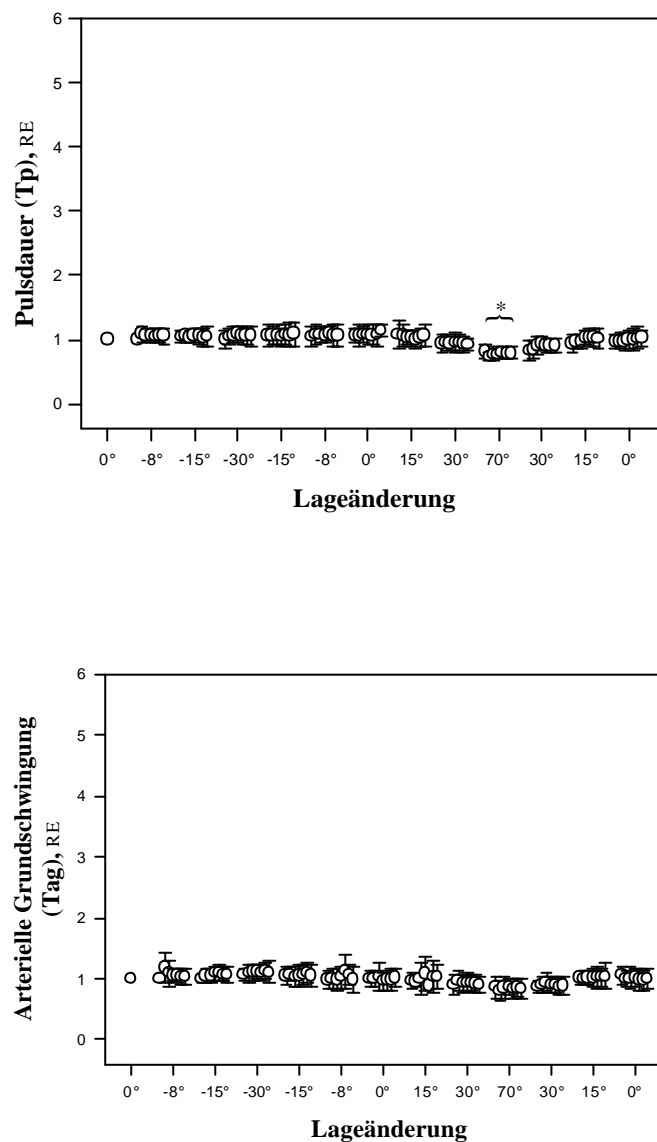
Veränderungen des NIRP-Signals bei Horizontallage, Kopftieflage und FußtieflageHorizontallage 0°:Kopftieflage -30°:Fußtieflage +70°:

Abbildung 13 zeigt eine NIRP-Originalaufzeichnung eines Probanden. Im oberen Teil der Darstellung sieht man das NIRP-Signal in der Horizontallage aufgezeichnet. Der mittlere Abschnitt wurde in der Kopftieflage bei -30° gemessen. Man kann eine deutliche Zunahme im Vergleich zum Ausgangssignal erkennen. Der untere Abschnitt stellt das NIRP-Signal bei Fußtieflage bei $+70^\circ$ dar. Hier sieht man eine Abnahme des Signals, so daß der Blutvolumenpuls kaum noch erkannt werden kann.

Abbildung 14

Die Pulsdauer und arterielle Grundschwingung bei schrittweiser Veränderung der Körperlage



Die Abbildung 14 zeigt die Veränderungen der Pulsdauer (T_p) und der arteriellen Grundschwingung (T_{ag}) exemplarisch für die zeitdiskreten Parameter. Alle Parameter werden in Relation zu dem Ausgangswert in Rückenlage gesetzt (RE = relative Einheiten), der eins beträgt. Die offenen Kreise stellen jeweils den Mittelwert \pm Standardabweichung aus 30 sek dar. Der erste Wert je Lageposition berechnet sich aus den ersten 30 sek vor Lageänderung, die weiteren 6 Werte jeweils aus den nachfolgenden 30 sek direkt nach Lageänderung, insgesamt also 180 sek. Der obere Teil der Abbildung zeigt für T_p lediglich eine signifikante Abnahme in Fußtieflage bei $+70^\circ$, die durch die Zunahme der Herzfrequenz bei Orthostase bedingt war. In dem unteren Teil sieht man, daß es bei T_{ag} über die gesamte Versuchsdauer zu keiner signifikanten Veränderung kam.

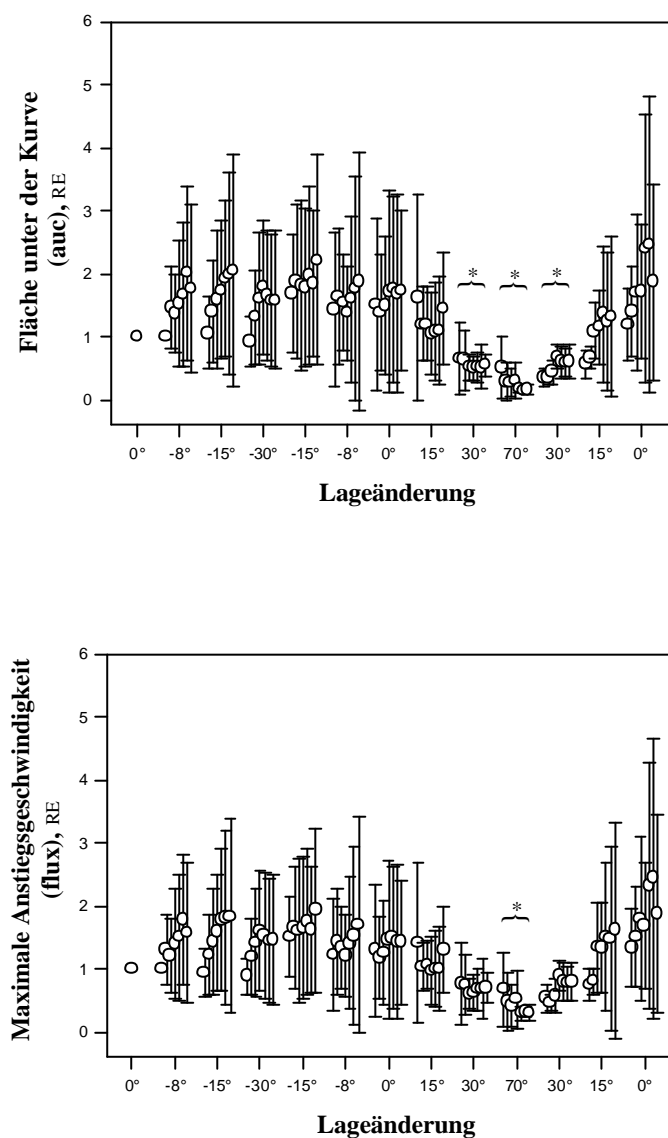
Die Betrachtung der Signalstärkeparameter hingegen führte zu einem anderen Ergebnis als die der Zeitkennwerte. Bei allen Signalstärkeparametern kam es in Kopftieflage zu einer Zunahme, wobei sich die Werte im Vergleich zu der Ausgangsposition verdoppelten. Die maximalen Werte wurden bei jeder Lageänderung in Richtung Kopftieflage (-8° , -15° , -30°) nach circa zwei Minuten erreicht und blieben in der dritten Minute unverändert. Am Ende der Lagepositionen -8° und -15° , also nach circa 15 Minuten, hatten die Signalstärkeparameter wieder den Ausgangswert vor Lageänderung erreicht. Dies traf jedoch nicht bei -30° zu, in dieser Position blieben die Parameter auf dem maximalen Niveau. Die schrittweise Rückführung von -30° nach 0° bewirkte eine Abnahme der Signalstärkeparameter. Diese Abnahme verlief jedoch im Gegensatz zu der Kopftieflagerung kontinuierlich und änderte sich innerhalb der einzelnen Lagepositionen nur geringfügig. In gleicher Weise führte die anschließende Fußtieflagerung über $+15^\circ$ und $+30^\circ$ nach $+70^\circ$ zu einer kontinuierlichen Verringerung der Signalstärkeparameter, die bei $+70^\circ$ den Minimalwert von circa 15% des Ausgangswertes bei der auc erreichten. Diese Abnahme war bei allen Signalstärkeparametern bei $+30^\circ$ und bei $+70^\circ$ signifikant. Durch die Aufhebung der Fußtieflage kam es innerhalb der einzelnen Positionen, wie bereits bei der Kopftieflagerung, zu einem sprunghaften Anstieg der Werte um circa 100%.

Die Veränderungen des Blutvolumenpulses wurden durch alle Signalstärkeparameter gleich gut wiedergegeben. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern und den daraus berechneten Quotienten. In Abbildung 15 ist der Verlauf der Fläche unter der Kurve über die gesamte Versuchsdauer stellvertretend für alle Signalstärkeparameter dargestellt.

Die Auswertung der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit (flux) führte zu einem analogen Ergebnis wie die Signalstärkeparameter, die Veränderungen waren jedoch nur bei $+70^\circ$ signifikant. Kopftieflagerung bewirkte eine Zunahme des flux-Wertes in allen Positionen um maximal 60%, im Vergleich zu 100% bei den Signalstärkeparametern. Durch die Fußtieflage wurde eine kontinuierliche Abnahme auf minimal 43% des Ausgangswertes bei $+70^\circ$ beobachtet. Der Verlauf des flux-Wertes ist in Abbildung 15 graphisch wiedergegeben.

Abbildung 15

Die Fläche unter der Kurve und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit bei schrittweiser Veränderung der Körperlage

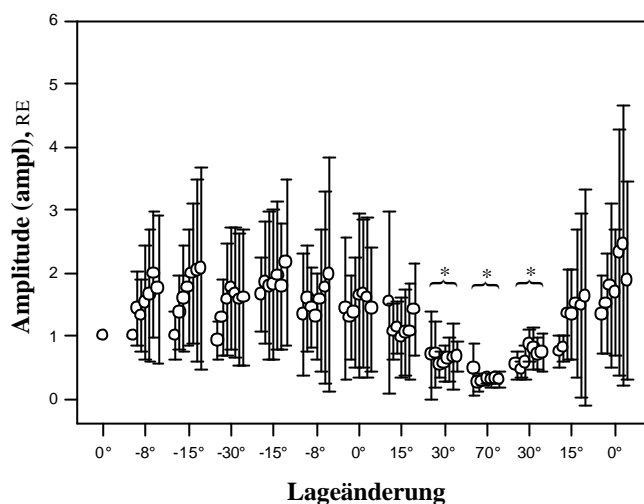


Diese Abbildung ist in gleicher Weise aufgebaut wie die Abbildung 14. Sie zeigt die Veränderungen der Signalstärkeparameter anhand der Fläche unter der Kurve (auc) und der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit (flux), beide angegeben in relativen Einheiten (RE). Diese Parameter verhielten sich während des gesamten Versuchs analog zueinander. Durch die Kopftieflage kam es jeweils zu einer Zunahme der Werte innerhalb der einzelnen Positionen, die Fußtieflage hingegen führte zu einer kontinuierlichen Abnahme. Durch die Rückkehr in die Horizontallage kam es wieder zu einer Zunahme der Werte.

Bei dem Probanden 5 der ersten Gruppe kam es zu einer vaso-vagalen Synkope bei $+70^\circ$. Das NIRP-Signal dieses Probanden wurde getrennt von den Signalen der übrigen Probanden analysiert. Das Ergebnis ist in Abbildung 16 anhand der Amplitude des Blutvolumenpulses graphisch veranschaulicht. Die fünf Probanden, die keine vaso-vagale Synkope erlitten, zeigten dieselben Veränderungen der Amplitude wie bereits oben beschrieben. Dahingegen kam es bei Proband 5 in Kopftieflage zu einer umgekehrten Reaktion, die Amplitude verkleinerte sich auf etwa 50% zu Beginn der Kopftieflage von -15° . Bei -15° und -30° nahm die Amplitude innerhalb dieser Positionen zwar zu, lag aber insgesamt 20 bis 40% unterhalb des Wertes vor Kopftieflagerung. Bei Fußtieflage blieb die Amplitude bei $+15^\circ$ und $+30^\circ$ zunächst unverändert im Vergleich zum Ausgangswert, bei $+70^\circ$ vergrößerte sich die Amplitude dann auf maximal 153%, und der Proband wurde nach 90 Sekunden für kurze Zeit bewußtlos. Durch die Rückführung von $+70^\circ$ in die Horizontallage normalisierte sich die Amplitude wieder.

Abbildung 16

**Veränderungen der Amplitude während schrittweiser Lageänderung bei dem
Probanden, der eine vaso-vagale Synkope bei +70° erlitt im Vergleich zu den übrigen
Probanden**



Proband mit Synkope:

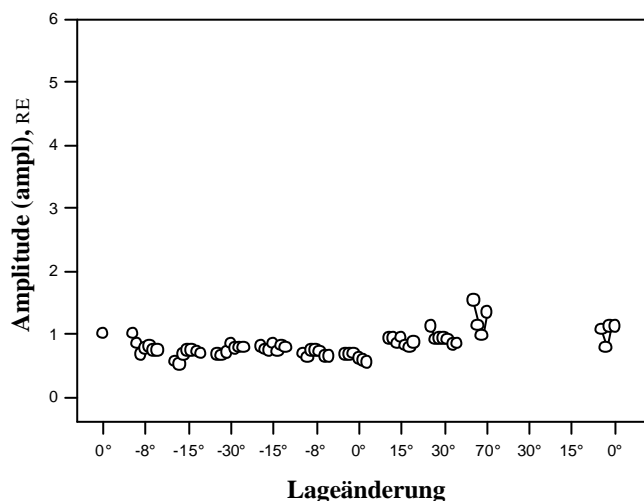


Abbildung 16 zeigt im oberen Abschnitt die Veränderungen der Amplitude bei den Probanden, die die Orthostase ohne Probleme tolerierten. Es kam zu einer Zunahme der Amplitude in Kopftieflage sowie bei Rückführung aus der Fußtieflage in die Horizontallage. Bei Fußtieflage hingegen nahm die Amplitude ab. In der unteren Darstellung sind die Veränderungen der Amplitude bei dem Probanden 5 mit der vaso-vagalen Synkope dargestellt. Die Synkope trat bei +70° auf und der Proband wurde sofort wieder in die Horizontallage gebracht. Dadurch fehlen bei +30° und bei +15° die Werte. Bei diesem Probanden zeigte sich in Kopftieflage insgesamt eine Abnahme, bei Fußtieflage hingegen eine Zunahme bis zu 158% des Ausgangswertes.

3.2 Veränderungen des Blutvolumenpulses bei Lageänderung nach +30° und -30°

Die zweite Gruppe unterschied sich in ihrem Versuchsablauf von der ersten Gruppe. Bei ihr wurde zunächst eine Fußtieflage gefolgt von einer Kopftieflage von jeweils 30° durchgeführt. Bei der Fußtieflagerung kam es zu einer signifikanten Zunahme der Herzfrequenz. Dies bewirkte wie bereits in der ersten Gruppe eine signifikante Abnahme der Pulsdauer. Diese Abnahme zeigte sich auch in allen anderen Zeitkennwerten und betrug circa 60% vom Ausgangswert. Sie war im Gegensatz zu der ersten Gruppe auch bei der T_{ag} und dem Quotienten der Zeitkennwerte zu erkennen, wobei T_{ag} bei +30° auf 84% des Ausgangswertes abfiel. Bei der nachfolgenden Kopftieflagerung kam es zu keinen signifikanten Veränderungen. Das Verhalten von T_{ag} und T_{max} bei Lageänderung nach +30° und -30° sind stellvertretend für alle Zeitkennwerte in Abbildung 17 dargestellt.

Alle Signalstärkeparameter fielen in Fußtieflage auf 20% des Ausgangswertes ab. Diese Abnahme war unabhängig von der Pulsfrequenz und konnte auch bei den Quotienten beobachtet werden, die in Bezug zur Pulsdauer oder zum Quadrat der Pulsdauer gesetzt wurden. Die Rückführung in die Horizontallage zeigte eine spiegelbildliche Zunahme der Werte, so daß am Ende dieser Position die Ausgangswerte wieder erreicht wurden. In den ersten 45 bis 60 Sekunden bewirkte die Kopftieflage eine Abnahme der Signalstärkeparameter um bis zu 30%, anschließend folgte eine Zunahme. Die Werte blieben jedoch unterhalb der Ausgangswerte. Diese Reaktion unterschied sich damit von den Ergebnissen der ersten Gruppe, bei der die Kopftieflage zu einer deutlichen Zunahme der Signalstärkeparameter im Vergleich zu der Ausgangslage führte. Das gegensätzliche Verhalten des Blutvolumenpulses bei Kopftieflage zwischen den beiden Gruppen lag vermutlich in dem unterschiedlichen Versuchsablauf begründet. Die Rückführung in die Ausgangslage bewirkte erneut eine Abnahme der Signalstärkeparameter in der zweiten Gruppe.

Der flux-Wert zeigte wie schon in der ersten Gruppe analoge Veränderungen zu den Signalstärkeparametern. Es kam zu einer Abnahme um 69% bei +30° und einer anschließenden spiegelbildlichen Zunahme bei Rückkehr nach 0°. In Kopftieflage konnte man zunächst eine Abnahme um 38% erkennen und nach 60 Sekunden eine Zunahme des flux-Wertes. Dieser erreichte nach 90 Sekunden bereits den Ausgangswert. Bei Kippung von -30° nach 0° kam es erneut zu einer Abnahme des flux-Wertes um 34 %.

Abbildung 18 zeigt die Veränderungen von auc/T_p und flux bei Lageänderung nach +30° und nach -30°.

Abbildung 17:

**Veränderungen der Gipfelzeit und der arteriellen Grundschwingung bei Lageänderung
nach +30° und -30°**

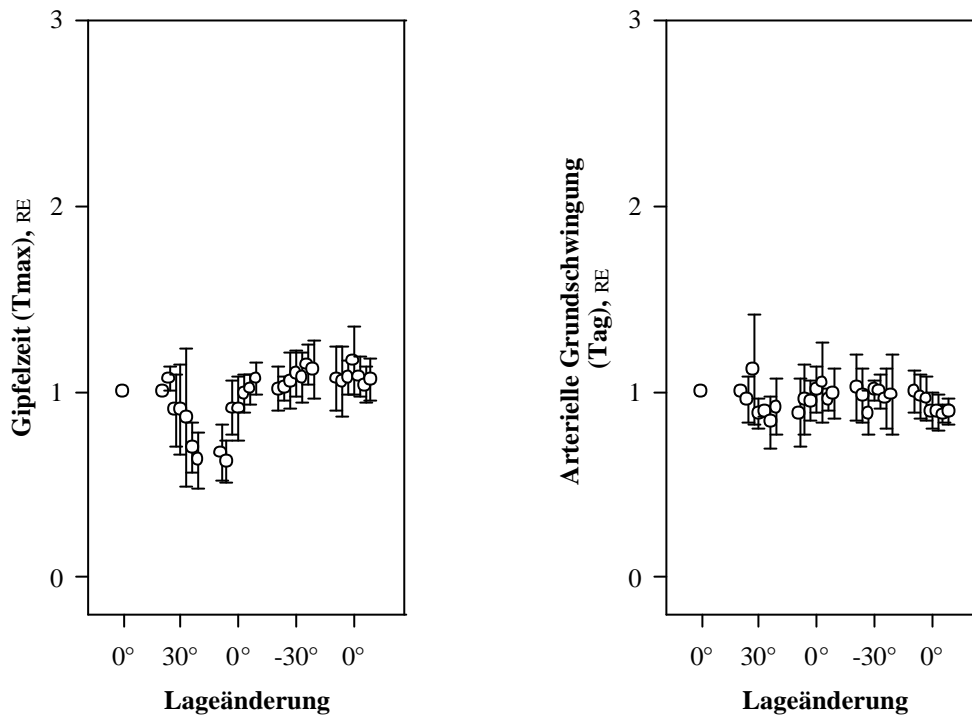
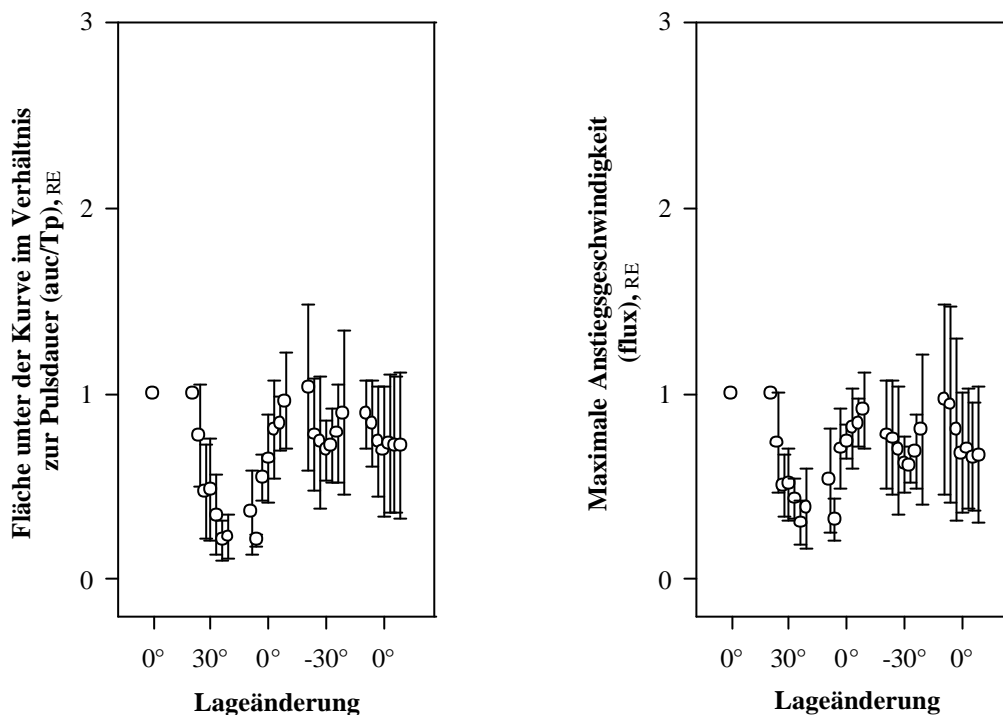


Abbildung 17 zeigt die Veränderungen der zeitdiskreten Parameter anhand der Gipfelzeit (T_{\max}) in der linken Darstellung und der arteriellen Grundschwingung (T_{ag}) in der rechten Darstellung, normiert auf die Ausgangswerte, in relativen Einheiten (RE) angegeben. Die offenen Kreise stellen die Mittelwerte aus jeweils 15 sek \pm den Standardabweichungen dar. Der erste Wert jeder Position gibt die Messungen 15 sek vor Lageänderung wieder, alle nachfolgenden Werte wurden aus den Mittelwerten aus jeweils 15 sek unmittelbar nach Lageänderung berechnet. Man erkennt bei allen zeitdiskreten Werten eine Abnahme bei Fußtieflage, die mit einer Herzfrequenzzunahme in dieser Position korreliert. Bei Kopftieflage läßt sich keine signifikante Veränderung erkennen.

Abbildung 18

Veränderungen der Fläche unter der Kurve im Verhältnis zur Pulsdauer und der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit bei Lageänderung nach +30° und -30°



Diese Abbildung ist in der gleichen Weise aufgebaut wie die Abbildung 17. Sie zeigt die Veränderungen des Verhältnisses der Fläche unter der Kurve zur Pulsdauer (auc/T_p) links stellvertretend für die Signalstärkeparameter und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit ($flux$) rechts. Bei diesen Parametern kann man wie bei den Zeitkennwerten eine Abnahme bei Fußtieflage erkennen. Diese war jedoch von der Pulsdauer unabhängig und zeigte sich auch, wenn die Werte auf T_p normiert wurden. Bei Kopftieflage kam es zunächst zu einer Abnahme in den ersten 60 sek. Danach folgte eine Zunahme der Werte. Die Rückkehr aus der Kopftieflage in die Rückenlage führte erneut zu einer Abnahme. Diese Veränderungen zeigten sich bei allen anderen Signalstärkeparametern in gleicher Weise.

3.3 Veränderungen des Blutvolumenpulses während Valsalvamanöver

Alle Signalstärkeparameter zeigten die gleichen Veränderungen während des Valsalvamanövers. In der Horizontallage und in der Kopftieflage bewirkte die intrathorakale Druckerhöhung während der Preßphase eine Zunahme der Signalstärkeparameter um maximal 50%. In den ersten 20 Sekunden der nachfolgenden Expiration fielen die Werte auf minimal 39% des Ausgangswertes und im weiteren Verlauf der Expiration stiegen sie wieder auf die Ausgangswerte an. Eine andere Reaktion auf den Preßdruckversuch konnte man jedoch in der Fußtieflage beobachten. Hier führte das Pressen in der ersten Phase des Valsalvamanövers zu einer Abnahme der Signalstärkeparameter um circa 30%. In den ersten 20 Sekunden der Expirationsphase nahmen die Werte um weitere 10% ab und anschließend folgte ein Anstieg der Signalstärkeparameter auf die Werte vor Valsalvamanöver in Fußtieflage.

Die Analyse der flux-Werte während des Valsalvamanövers wies eine analoge Reaktion zu den Signalstärkeparametern auf. Auch hier kam es in der Horizontallage und in der Kopftieflage zu einer Zunahme des flux-Wertes durch das Pressen und in den ersten 20 Sekunden der Expiration zu einer Abnahme. In Fußtieflage löste das Pressen eine Abnahme des flux-Wertes aus, die sich in den ersten 20 Sekunden der Expirationsphase noch verstärkte.

Im Gegensatz zu den Signalstärkeparametern und dem flux-Wert zeigten die zeitdiskreten Parameter keine signifikanten Veränderungen auf das Valsalvamanöver. Es ließ sich insbesondere kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitkennwerten während des Pressens und bei anschließender Expiration feststellen. Die Veränderungen der NIRP-Parameter während des Valsalvamanövers sind in der Abbildung 19 wiedergegeben.

Abbildung 19

Veränderungen der arteriellen Grundschwingung und der Amplitude der Dikrotie bei Valsalvamanöver

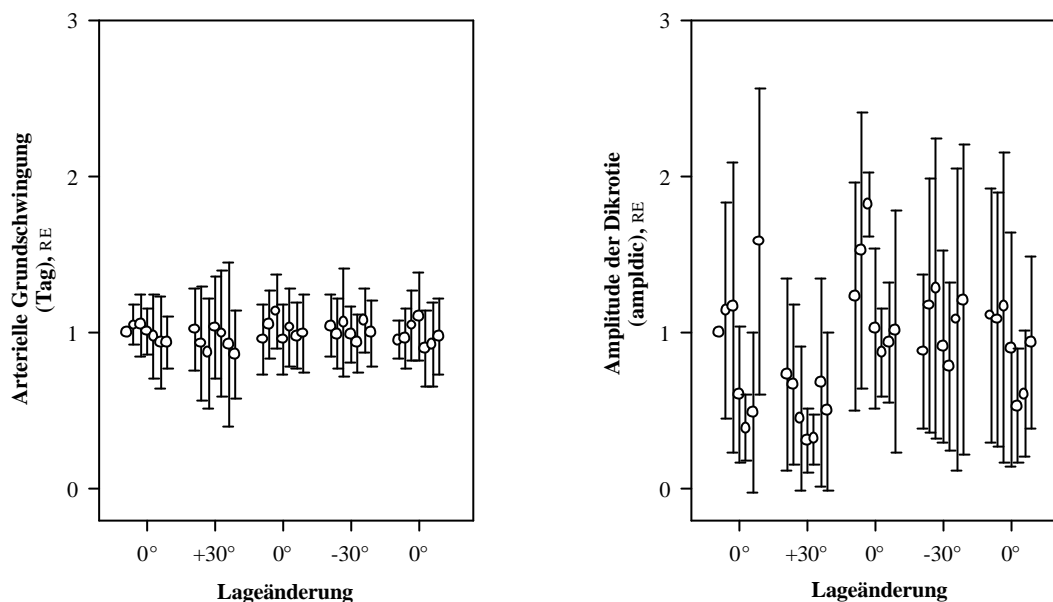


Abbildung 19 zeigt die Veränderungen der arteriellen Grundschwingung (T_{ag}) und der Amplitude der Dikrotie ($ampldic$) während des Valsalvamanövers in den unterschiedlichen Lagepositionen. Die offenen Kreise stellen die Mittelwerte aus jeweils 10 sek \pm der Standardabweichungen dar. Der erste Kreis in jeder Körperposition berechnet sich aus den 10 sek unmittelbar vor dem Valsalvamanöver und die weiteren 6 aus den jeweils nachfolgenden 10 sek, so daß Kreis 2 und 3 jeweils die Zeit während des Pressens wiedergeben. Alle Werte beziehen sich auf den Ausgangswert in Horizontallage vor Valsalvamanöver. Bei $ampldic$ kam es wie auch bei allen anderen Signalstärkeparametern in der Horizontallage und in der Kopftieflage zu einer Zunahme der Werte während des Pressens und zu einer Abnahme in den ersten 20 Sekunden der Expiration mit anschließender Normalisierung. In der Fußtieflage hingegen führte das Pressen zu einer Abnahme um 30% und die ersten 20 Sekunden der nachfolgenden Expiration zu einer weiteren Abnahme um 10%. Im weiteren Verlauf der Expiration erreichte $ampldic$ wieder den Ausgangswert.

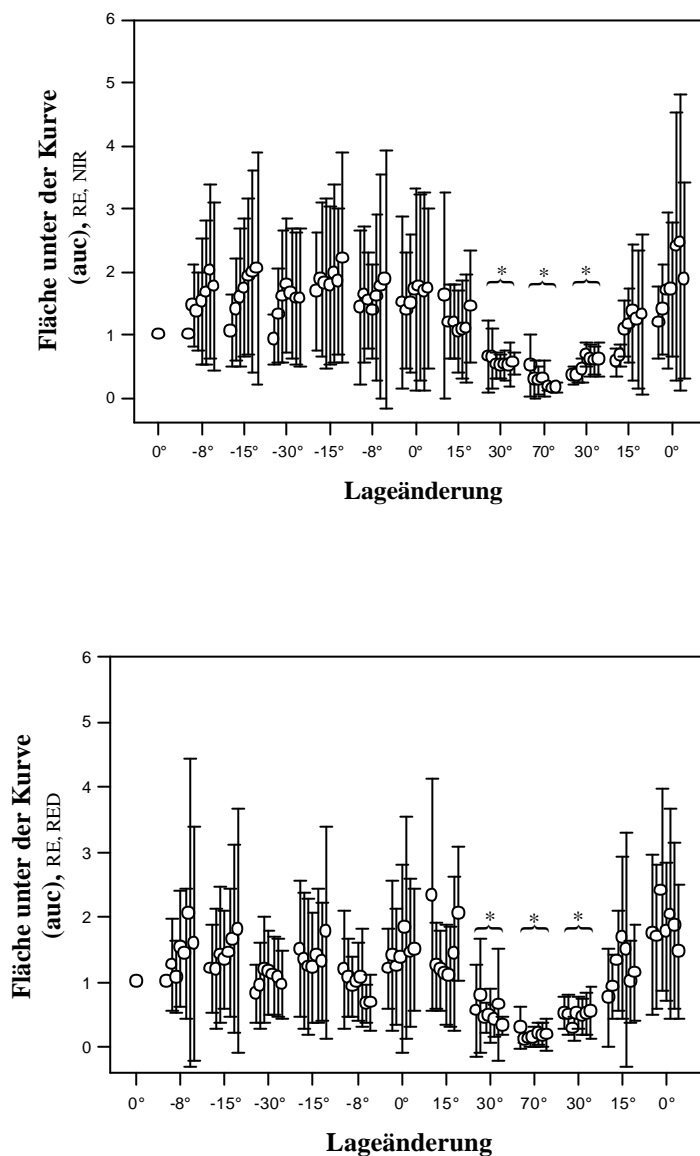
3.4 Vergleich des nahe-infraroten Signals mit dem roten Signal

In der ersten Versuchsgruppe wurden alle Parameter der NIR- und der RED-Signale ausgewertet und miteinander verglichen. Bei der Auswertung fiel bereits optisch auf, daß das RED-Signal mehr Artefakte zeigte. In der Fußtieflage konnte der Blutvolumenpuls schlechter erkannt werden als bei dem NIR-Signal und mußte häufiger manuell korrigiert werden. Bei +70° konnten mit dem RED-Signal nur vier Probanden ausgewertet werden und von diesen vier Probanden auch nur zwei über die gesamte Meßzeit von 210 Sekunden. Im Gegensatz dazu konnten mit dem NIR-Signal fünf Probanden ausgewertet werden und nur bei einem Probanden war die Auswertung unvollständig. Der Vergleich der Kurven zeigt prinzipiell das gleiche Ergebnis, jedoch sind die Veränderungen bei dem NIR-Signal deutlicher ausgeprägt als bei dem RED-Signal. So steigt die auc bei dem NIR-Signal bei Abwärtskippen nach -15° um 100%, bei dem RED-Signal vergrößerte sie sich hingegen nur um 80%. Das weitere Kippen auf -30° führte bei dem NIR-Signal zu einem Anstieg um 79% gegenüber dem RED-Signal um nur 20%.

Abbildung 20 zeigt einen Vergleich beider Signale (Mittelwert \pm Standardabweichung) anhand der Fläche unter der Kurve. Der Unterschied zwischen den beiden Signalen ließ sich bei allen Parametern in gleicher Weise erkennen.

Abbildung 20

Vergleich des NIR-Signals mit dem RED-Signal



Diese Abbildung zeigt die Fläche unter der Kurve (auc) aufgezeichnet mit dem NIR-Signal in der oberen Darstellung und im Vergleich dazu mit dem RED-Signal in der unteren Darstellung. Der Aufbau der Abbildungen entspricht dem von Abbildung 13. Beide Signale zeigen prinzipiell die gleichen Veränderungen. Diese sind jedoch bei dem NIR-Signal stärker ausgeprägt als bei dem RED-Signal, sowohl in Kopftieflage (-30°) als auch in Fußtieflage ($+70^\circ$).

Diskussion

In der durchgeführten Studie wurden die kardiovaskulären Reaktionen gesunder Probanden auf passive Orthostase und Antiorthostase sowie auf ein Valsalvamanöver untersucht. Neben den bereits bekannten Reaktionen der systemischen Variablen wie dem Blutdruck und der Herzfrequenz lag der Schwerpunkt der Studie in der Beobachtung mikrozirkulatorischer Veränderungen. Hierzu verwendeten wir zwei unterschiedliche, nicht-invasive Meßmethoden, die Venöse Kompressionsplethysmographie (VKP) und die Nahe-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP). Die physiologischen Tests führen über die Aktivierung zentraler und peripherer Reflexmechanismen zu einer Veränderung der peripheren Perfusion und Beeinflussung des Gleichgewichts der Starlingschen Kräfte. Ziel der Untersuchungen war es, herauszufinden, welche Parameter der VKP und der NIRP diese Gefäßveränderungen am besten darstellen können.

Da durch die Orthostase und Antiorthostase sehr komplexe Reaktionen ausgelöst werden, folgt nun zunächst eine kurze Darstellung der pathophysiologischen Grundlagen, auf denen anschließend die Ergebnisse der Studie diskutiert werden sollen.

1.1 Zentrale orthostatische Reflexe

Durch Veränderung der Körperposition vom Liegen zum Stehen kommt es zu einer Umverteilung des Blutvolumens zugunsten der unteren Körperhälfte, wodurch der venöse Rückstrom zum Herzen abnimmt. Dies führt zu einem Abfall des kardialen Füllungsdrucks (5,110) und über den negativen Frank-Starling-Mechanismus zu einer Abnahme des Schlagvolumens. Die Folge ist ein Abfall des systolischen Blutdrucks. Diese Druckveränderung bedingt eine Modifizierung der Aktivität der kardiopulmonalen Barorezeptoren (75), welche sich zum größten Teil in den Wänden der großen thorakalen und zervikalen Blutgefäße sowie im Bereich der Herzvorhöfe (110,127,145) befinden. Sie üben eine tonische, inhibitorische Wirkung auf die kardiovaskulären Zentren im Hirnstamm aus und beeinflussen auf diese Weise die sympathischen und parasympathischen Efferenzen (110).

Die Aktivierung der Barorezeptoren erfolgt durch die Dehnung der Gefäßwände und führt zu einer Hemmung der sympathischen Aktivität bei gleichzeitiger Erregung des Parasympathikus (127). So bewirkt ein Blutdruckabfall, wie er zum Beispiel bei einer

orthostatischen Belastung auftritt, über die schwächere Dehnung der Gefäßwände eine geringere Erregung der Barorezeptoren (70). Dies hat eine verminderte Hemmung des Sympathikus und eine niedrigere Erregung des Parasympathikus zur Folge, so daß die sympathische gegenüber der parasympathischen Aktivität überwiegt (39,86,91). Neben dieser Reaktion des autonomen Nervensystems kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Norepinephrin (39,75,126,145), Vasopressin, Renin und Angiotensin (75,127,145). Der atriale natriuretische Faktor (ANF) wird hingegen weniger gebildet (145), da die Dehnung des rechten Vorhofs, der entscheidende Stimulus für die Freisetzung von ANF, bei orthostatischer Belastung geringer ist. ANF wirkt dem Renin-Angiotensin-System entgegen und führt zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (13). Die Folge der durch die orthostatische Hypotension ausgelösten Regulationsmechanismen ist eine Zunahme der Herzfrequenz und eine periphere Vasokonstriktion (5,31), von der besonders die präkapillären Widerstandsgefäße betroffen sind (70).

Wird die Fußtieflagerung wieder aufgehoben oder wird der Proband aus der Horizontallage in Kopftieflage gebracht, so kommt es zu einer Verschiebung des Blutvolumens aus den peripheren in die zentralen Blutgefäße. Der venöse Rückstrom nimmt zu und die Herzkammern füllen sich verstärkt mit Blut, wodurch der enddiastolische Druck im linken Ventrikel ansteigt (127). Über den Frank-Starling-Mechanismus nimmt bei größerer Dehnung des linken Ventrikels das Schlagvolumen zu und das Herzzeitvolumen vergrößert sich. Dies führt zu einer vermehrten Dehnung der Gefäßwände, wodurch die Barorezeptoren stärker aktiviert werden. Die Folge ist eine zunehmende Hemmung des Sympathikus bei vermehrter Erregung des Parasympathikus. Die Konzentrationen der vasoaktiven Substanzen wie Norepinephrin, Vasopressin, Renin und Angiotensin sinken, die Freisetzung von ANF hingegen nimmt zu (145). Folge der Antiorthostase ist die Abnahme der Herzfrequenz und die periphere Vasodilatation.

1.2 Lokale Regulation des Blutflusses bei orthostatischer Belastung

Neben den zentralen Reflexen zur Aufrechterhaltung des Blutflusses bei verschiedenen Körperpositionen werden mehrere lokale Mechanismen beschrieben. Eine wichtige Rolle spielen hierbei der veno-arterielle Regulationsmechanismus und die myogene Autoregulation.

Gaskell et al. (54) untersuchten 1952 mit Hilfe der Venenverschlußplethysmographie an gesunden Probanden den Blutfluß beider Beine nach Tieflagerung eines Beins. Sie konnten

zeigen, daß die Tieflagerung zu einer signifikanten Abnahme des Blutflusses führte. Das Kontrollbein, das sich unverändert auf Herzniveau befand, zeigte hingegen keine Veränderungen des Blutflusses, so daß die Ursache vermutlich auf einem lokalen Mechanismus beruhte. Die gleiche Beobachtung machten sie bei einer schnellen Erhöhung des venösen Drucks mittels Druckmanschette auf 20 bis 70 mm Hg und bei Änderung der Körperposition vom Liegen zum Sitzen. Ein Proband, der sich 10 Tage vor dem Experiment einer einseitigen Sympathektomie wegen peripherer arterieller Verschlüßerkrankung bei einer Thrombangiitis obliterans unterzog, zeigte die gleichen Veränderungen des Blutflusses bei Erhöhung des hydrostatischen Drucks wie die gesunden Probanden. Diese Beobachtung sprach für einen, von der intakten sympathischen Innervation unabhängigen, veno-arteriolen Regulationsmechanismus. Henriksen et al. (63-65) untersuchten zirka 20 Jahre später den Blutfluß der Extremitäten bei verschiedenen Lagepositionen mit Hilfe der ¹³³Xenon-Auswaschmethode. Sie beobachteten sowohl im subkutanen Fettgewebe, im kutanen Gewebe als auch in der Muskulatur eine Vasokonstriktion als Antwort auf eine Erhöhung des venösen Drucks. Bei einer venösen Stauung von 40 mm Hg fanden sie eine Abnahme des Blutflusses im Musculus tibialis anterior um 30% (64). Die Injektion von 0,1 mg Histamin führte zu einer Vasodilatation, wodurch die Reduktion des Blutflusses bei dem gleichen Manöver nur noch 16% betrug. Daraus schlossen sie, daß die Abnahme des Blutflusses bei venöser Stauung durch eine Vasokonstriktion bedingt ist. Henriksen et al. zeigten wie die Arbeitsgruppe von Gaskell, daß sich der veno-arterielle Regulationsmechanismus nicht durch eine zentrale Sympathikusblockade mittels Epiduralanästhesie beeinflussen ließ (63,64). Es gelang ihnen jedoch durch eine lokale Nervenblockade (20 mg Lidocain) in den Musculus tibialis anterior und durch die lokale Applikation einer Alpha-Rezeptor blockierenden Substanz (10 mg Phentolamin) den veno-arteriolen Mechanismus aufzuheben (64). Sie vermuteten, daß die vasokonstriktorische Antwort auf einem lokalen Reflex beruht, am wahrscheinlichsten auf einen sympathischen Axonreflex. In einer weiteren Studie (65) zeigten sie, daß die Reduktion des Blutflusses durch Tieflagerung des Beins bei gleichzeitiger Aktivierung der Venenpumpe niedriger ausfiel. Durch die Aktivierung der Venenpumpe kam es zu einem geringeren Anstieg des venösen Drucks, so daß sie davon ausgingen, daß sich die „Rezeptorseite“ des veno-arteriolen Mechanismus auf der Venenseite befindet. Bei Patienten mit einer chronischen venösen Insuffizienz kam es trotz Einsatzes der Venenpumpe zu einem gleichbleibenden Abfall des Blutflusses. Die Ursache sahen die Autoren darin, daß bei der chronischen Venenerkrankung die Funktion der Venenpumpe eingeschränkt war und dadurch

der venösen Druckerhöhung durch Tieflagerung des Beins nicht entgegengewirkt werden konnte.

Neben dem veno-arteriolen Reflex stellt die myogene Autoregulation einen weiteren wichtigen lokalen Regulationsmechanismus dar. Diese tritt im Bereich der Arteriolen und der präkapillären Sphinkteren als Folge einer transmuralen Druckveränderung auf. Erstmals beschrieben wurde sie 1902 von Bayliss et al. (9). Die Zunahme des Perfusionsdrucks führte zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, wodurch der Blutfluß konstant gehalten wurde. Umgekehrt bewirkte die Abnahme des Perfusionsdrucks eine Reduktion des Gefäßwiderstands (71,73). Johansson et al. (71) zeigten an der isolierten Portalvene der Ratte, daß eine passive Dehnung der Vene zu einer Erhöhung der mechanischen und elektrischen Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur führte. Eine passive Verkürzung zeigte einen inhibitorischen Effekt auf die mechanische und elektrische Aktivität. Diese Reaktion beobachteten sie auch nach einer effektiven Blockade der Alpha- und Beta-Rezeptoren, eine Regulation über die Freisetzung endogener vasoaktiver Substanzen konnte somit ausgeschlossen werden. Zu gleichen Ergebnissen kamen Folkow et al. (42) bei Untersuchungen an Skelettmuskeln von Katzen, bei denen zuvor durch eine Behandlung mit Reserpin die Katecholaminspeicher entleert wurden.

Auf welche Weise die Signale der peripheren Reflexe übermittelt werden, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt worden. Einigkeit besteht jedoch, daß die Signalübermittlung ein intaktes Endothel erfordert. Einige Autoren (41,68,121,122) vermuten, daß es durch verschiedene Stimuli, wie zum Beispiel durch eine Hypoxie oder einen vermehrten Blutfluß, zu einer Erhöhung der AcetylcholinKonzentration im Bereich der Venolen kommt, die eine vermehrte Freisetzung von endothelium-derived relaxing factor (EDRF) bewirkt. EDRF diffundiert zu den angrenzenden Arteriolen und führt dort zu einer Vasodilatation. Dieser Mechanismus ließ sich durch die mechanische Zerstörung des venösen Endothels aufheben (68,122). Hutcheson et al. (68) beobachteten, daß die vorherige Gabe von L-NAME, einem Inhibitor der Stickoxid-Synthese, diese EDRF induzierte Vasodilatation hemmt. Falcone et al. (41) und Segal et al. (128) fanden keine Abschwächung der Vasodilatation, wenn die Nerven, die die Gefäße begleiten, zuvor mit Tetrodotoxin blockiert wurden. Somit schlossen sie eine Signalübertragung über lokale Nervenfasern aus. Segal et al. (128) sahen die Fortleitung der vasomotorischen Reaktionen zur Regulation des lokalen Blutflusses durch eine elektrische Übertragung von Zelle zu Zelle, vermutlich über gap junctions, bedingt. Diese gap junctions wurden innerhalb der glatten Gefäßmuskelzellen, innerhalb der Endothelzellen und zwischen den Gefäßmuskelzellen und den Endothelzellen nachgewiesen (128). Mutmaßliche

Antagonisten der gap junctionalen Verbindungen wie zum Beispiel hypertone Zuckerlösungen waren in der Lage, die fortgeleiteten Gefäßreaktionen zu verringern (125,128).

2 Veränderungen der Herz-Kreislauf-Parameter bei Orthostase und Antiorthostase

Der Proband 5 der ersten Gruppe erlitt bei +70° Fußtieflage eine vaso-vagale Synkope. Damit unterschied er sich von allen anderen Probanden, die die Orthostase und Antiorthostase ohne Probleme tolerierten. Die Betrachtung der Herz-Kreislauf-Parameter zeigte ebenfalls ein unterschiedliches Verhalten bei Proband 5. Bei ihm führte die orthostatische Belastung zu einem Blutdruckabfall und einer Bradykardie. Im Gegensatz dazu kam es bei allen anderen Probanden durch die Orthostase zu einer signifikanten Zunahme der Herzfrequenz und zu keiner signifikanten Veränderung des Blutdrucks in Fußtieflage. Der Anstieg der Herzfrequenz spricht für eine Erhöhung der sympathischen gegenüber der parasympathischen Aktivität, wie sie bei einem intakten zentralen orthostatischen Reflexgeschehen beobachtet wird. Bei Proband 5 blieb diese reflektorische Herzfrequenzerhöhung aus, so daß man anhand der Herz-Kreislauf-Parameter auf eine verminderte zentrale Kreislaufregulation schließen kann.

Unsere Ergebnisse stimmen bezüglich der Herz-Kreislauf-Parameter mit den Beobachtungen von Cencetti et al. (18) überein. Sie untersuchten an 48 gesunden Männern die Reaktionen der Herzfrequenz und des Blutdrucks bei einer passiven Orthostase von +60°. In dieser Versuchsreihe blieb der mittlere arterielle Druck konstant und die Herzfrequenz stieg reflektorisch an. Es trat bei keinem Probanden eine vaso-vagale Synkope ein, jedoch war die orthostatische Belastung etwas geringer als in unserer Studie. Auch Jepsen et al. (70) fanden bei 34 gesunden, männlichen Probanden einen Anstieg der Herzfrequenz und einen konstanten Blutdruck bei Lageänderung vom Liegen zum Stehen. Jost et al. (75) berichteten in einer Studie an 20 Männern, bei denen kein Hinweis auf eine autonome Regulationsstörung vorlag, ebenfalls von einem Anstieg der Herzfrequenz bei passiver Orthostase von +85°. Die Betrachtung des systolischen Blutdrucks zeigte bei 8 Probanden einen Abfall um mehr als 30 mm Hg, die anderen Probanden wiesen keine signifikanten Veränderungen des Blutdrucks auf. Diese 8 Probanden lassen, wie Proband 5 unserer Studie, eine orthostatische Dysregulation erkennen, ohne daß eine Regulationsstörung zuvor bekannt war.

Die Herz-Kreislauf-Parameter geben Aufschluß über die Funktion der zentralen orthostatischen Reflexe und werden häufig als einfach durchzuführende Meßmethode zur

Beurteilung des autonomen Nervensystems eingesetzt (76). Informationen über die lokalen Kompensationsreaktionen der Gefäße ergeben sich aus diesen Parametern jedoch nicht.

3.1 Veränderungen des arteriellen Bluteinstroms (Qa) bei Orthostase und Anti-orthostase

Mit Hilfe der VKP konnte der arterielle Bluteinstrom (Qa) bei jeder Lageposition in Kopftieflage und in Fußtieflage einfach und nicht-invasiv gemessen werden. In der ersten Versuchsreihe wurden mehrere kleine Lageänderungen durchgeführt, zunächst in Richtung Kopftieflage und anschließend in Fußtieflage. Dieser Lagewechsel bewirkte eine Ab beziehungsweise Zunahme des hydrostatischen Drucks in den abhängigen Partien, die jedoch zu keiner signifikanten Veränderung von Qa führten. Sejrson et al. (129) beobachteten, daß der Blutfluß konstant blieb, wenn die untere Extremität 5 bis 25 cm unterhalb der mittleren Axillarlinie gelagert wurde. Sie hatten den Blutfluß sowohl im subkutanen Fettgewebe als auch im Musculus tibialis anterior mit Hilfe der ¹³³Xenon-Auswaschmethode ermittelt. Bei der Tief Lagerung der Extremität von mehr als 30 cm kam es hingegen zu einer Abnahme des Blutflusses um etwa 50%, bedingt durch die reflektorische arterioläre Konstriktion. Im Gegensatz zu unserer Studie erfolgte die Lageänderung der Extremität bei Sejrson abrupt mit einem Schritt von der vertikalen Position in die entsprechende Fußtieflage. Ein weiterer Unterschied zu unserer Studie besteht darin, daß nur eine Extremität und nicht der gesamte Körper in seiner Position verändert wurde. Dadurch waren die Blutvolumenverschiebungen aus den zentralen in die peripheren Gefäße deutlich geringer und die ausgelösten zentralen Reflexe fanden keine Bedeutung. In der von uns durchgeführten Studie wurden die Probanden schrittweise fußtief gelagert. Die Messungen von Qa wurden erst am Ende der einzelnen Positionen, die für jeweils 15 Minuten aufrecht erhalten wurden, durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt fanden wir keine signifikanten Veränderungen von Qa bei den einzelnen Lagepositionen, mögliche Abweichungen von Qa innerhalb der ersten Minuten nach Lageänderung haben wir in unserer Studie allerdings nicht untersucht. Dahingegen wurden die NIRP-Aufzeichnungen engmaschig innerhalb der ersten Minuten nach Wechsel der Körperpositionen analysiert. Sie zeigten in dieser Zeit eine signifikante Abnahme der Signalstärkeparameter in Fußtieflage im Vergleich zum Ausgangswert in Rückenlage. Diese Abnahme spricht für eine Vasokonstriktion, die in Fußtieflage bei erhöhtem hydrostatischen Druck den Blutfluß konstant hält. Sie war in den ersten Minuten nach Lageänderung am

stärksten ausgeprägt, bis sich ein neues Gleichgewicht einstellt hat. Die Abnahme der Signalstärkeparameter in Fußtieflage ließ sich in unserer zweiten Versuchsreihe noch besser erkennen, bei der wir die entscheidenden ersten 90 Sekunden in kürzeren Abschnitten von jeweils 15 Sekunden ausgewertet haben. Hierbei sah man, daß ein Minimalwert nach circa 75 Sekunden erreicht wurde. Bis zu diesem Zeitpunkt fielen die Signalstärkeparameter kontinuierlich ab. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen von Sejrson et al. (129) überein, die unmittelbar nach Tieflagerung des Beins um 30 cm eine Abnahme von Q_a , ausgelöst durch eine Vasokonstriktion, fanden. Man kann in unserer Studie nicht ausschließen, daß in dieser frühen Phase Q_a verändert war, sich aber nach einigen Minuten, also zu dem Zeitpunkt, zu dem wir Q_a bestimmt haben, wieder normalisiert hatte. Die Analyse von Q_a in der zweiten Versuchsreihe, ebenfalls erst circa 15 Minuten nach Lageänderung gemessen, ließ ebenfalls keine signifikanten Unterschiede durch Veränderung der Körperposition erkennen.

Gamble et al. (48) beobachteten, daß eine venöse Druckerhöhung mittels vieler kleiner Druckschritte von jeweils 10 mm Hg bis zu insgesamt 60 mm Hg zu keiner signifikanten Veränderung von Q_a führte. Auch sie vermuteten, daß der präkapilläre Widerstand durch lokale, über das Endothel vermittelte Reflexe beeinflusst wird und dadurch der Blutfluß bei schrittweiser Erhöhung des venösen Drucks in der Extremität aufrechterhalten werden kann. Dieses Ergebnis stimmt mit unseren Untersuchungen überein. Es unterstützt die Theorie, daß ein wesentlicher Grund für die Aufrechterhaltung von Q_a in der langsamen Änderung der Lageposition mittels mehrerer kleiner Wechsel liegt und ist eine weitere Erklärung für das unterschiedliche Verhalten von Q_a in unserer Studie und der von Sejrson et al. (129).

Die isolierte Betrachtung des Probanden 5 wies wie bereits bei den Herz-Kreislauf-Parametern auch bei Q_a ein anderes Ergebnis auf. Bei ihm nahm Q_a in Kopftieflage aufgrund des verminderten hydrostatischen Drucks in den Beinen ab. Die anschließende Fußtieflagerung bewirkte eine deutliche Zunahme von Q_a , bedingt durch den steigenden hydrostatischen Druck bei fehlender reflektorischer Vasokonstriktion, die auch 15 Minuten nach Lageänderung noch nicht eingetreten war. Die fehlende Vasokonstriktion erkannte man bereits an einem Anstieg der Signalstärkeparameter in den ersten Minuten nach Fußtieflagerung. Einen Anstieg von Q_a in Fußtieflage fanden auch Rayman et al. (118) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I, nicht hingegen bei gesunden Probanden. Diese Untersuchung bestärkt unsere Annahme, daß bei Proband 5 die Regulationsmechanismen im Vergleich zu den anderen Probanden beeinträchtigt sind, ähnlich wie bei den Patienten mit Diabetes mellitus, die bekanntermaßen als Folgeerscheinung ihrer Grunderkrankung eine

Mikroangiopathie mit der möglichen Manifestation einer Neuropathie aufweisen können (66). Das unterschiedliche Verhalten von Q_a bei Proband 5 läßt sich mit seiner Herz-Kreislauf-Reaktion vereinbaren. Das Ausbleiben der Herzfrequenzerhöhung spricht, wie bereits oben erwähnt, für eine fehlende zentrale Regulation. Die Tatsache, daß er Q_a bei Lageveränderung nicht konstant halten kann, zeigt, daß bei ihm außer der zentralen auch die lokale Gefäßreaktion beeinträchtigt war.

Die Betrachtung von Q_a gibt somit zusätzliche Informationen im Vergleich zur alleinigen Auswertung der Herz-Kreislauf-Parameter. Mit Hilfe von Q_a läßt sich sowohl eine Aussage über die zentrale als auch über die lokale Gefäßregulation machen.

3.2 Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (Kf) und der Flüssigkeitsfiltration (J_v) bei Orthostase und Antiorthostase

In beiden Versuchsgruppen wurden zu Beginn der Untersuchungen bei allen Probanden die Kf_{CUSTEP} -Werte anhand des CUSTEP-Protokolls bestimmt. Diese Kf_{CUSTEP} -Werte unterschieden sich nicht von den bereits in früheren Untersuchungen von Gamble et al. (47,50) ebenfalls an gesunden Probanden gemessenen Kf -Werten. Zusätzlich zum CUSTEP-Protokoll wurde die Kf noch durch die Änderung des hydrostatischen Drucks ausgelöst durch den Körperlagewechsel ermittelt. So führte die Fußtieflagerung zu einer Zunahme des hydrostatischen Drucks und dadurch zu einer Zunahme des Wadenumfangs, aus der sich die vaskuläre Dehnung (V_a) und die Flüssigkeitsfiltration ($J_{v_{\text{Lage}}}$) bestimmen ließen. Durch das Auftragen von $J_{v_{\text{Lage}}}$ gegenüber der hydrostatischen Druckerhöhung konnte aus der Steigung Kf_{Lage} berechnet werden. Diese beiden Kf -Werte (Kf_{CUSTEP} und Kf_{Lage}) haben wir miteinander verglichen und stellten fest, daß sie sich bei allen Probanden – außer bei Proband 5 – signifikant voneinander unterschieden. Die Kf_{Lage} war gemessen mit Hilfe der hydrostatischen Druckerhöhung durch orthostatische Belastung deutlich niedriger als die Kf_{CUSTEP} mittels Druckerhöhung durch die Stauungsmanschette. Der Proband 5 zeigte hingegen keinen Unterschied zwischen Kf_{CUSTEP} und Kf_{Lage} . Dieses Ergebnis steht in scheinbarer Diskrepanz zu dem Ergebnis der 1997 von Gamble et al. (47) durchgeführten Studie. Sie haben an dreizehn gesunden Probanden die Kf_{CUSTEP} in Rückenlage gemessen. Anschließend wurden die Probanden für 35 Minuten 40° bis 60° fußtief gelagert und erneut die Kf_{CUSTEP} in Fußtieflage bestimmt. Die Kf_{CUSTEP} zeigte keinen signifikanten Unterschied in Rückenlage und in Fußtieflage. Auch Sejrsen et al. (129) und Michel und Moyses (97,98) fanden keine

Veränderung des Kf-Wertes bedingt durch eine passive orthostatische Belastung. Dahingegen beobachteten 1964 Mellander et al. (95) eine Abnahme der Kf bei +80° Fußtieflage. Diese Studie wies jedoch mehrere methodische Unterschiede im Vergleich zu den zuerst genannten Untersuchungen auf. Mellander et al. (95) führten eine stärkere Fußtieflage durch und sie haben die Volumenveränderungen an den Hinterläufen der Katze und am menschlichen Fuß, nicht an der menschlichen Wade, wie in den späteren Studien, gemessen. Die Aufzeichnungen wurden bereits nach 4 Minuten beendet, möglicherweise bevor sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hatte. Zur Ermittlung der Volumenzunahme in Fußtieflage diente ein mit Wasser gefüllter Plethysmograph.

Wenn sich nun nach den neueren Untersuchungen kein Anhalt dafür zeigt, daß sich die Kf durch orthostatische Belastung verändert, stellt sich die Frage, warum bei unseren Probanden eine Differenz zwischen Kf_{CUSTEP} und Kf_{Lage} auftrat. Ein wesentlicher Unterschied zwischen unserer Studie und der von Gamble et al. (47) liegt in der Ermittlung von Kf. Gamble et al. haben die Kf sowohl in Rückenlage als auch in Fußtieflage mittels CUSTEP-Protokoll bestimmt. Wir hingegen haben Kf in Fußtieflage anhand der hydrostatischen Druckerhöhung ohne zusätzliche venöse Stauung mit einer Manschette gemessen. Dadurch gehen in unserer Untersuchung Faktoren, die dem erhöhten hydrostatischen Druck in Fußtieflage und der dadurch ausgelösten erhöhten Flüssigkeitsfiltration aus dem Gefäßsystem in das Gewebe entgegenwirken, mit in die Berechnung von Kf_{Lage} ein. Das Vorhandensein solcher „Puffermechanismen“, die auf diese Weise die Entstehung von Ödemen und eines Blutdruckabfalls bei orthostatischer Belastung verhindern, erklärt den Unterschied von Kf_{CUSTEP} und Kf_{Lage} . Es werden in der Literatur unterschiedliche Mechanismen beschrieben, die in der aufrechten Körperposition als „Puffermechanismen“ wirken. Einige Autoren (82,99,108,118,148) berichteten von einer Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks (KOD) und der Proteinkonzentration im venösen Blut der abhängigen Extremität bei orthostatischer Belastung im Vergleich zum KOD im venösen Blut der oberen Extremität. Aukland et al. (4) vermuten, daß es durch die Erhöhung des kapillären Drucks zu einer vermehrten Flüssigkeitsfiltration ins Gewebe kommt, wodurch der intravaskuläre KOD ansteigt. Dieser Anstieg führt zu einer Veränderung des Gleichgewichtes der Starlingschen Gleichung (136) und wirkt auf diese Weise einer weiteren Flüssigkeitsfiltration entgegen. Rayman et al. (118) zeigten, daß die Zunahme des KOD's im venösen Blut durch Herabhängen der unteren Extremität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I signifikant geringer war als bei gesunden Probanden im gleichen Alter. Sie sehen die Ursache hierfür in der diabetischen Polyneuropathie, die zu einer Verminderung des veno-arteriolen Regulationsmechanismus führt. Gleichzeitig fanden sie

bei den Patienten mit Diabetes mellitus einen signifikant höheren Kapillardruck in Fußtieflage und einen erhöhten Blutfluß. Sie folgerten aus ihren Ergebnissen, daß bei den Diabetikern die „Ödempräventionsmechanismen“ beeinträchtigt waren. Ein weiterer Puffermechanismus, der einer vermehrten Flüssigkeitszunahme ins Gewebe bei orthostatischer Belastung entgegenwirkt, wurde von Olszewski et al. (61) beschrieben. Sie beobachteten eine Zunahme des Lymphflusses der unteren Extremität um 65% bei Veränderung der Körperposition vom Liegen zum Stehen. Diese Puffermechanismen bewirken, daß $K_{f_{Lage}}$ niedriger ausfällt als $K_{f_{CUSTEP}}$. Die Tatsache, daß bei Proband 5 $K_{f_{Lage}}$ und $K_{f_{CUSTEP}}$ gleich waren, spricht umgekehrt dafür, daß bei ihm diese protektiven Mechanismen in Fußtieflage nicht effizient waren.

In unserer Studie verglichen wir die aus der $K_{f_{CUSTEP}}$ -Steigung exakt berechnete $J_{V_{Rech}}$ und die durch Erhöhung des hydrostatischen Drucks in Fußtieflagerung gemessene $J_{V_{Lage}}$. Durch die oben erwähnten „Puffermechanismen“ nahm die Flüssigkeitsfiltration in das Gewebe weniger stark zu, als man es für die entsprechende Druckerhöhung durch die Fußtieflagerung erwartet hätte. $J_{V_{Lage}}$ fiel somit niedriger aus als $J_{V_{Rech}}$. Das Verhältnis dieser beiden J_v -Werte wird als J_v -Ratio bezeichnet ($J_v\text{-Ratio} = J_{V_{Lage}}/J_{V_{Rech}}$). Gamble et al. (49) sehen in einer J_v -Ratio < 100 einen Hinweis auf eine Änderung der mikrovaskulären Kräfte, die eine Reflexaktivierung signalisiert. Diese Hypothese wird durch unsere Untersuchungsergebnisse bestärkt. Bei den fünf Probanden der Gruppe 1, die keine Probleme während der Orthostase aufwiesen, kam es als Zeichen des erhöhten präkapillären Widerstands zu einer Abnahme der J_v -Ratio. Ebenso war die J_v -Ratio bei allen Probanden der zweiten Gruppe mit 32,6% bei $+30^\circ$ deutlich erniedrigt. Der Proband 5 der ersten Gruppe zeigte hingegen nahezu keinen Unterschied zwischen $J_{V_{Lage}}$ und $J_{V_{Rech}}$, die J_v -Ratio betrug 112% bei $+30^\circ$ Fußtieflage und 104% bei $+70^\circ$.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß sich anhand der J_v -Ratio eine orthostatische Intoleranz wie bei Proband 5 erkennen läßt. Diese Intoleranz beruht auf den fehlenden zentralen und lokalen Regulationsmechanismen bei orthostatischer Belastung, wie sie in Kapitel 1.1 und 1.2 der Diskussion beschrieben sind. Die J_v -Ratio stellt also einen Indikator des veränderten präkapillären Widerstands dar (45).

4.1 Veränderungen des Blutvolumenpulses bei Orthostase und Antiorthostase

Die NIRP-Aufzeichnungen erfolgten bei beiden Gruppen kontinuierlich und nicht-invasiv über die gesamte Versuchsdauer. Bei dem verwendeten Meßgerät wird nahe-infrarotes Licht mit einer Wellenlänge von 840 nm und rotes Licht mit einer Wellenlänge von 640 nm in das Gewebe eingestrahlt. Dort werden die Lichtstrahlen absorbiert, zerstreut und reflektiert. Die Reflektion und die Absorption sind von der zirkulierenden Blutmenge abhängig und verändern sich pulssynchron. Der reflektierte Anteil des Lichts wird von einem Sensor erfaßt, mit Hilfe eines Computers kontinuierlich aufgezeichnet und „off-line“ analysiert (22).

Bisher wird die Photoplethysmographie klinisch hauptsächlich in Form der Pulsoximetrie zur Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz, insbesondere im Bereich der Anästhesiologie, im Aufwachraum, auf Intensivstationen und im Rettungswesen eingesetzt (77,87,90,147). Die Pulsoximetrie stellt jedoch nur einen Teil der Photoplethysmographie dar. Die genaue Interpretation des Blutvolumenpulses gelang mit den herkömmlichen Pulsoximetern nicht, da die Signalqualität zu schlecht war und ein Softwareprogramm für die Auswertung der Signale nicht zur Verfügung stand. Das in unserer Studie verwendete Gerät ist hingegen in der Lage, den Blutvolumenpuls genauer zu analysieren. Es gibt Informationen über die Pulswellenkontur, die Amplitude und das Integral des Volumenpulses.

Die NIRP-Messungen konnten bei allen Probanden ohne Probleme durchgeführt werden. Schon die alleinige Betrachtung des Blutvolumenpulses zeigte eine deutliche Veränderung im Verlauf der Fußtieflagerung und der Kopftieflagerung. Im Vergleich zu der Ausgangsposition in Rückenlage kam es bei Kopftieflagerung zu einer deutlichen Zunahme des Blutvolumenpulses. Eine Erklärung hierfür ist der vermehrte venöse Rückstrom zum Herzen und ein dadurch erhöhtes Schlagvolumen, sowie eine reflektorische Vasodilatation. Umgekehrt nahm der Blutvolumenpuls in Fußtieflage deutlich ab. Diese Abnahme war zum Teil so stark ausgeprägt, daß der einzelne Pulsschlag nicht mehr erkannt werden konnte. Je schlechter das NIRP-Signal war, um so häufiger wurden Pulsbeginn und -ende, sowie das Pulsmaximum und die Dikrotie von dem Auswertungsprogramm nicht mehr erkannt. In diesen Fällen wurde eine manuelle Korrektur notwendig, so daß die Auswertung bei Fußtieflagerung sehr zeitaufwendig und mühsam war. Bei +70° Fußtieflage konnten circa 50% der Blutvolumenpulse auch optisch nicht mehr erkannt werden, so daß die Auswertung in diesen Fällen nicht mehr möglich war. In Fußtieflage zeigte der Blutvolumenpuls zum Teil neben dem ersten und zweiten Maximum, also der Pulsamplitude und der Amplitude der Dikrotie, noch weitere Maxima. Die dikrote Welle in den peripheren Gefäßen entsteht durch die Reflektion der Puls-

welle an den arteriolen Widerstandsgefäßen und verstärkt sich, wenn der periphere Widerstand zunimmt (37,109). So spricht die Zunahme der Anzahl von Dikrotien in Fußtieflage für eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands durch die reflektorisch ausgelöste Vasokonstriktion (102).

Wir untersuchten 15 verschiedene Parameter, um festzustellen, welche der Parameter die Veränderungen des Blutvolumenpulses am besten wiedergeben konnten.

4.2 Veränderungen der NIRP-Parameter bei Orthostase und Antiorthostase

Christ et al. (22) entwickelten die computerassistierte zeitdiskrete NIRP, bei der charakteristische Zeitkennwerte des Pulswellenvolumens mit Hilfe eines Softwareprogramms berechnet werden. Diese Zeitkennwerte haben den Vorteil, daß sie in Zeiteinheiten und somit als Absolutwerte angegeben werden. Dadurch besteht die Möglichkeit, diese Parameter nicht nur im Verlauf einer Untersuchung bei einem einzelnen Individuum zu analysieren, sondern auch die Ergebnisse verschiedener Personen miteinander zu vergleichen. Die Arbeitsgruppe von Christ führte Validierungsstudien an gesunden Probanden unter Steady-State Bedingungen durch und stellte eine gute Reproduzierbarkeit der Zeitkennwerte fest (22). Die Standardabweichung aller zeitdiskreten Parameter lag bei dieser Untersuchung unter 8%. Bei 12 gesunden Probanden wurden jeweils 5 Messungen an jedem Finger durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen. Des Weiteren bewiesen sie an 30000 Analysen bei gesunden Probanden, daß eine lineare Beziehung zwischen der Amplitude und den Zeitkennwerten besteht (22). Sie schlossen daraus, daß die Zeitkennwerte eine Charakterisierung der Volumenpulsation in Absolutwerten erlauben, und daß sie Rückschlüsse auf Veränderungen der Amplitude ermöglichen könnten.

In unserer Studie konnten wir diese Vermutung jedoch nicht bestätigen. In Kopftieflage kam es weder in der ersten noch in der zweiten Gruppe zu einer signifikanten Veränderung der Zeitkennwerte, obwohl die Amplitude des Blutvolumenpulses eine deutliche Zunahme zeigte. In Fußtieflage wurde hingegen in beiden Gruppen eine Verkürzung der Zeitkennwerte beobachtet. Bei allen Parametern, außer bei der arteriellen Grundschwingung (T_{ag}) und den Quotienten, die aus den einzelnen Parametern gebildet wurden, war dies in der ersten Gruppe bei $+70^\circ$ und in der zweiten Gruppe bei $+30^\circ$ signifikant. Die Ursache hierfür liegt in der bekannten Herzfrequenzerhöhung bei Orthostase (39,70,86,91). Außer dieser herzfrequenzabhängigen Veränderung der zeitdiskreten Parameter ließen sich jedoch bei den einzelnen

Lagepositionen keine weiteren Änderungen erkennen. Neben der Herzfrequenzerhöhung bei Orthostase führt die Aktivierung zentraler und peripherer Reflexmechanismen zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands. Die T_{ag} , die eine Funktion der vaskulären Compliance darstellt (143), wurde in einer klinischen Studie von Moser et al. (101) bei jungen orthopädischen Patienten und bei älteren orthopädischen Patienten mit und ohne arterielle Verschlusskrankung untersucht. Vor der Narkoseeinleitung wurde bei allen Patienten eine signifikant kürzere T_{ag} beobachtet, die sich während der Narkose normalisierte. Als Ursache vermuteten sie einen erhöhten präoperativen Streß, der zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands und Verkürzung der T_{ag} führte. Durch die Narkose kam es zu einer Aufhebung des Stresses und zusätzlich zu einer Vasodilatation bedingt durch die verwendeten Anästhetika (z.B. Isofluran). Dies bewirkte eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands, wodurch sich T_{ag} normalisierte. Sie sahen in T_{ag} einen potentiellen Index für den peripheren Gefäßwiderstand. Bei unseren Versuchen hingegen kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der T_{ag} . Eine Erklärung hierfür wäre die Tatsache, daß der Zeitpunkt der Dikrotie, der in die Berechnung der T_{ag} mit eingeht, zum Teil nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Dies war insbesondere in Fußtieflage der Fall, da in dieser Position der Blutvolumenpuls nur schlecht zu erkennen war. Dies stimmt mit der Beobachtung von Baschnegger et al. (8) überein, denen die Erkennung der Dikrotie selbst unter Kontrollbedingungen nur in ungefähr 50% ihrer Messungen gelang. Auch die übrigen Zeitkennwerte sind von dem Fehlen der Dikrotieerkennung betroffen. Jedoch erklärt dies nicht, warum die Zeitkennwerte in Kopftieflage unverändert blieben, da in dieser Position die Blutvolumenkurve im Vergleich zur Rückenlage zunahm, und die Dikrotie sehr deutlich ausgeprägt war.

Obwohl die Lageveränderung des Körpers zu einer Änderung der Amplitude der Pulsvolumenkurve führte, kam es zu keiner signifikanten Veränderung der zeitdiskreten Parameter. Schlußfolgernd muß man deshalb sagen, daß die zeitdiskreten Parameter nicht geeignet sind, den veränderten Blutvolumenpuls durch Orthostase und Antiorthostase wiederzugeben. Ein Index des Gefäßwiderstands kann bei der verwendeten Hard- und Software nicht formuliert werden.

Neben den zeitdiskreten Parametern beschreiben die Signalstärkeparameter den Blutvolumenpuls, insbesondere die Amplitude und die Fläche unter der Kurve (30,78). Sie können im Gegensatz zu den Zeitkennwerten nicht in Absolutwerten angegeben werden (38,106). Keser et al. (78) untersuchten an 18 Patienten, bei denen eine handchirurgische Operation in axillärer Plexusanästhesie durchgeführt wurde, den Einfluß der Sympathikolyse

auf die Pulsvolumenkurve. Sie sahen in der Fläche unter der Kurve ein Maß für das relative mikrovaskuläre Füllungsvolumen und stellten fest, daß die Sympathikolyse wie erwartet zu einer Vergrößerung der Pulsvolumenkurve führte, die Fläche unter der Kurve nahm ebenfalls zu. Daraus schlossen sie, daß die NIRP ein geeignetes Meßverfahren darstellt, um Veränderungen des Füllungsvolumens zu erfassen.

Bereits Mitte der 70er Jahre beobachteten Kim et al. (79,80) und Beene et al. (10) eine Vergrößerung der Amplitude und der Fläche unter der Kurve nach Sympathikolyse durch eine Regionalanästhesie. Damals gelang es jedoch nicht, diese Parameter mit Hilfe eines EDV-Programms zu berechnen. Dies ist mit dem von Christ et al. entwickelten Softwareprogramm, welches von Abicht überarbeitet wurde, nun möglich. Die Amplitude des Volumenpulses, die Amplitude der Dikrotie und die Fläche unter der Kurve zeigten deutliche Veränderungen, sowohl bei Orthostase als auch bei Antiorthostase. Durch Bilden des Quotienten aus der Fläche unter der Kurve und der Pulsdauer beziehungsweise dem Quadrat der Pulsdauer, wird der Parameter unabhängig von Veränderungen der Herzfrequenz, wie sie bei Orthostase durch die zentralen Reflexe auftreten. Diese herzfrequenzunabhängigen Parameter zeigten bei Orthostase und Antiorthostase in beiden Versuchsgruppen identische Veränderungen wie die Fläche unter der Kurve. $Ampl$, $ampl_{dic}$ und auc stehen somit in direkter Korrelation zu den Veränderungen des Gefäßtonus im Bereich der Haut. Die Kopftieflagerung führte bei der ersten Gruppe innerhalb jeder Lageposition zu einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert. Dies stimmt mit der Beobachtung der Pulsvolumenkurve überein, die sich ebenfalls bei jeder Lageänderung während Antiorthostase vergrößerte. Diese Zunahme der Pulsvolumenkurve läßt sich durch eine aktive arterioläre Vasodilatation und ein erhöhtes Schlagvolumen durch den vermehrten venösen Rückfluß zum Herzen bei Kopftieflage (127,145) erklären. Bei orthostatischer Belastung hingegen verkleinerte sich die Pulsvolumenkurve aufgrund zentraler und lokaler Reflexe, dessen Existenz wir mit Hilfe der Venösen Kompressionsplethysmographie nachweisen konnten. Die Verkleinerung der Pulsvolumenkurve bei Orthostase stellte sich in einer Abnahme von $ampl$, $ampl_{dic}$ und auc dar.

Bei der zweiten Versuchsgruppe änderten sich die Signalstärkeparameter in Fußtieflage in gleicher Weise wie in der ersten Gruppe. Die Kopftieflage führte in dieser Gruppe, bei der nur eine größere Lageänderung durchgeführt wurde, jedoch zu einem anderen Ergebnis. In den ersten 45 bis 60 Sekunden der Kopftieflage kam es zunächst zu einem Abfall der Signalstärkeparameter, mit anschließender Zunahme nach 60 Sekunden. Dies läßt sich vermutlich dadurch erklären, daß durch die stärkere Kopftieflage mittels einer Lageänderung

vermehrt Blut aus den Fingern, die in dieser Position oberhalb der Herzhöhe liegen, zum Herzen fließt und somit der Blutvolumenpuls in den Fingern zunächst abnimmt. Gleichzeitig kommt es durch die Volumen- und Druckveränderungen zu einer Aktivierung der zentralen und lokalen Reflexe, die eine Vasodilatation bewirken und sekundär, wenn sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat, zu einer Zunahme des Blutvolumenpulses führen. Für diese Theorie würde auch sprechen, daß Proband 5, bei dem die VKP-Ergebnisse und die Herz-Kreislauf-Parameter ergeben haben, daß die zentralen und peripheren Reflexmechanismen unzureichend aktiviert wurden, in Kopftieflage ebenfalls eine Abnahme der Amplitude aufwies. Diese blieb bei Proband 5 jedoch im Gegensatz zu den Probanden der zweiten Gruppe bestehen, da bei ihm keine reflektorische Vasodilatation auftrat. Auch in Fußtieflage zeigte Proband 5 ein gegensätzliches Verhalten im Vergleich zu den anderen Probanden seiner Gruppe. Die ampl vergrößerte sich in Fußtieflage auf bis zu 158% des Ausgangswertes, da die kompensatorische Vasokonstriktion nicht eintrat. Dies führte zu einem Blutdruckabfall und einem kurzfristigen Bewußtseinsverlust. Wie bereits durch die VKP-Messungen ließen sich die unterschiedlichen Gefäßreaktionen bei Proband 5 auch anhand der Signalstärkeparameter der NIRP-Messungen verifizieren.

Ein weiterer Parameter der NIRP ist die maximale Anstiegsgeschwindigkeit (flux). In unserer Studie entsprachen die Veränderungen des flux-Wertes denen der Signalstärkeparameter. Bei Antiorthostase vergrößerte sich in beiden Gruppen der flux, da die Pulswellenkurve einen steileren Verlauf aufwies, gleichzeitig nahmen die Amplitude und die Fläche unter der Kurve zu. Umgekehrt verringerte sich der flux bei orthostatischer Belastung in der ersten Gruppe, die Kurve verlief somit flacher bei kleinerer Amplitude und geringerer Fläche unter der Kurve. In der zweiten Gruppe kam es zunächst zu einer Abnahme des flux-Wertes und sekundär zu einer Zunahme. Der flux-Wert spiegelte somit genau wie die Signalstärkeparameter die Veränderungen der Pulsvolumenkurve wider und war ebenso von der Erfassung der Dikrotie unabhängig, die insbesondere in Fußtieflage nicht immer möglich war. Ein Vorteil des flux-Wertes gegenüber den Signalstärkeparametern liegt darin, daß dieser als Absolutwert angegeben werden kann, wohingegen die Signalstärkeparameter nur relative Werte darstellen. Dadurch lassen sich nicht nur Veränderungen des flux-Wertes bei einem einzelnen Individuum auf unterschiedliche Stimuli erfassen, sondern es besteht zusätzlich die Möglichkeit, verschiedene Individuen miteinander zu vergleichen. Der flux-Wert scheint somit von allen untersuchten Parametern am besten geeignet, um mikrozirkulatorische Veränderungen der Hautzirkulation zu erfassen.

Auch Baschnegger et al. (8) fanden heraus, daß sich die Signalstärkeparameter - sie untersuchten die Fläche unter der Kurve im Bezug zum Quadrat der Pulsdauer ($rTPIa$) und den flux - direkt proportional zu dem Blutvolumenpuls verändern. Sie führten an 15 jungen, gesunden Probanden 3 standardisierte Tests durch, ein Valsalvamanöver, ein Tourniquet und das Eintauchen einer Hand in Eiswasser. Dabei zeichneten sie kontinuierlich das NIRP-Signal auf und analysierten es „off-line“. Als einen zusätzlichen Parameter beobachteten sie den relativen peripheren Widerstand RPW, den sie aus dem Quotienten der Abfallzeit und der T_{ig} berechneten (8). Dieser Parameter zeigte keine signifikanten Veränderungen bei den einzelnen Tests. Er konnte jedoch wie auch die anderen Zeitkennwerte nur bei einem Teil der Zeitpunkte ermittelt werden (in circa 40%), da er von der Erkennung der Dikrotie abhängig ist und dies nicht über die gesamte Versuchsdauer möglich war. Blanc et al. (11) beobachteten die Veränderungen der Amplitude und konnten ebenfalls nachweisen, daß sie sich direkt proportional zum Blutvolumenpuls ändert. Eine Verkleinerung des Blutvolumenpulses durch sympathisch ausgelöste Vasokonstriktion, wie zum Beispiel durch nozizeptive Reize bei zu flacher Narkose, ließ sich durch die Abnahme der Amplitude erkennen. Auch Magerl et al. (94) zeigten eine Abnahme der Amplitude in Abhängigkeit einer zugeführten Schmerzintensität. Diese Untersuchungen unterstützen unsere Vermutungen, daß die Signalstärkeparameter und der flux in der Lage sind, die Veränderungen des Blutvolumenpulses aufzuzeigen, die Zeitkennwerte hingegen können dies nicht.

4.3 Veränderungen der NIRP-Parameter bei Valsalvamanöver

Bei dem Valsalvamanöver handelt es sich um einen einfach durchzuführenden und häufig verwendeten Test zur Beurteilung des autonomen Nervensystems (39). Der Proband wird aufgefordert, nach einer maximalen Inspiration mehrere Sekunden gegen einen definierten Widerstand zu pressen, anschließend erfolgt eine normale Expiration. Bei dem Test werden die Herzfrequenz und das Blutdruckverhalten untersucht. Die Reaktion auf das Valsalvamanöver wird nach Hamilton, Woodbury und Harper (59) in 4 Phasen unterteilt. Direkt zu Beginn des Tests kommt es zu einem kurzfristigen, abrupten Blutdruckanstieg bei gleichzeitiger Verminderung der Herzfrequenz (Phase I). Diese Reaktion läßt sich durch einen erhöhten intrathorakalen Druck beim Pressen erklären. Er führt zu einer direkten Kompression auf das Herz und auf die arteriellen Gefäße (39,85,93), wodurch der Blutdruck steigt. Im weiteren Verlauf verringert sich jedoch durch den erhöhten intrathorakalen Druck

der venöse Rückstrom zum Herzen und der linksventrikuläre Füllungsdruck nimmt ab. Daraus resultiert eine Reduktion des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens. Die Phase II ist somit durch einen Blutdruckabfall gekennzeichnet. Dieser führt durch die verminderte Erregung der Barorezeptoren zu einer Erhöhung der sympathischen Aktivität, die Folge ist eine Vasokonstriktion und eine Tachykardie. Durch die erhöhte sympathische Aktivität und eine Zunahme der Plasmaepinephrinkonzentration im Blut (119) ist nach circa 4 Sekunden der Blutdruckabfall beendet und es folgt eine geringe Zunahme des Blutdrucks, die Ausgangswerte werden jedoch nicht erreicht. Nach Beendigung des Pressens bei beginnender Expiration kommt es zu einem kurzzeitigen Abfall des Blutdrucks (Phase III). Dieser ist - wie auch die erste Phase des Valsalvamanövers - durch eine direkte Druckänderung auf die Gefäße bedingt, da durch den plötzlichen Abfall des intrathorakalen Drucks das Blut zunächst in den Kapazitätsgefäßen der Lunge verbleibt (85). Durch die Abnahme des intrathorakalen Drucks nimmt jedoch auch der venöse Rückstrom zum Herzen zu, wodurch das Blutvolumen im Herzen steigt. Sobald das erhöhte Blutvolumen den linken Ventrikel erreicht hat, vergrößert sich das Auswurfvolumen. In der Phase IV des Valsalvamanövers steigt der Blutdruck progressiv an, da das vermehrte Auswurfvolumen in ein stark vasokonstringiertes Gefäßbett fließt. Dieser überschießende Blutdruckanstieg bedingt reflektorisch eine Abnahme der sympathischen Aktivität bei gleichzeitiger Aktivierung des Parasympathikus. Hieraus resultiert eine Bradykardie.

Die Analyse der NIRP-Parameter zeigte bei den Signalstärkeparametern und bei dem flux-Wert signifikante Veränderungen während des Valsalvamanövers. Diese waren jedoch lageabhängig und unterschieden sich in den einzelnen Positionen. Stellvertretend für die Signalstärkeparameter haben wir die Reaktionen von $ampl_{dic}$ untersucht. In Fußtieflage kam es während der Preßphase, insbesondere in den zweiten 10 Sekunden nach Beginn, zu einer Abnahme von $ampl_{dic}$ um insgesamt 30%. Die ersten 20 Sekunden der Expirationsphase bewirkten zunächst eine weitere Abnahme um 10%, dann jedoch stieg $ampl_{dic}$ und erreichte 30 Sekunden nach Beginn der Expiration wieder das Ausgangsniveau. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Low et al. (91), die die Veränderungen des Blutflusses der Haut mit Hilfe der Laser Doppler Fluxmetrie gemessen haben. Sie fanden eine Abnahme des Blutflusses, die ebenfalls in der zweiten Hälfte der Preßphase am stärksten ausgeprägt war und zu einer maximalen Abnahme von 46% führte. In der nachfolgenden Expiration blieb der Blutfluß in den ersten Sekunden unverändert und erreichte nach circa 20 Sekunden wieder das Ausgangsniveau. Murray et al. (102) fanden ebenfalls, daß bei Hypovolämie mit peripherer Vasokonstriktion die Amplitude des Blutvolumenpulses gemessen mit Hilfe der

Photoplethysmographie während des Valsalvamanövers abnahm. Dies betraf insbesondere die Kompensation in der zweiten Hälfte der Phase II und die Phase III, es folgte ein prolongierter langsamer Anstieg der Amplitude in Phase IV. Lang et al. (84) beobachteten die Amplitude des Photoplethysmographiesignals während eines Valsalvamanövers bei sitzenden Probanden und bei Patienten mit Karpaltunnelsyndrom. Sie fanden eine Reduktion der Amplitude um 39% - beziehungsweise um 43% bei den Patienten - 10 Sekunden nach Beginn der Preßphase. Auch die Studie von Roddie et al. (120) bestätigte eine Abnahme des mit der Venenverschußplethysmographie am Unterarm gemessenen Blutflusses während der Preßphase, die sich innerhalb der folgenden 45 Sekunden wieder normalisierte. In Fußtieflage stimmen unsere Ergebnisse also mit denen anderer Autoren überein.

Ein ganz anderes Verhalten zeigte der Blutvolumenpuls allerdings bei dem Valsalvamanöver in Horizontal- und in Kopftieflage. Hier kam es zu einer Zunahme von ΔV während der Preßphase um maximal 50%, anschließend zu einer Abnahme in den ersten 20 Sekunden der Expirationsphase auf minimal 39% und einer folgenden Normalisierung der Werte. Murray et al. (102) fanden bei Hypervolämie und bei kardialer Insuffizienz, zwei Situationen, in denen das zentrale Blutvolumen und somit der zentralvenöse Druck erhöht ist, eine Zunahme der Amplitude des Blutvolumenpulses bei Valsalvamanöver, insbesondere in Phase I und II. Die Ursache hierfür sehen sie darin, daß bei erhöhtem zentralen Blutvolumen ein Anstieg des intrathorakalen Druckes zu einer Verbesserung der Herzkontraktilität führt und das Schlagvolumen zunimmt. Auch die Horizontal- und die Kopftieflage bewirken eine Erhöhung des zentralen Blutvolumens im Vergleich zur sitzenden Position oder zur Fußtieflage (84,85). Die Erhöhung des Schlagvolumens während der Preßphase in diesen Positionen kann die Zunahme von ΔV erklären.

Bei den Zeitkennwerten kam es zu keinen signifikanten Veränderungen während des Valsalvamanövers.

Wie bereits bei Orthostase und bei Antiorthostase spiegeln die Signalstärkeparameter und der flux-Wert die physiologischen Reaktionen des Valsalvamanövers wider, wohingegen die Zeitkennwerte keine eindeutigen Veränderungen aufweisen. Die Signalstärkeparameter und flux-Wert sind somit im Gegensatz zu den Zeitkennwerten geeignete Parameter, den Blutvolumenpuls zu beschreiben.

4.4 Vergleich des nahe-infraroten Signals mit dem roten Signal

Während der gesamten Versuchsdauer wurde das Photoplethysmographiesignal kontinuierlich aufgezeichnet. Dabei wurden zwei verschiedene Wellenlängen verwendet, das nahe-infrarote (NIR) Licht mit einer Wellenlänge von 840 nm und rotes (RED) Licht mit einer Wellenlänge von 640 nm. In der ersten Versuchsreihe wurden die Signale beider Wellenlängen analysiert und miteinander verglichen. Dabei zeigte das RED-Signal deutlich mehr Artefakte als das NIR-Signal und die Signalqualität war schlechter. Das RED-Signal konnte insbesondere in Fußtieflage seltener ausgewertet werden als das NIR-Signal. Die Analyse der Kurven beider Wellenlängen zeigten zwar die gleichen Veränderungen bei Lageänderung, jedoch waren diese mit dem NIR-Signal ausgeprägter als mit dem RED-Signal. So bewirkte zum Beispiel die Kopftieflage von -15° bei dem NIR-Signal eine Erhöhung um 100%, bei dem RED-Signal hingegen nur um 80%.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Wellenlängen liegt in der Eindringtiefe der Lichtstrahlen. Das Signal der Photoplethysmographie ist abhängig von den spezifischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes. Diese wiederum variieren bei unterschiedlicher Eindringtiefe. Die Gefäßdichte und die sympathische Stimulation der Gefäße unterscheiden sich physiologischerweise in der Haut und den tiefer liegenden Schichten des Fettgewebes und der Muskulatur. Für die Auswertung des aufgezeichneten Signals ist es von entscheidender Bedeutung, aus welcher Schicht das Signal stammt. Anderson et al. (2) sprechen von einem "optischen Fenster" der Haut bei einer Wellenlänge zwischen 600 und 1300 nm, mit einer zunehmenden Penetrationstiefe der Strahlung bei größeren Wellenlängen. Licht mit einer niedrigeren Wellenlänge wird von den Chromatophoren vermehrt absorbiert. Bei höheren Wellenlängen hingegen überwiegt die Absorption durch Gewebswasser (2,146). Die in unserer Studie verwendeten Wellenlängen liegen beide im Bereich des optischen Fensters, weisen aber eine unterschiedliche Eindringtiefe auf. Anderson und Parrish beobachteten bei in vitro Untersuchungen an der Dermis (2) und Takatani et al. bei in vitro Untersuchungen am Darm (137), daß sich mit zunehmender Wellenlänge die Eindringtiefe vergrößerte. So fanden Anderson und Parrish (2) bei heller, kaukasischer Haut eine Eindringtiefe ($D_{1/e}$), definiert als die Reduktion der optischen Strahlung auf $1/e$ (37%) der Ausgangsstrahlung, von 0,55 mm bei 600 nm, 0,75 mm bei 700 nm, 1,2 mm bei 800 nm und 1,6 mm bei 1000 nm. Lindberg et al. (88) verglichen die RED-Signale (633 nm) und die NIR-Signale (825 nm) und stellten fest, daß das RED-Signal eine geringere Eindringtiefe besaß als das NIR-Signal ($D_{1/e}$ von 0,49 mm bei rotem Licht und 1,0 mm bei nahe-infrarotem Licht).

Mit der NIRP wird also im Vergleich zur RED-Photoplethysmographie das Gewebe in einer tieferen Schicht untersucht. Tur und Guy (138) fanden eine maximale Eindringtiefe des Photoplethysmographiesignals in die Haut von 1-2 mm. Ugnell et al. (139) konnten bei Messungen am Unterarm eine Eindringtiefe von 0,42 mm bei einer Wellenlänge von 560 nm und von 1,5 mm bei 940 nm nachweisen. Niklas et al. (107) führten in Zusammenarbeit mit der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, Schweiz, eine ausführliche in vitro Studie zur Ermittlung der unterschiedlichen Eindringtiefen der Lichtstrahlen bei unterschiedlichen Wellenlängen durch. Sie untersuchten, bis zu welcher Eindringtiefe die Berechnung der Zeitkennwerte bei dem nahe-infraroten Licht (840nm) und dem roten Licht (640nm) möglich war und bei welcher Gewebetiefe sich die Amplitude um 50% verringerte. Die Tests wurden mit den Medien Wasser, Blutagar und Ochsen skelettmuskel durchgeführt. Die Messung im Medium Wasser spielt eine entscheidende Rolle, da Wasser mit circa 70% den größten Bestandteil der Haut darstellt (55). Bei allen drei untersuchten Medien fanden sie eine deutlich schwächere Ausprägung des reflektierten RED-Signals im Vergleich zum NIR-Signal, so daß die Gewebstiefen, die zu einer 50% igen Reduktion der Amplitude führten, für das RED-Signal nicht gemessen wurden. Für die NIR-Signale betrug die 50% ige Reduktion der Pulswellenamplitude 2,01 mm im Medium Wasser, 1,42 mm im Blutagar und 1,05 mm im Ochsen skelettmuskel. Die Eindringtiefen bis zu denen eine zeitdiskrete Analyse möglich war, lag bei den NIR-Signalen tiefer als bei den RED-Signalen. Sie betragen bei NIR 15 mm für Wasser, 6 mm für Blutagar und 5 mm für Ochsen skelettmuskel, bei RED 9 mm für Wasser, 5 mm für Blutagar und 3 mm für Ochsen skelettmuskel. Die Ergebnisse dieser in vitro Untersuchung sind mit den Beobachtungen unserer in vivo Studie in Einklang zu bringen. Die RED-Signale sind den NIR-Signalen qualitativ unterlegen.

Durch das tiefere Eindringen der NIR-Strahlen im Vergleich zu den RED-Strahlen werden andere Hautschichten mit den beiden Wellenlängen erfaßt. Es stellt sich nun die Frage, aus welchen Schichten das Signal der Photoplethysmographie hauptsächlich stammt. Die optischen Eigenschaften der Haut untersuchten Anderson et al. (2) und Cui et al. (34). Die eintreffenden Strahlen müssen zunächst das Stratum corneum und die Epidermis passieren. Die Dicke dieser Schicht kann sehr stark variieren und liegt zwischen 10-150 μm . Die Lichtstrahlen werden hier nur zu einem geringen Anteil gestreut und reflektiert. Die Reflektion beträgt circa 6% der Gesamreflektion der Haut. Die Absorption an den epidermalen Pigmentzellen beeinflußt die Lichtstrahlen in dieser Schicht am stärksten. Bei Wellenlängen zwischen 350 und 1200 nm ist Melanin der stärkste Absorber. Je kürzer die Wellenlänge, um so stärker ist die Absorptionseigenschaft des Melanins ausgeprägt. Bei

Wellenlängen größer 1100 nm ist die Absorption durch das Melanin nur noch vernachlässigbar gering. Die dermale Schicht, die der Epidermis direkt folgt, ist circa 1-4 mm dick und weist gegenüber der Epidermis andere optische Eigenschaften auf. Aufgrund des hohen Anteils an kollagenen Fasern im Bereich der Dermis wirkt die Zerstreuung des einstrahlenden Lichts einer tieferen Penetration am stärksten entgegen, wobei das Ausmaß der Streuung umgekehrt proportional zur einstrahlenden Wellenlänge ist (2). Die Absorption in der Dermis findet zum größten Teil am Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Betakarotin und Bilirubin statt. Jedoch spielt sie gegenüber der Streuung nur eine untergeordnete Rolle.

Bisher gibt es noch keine einheitlichen Meinungen darüber, was das Signal des Blutvolumenpulses anzeigt. So vermuten einige Autoren, daß die Pulsvolumenkurve hauptsächlich arteriellen Ursprungs ist (62,142). Andere Autoren hingegen sehen die Pulsvolumenkurve als einen Anstieg des totalen Blutvolumens, also sowohl des arteriellen, des kapillären als auch des venösen Blutgehalts (114). Kim et al. (79) untersuchten gleichzeitig die Pulsvolumenamplitude und den invasiv gemessenen Druck einer oberflächlichen Vene während chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie. Es bestand eine gute Korrelation zwischen der venösen Pulsation und der Pulsvolumenkurve. Sie schlossen daraus, daß die Pulsvolumenkurve eine Summe aus arteriellen und venösen Pulsationen bei unterschiedlichen Eindringtiefen darstellt.

In Abhängigkeit von der verwendeten Wellenlänge dringen die Lichtstrahlen - wie bereits erwähnt - unterschiedlich tief in das Gewebe ein und erreichen somit unterschiedliche Gefäße. Grünes Licht mit einer niedrigen Wellenlänge penetriert nur die dermalen Schichten, rotes und nahe-infrarotes Licht hingegen die Dermis und das subkutane Gewebe (34). Für das Photoplethysmographiesignal von entscheidender Bedeutung ist der in der Dermis liegende subpapilläre Plexus, der den Hauptanteil des kutanen Blutgehalts ausmacht, sowie die stark innervierten arterio-venösen Anastomosen, welche die Hautperfusion entscheidend beeinflussen (107,138). Die frühere Annahme, daß das Photoplethysmographiesignal in der Lage ist, mehrere Zentimeter in das Gewebe einzudringen und dadurch auch mikro-zirkulatorische Veränderungen der Skelettmuskulatur und der oberflächlichen Organe erfassen würde (22), konnte durch neuere Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Unsere Untersuchungen konnten - in Übereinstimmung mit anderen Studien (107) - zeigen, daß das nahe-infrarote Licht eine höhere Signalqualität aufweist als das rote Licht und die Veränderungen der Mikrozirkulation im Bereich der Dermis besser wiedergibt. Das NIR-Signal ist somit für die Pulskonturanalyse besser geeignet als das RED-Signal.

5 Vergleich verschiedener nicht-invasiver Meßmethoden zur Beurteilung der Mikroirkulation

Wir untersuchten in der durchgeführten Studie zwei Meßmethoden, die VKP und die NIRP, um mikroirkulatorische Veränderungen bei Orthostase und Antiorthostase sowie während des Valsalvamanövers nachzuweisen. Beide Verfahren sind nicht-invasiv und wurden von den Probanden problemlos vertragen. Es gelang mit beiden Methoden, mikroirkuläre Parameter zu berechnen und auf diese Weise die Gefäßreaktionen der Probanden zu beurteilen. Dabei zeigte Proband 5 der ersten Gruppe, bei dem es zu einer vaso-vagalen Synkope in Fußtieflage kam, ein unterschiedliches Gefäßverhalten, das sowohl mit der VKP als auch mit der NIRP erkannt wurde.

Venöse Kompressionsplethysmographie (VKP)

Bei der VKP werden Volumenveränderungen der gesamten unteren Extremität ermittelt. Da diese zum größten Teil aus Skelettmuskulatur besteht, und der Blutfluß der Muskulatur den größten Anteil des Gesamtblutflusses der unteren Extremität ausmacht (117), werden mit der VKP im wesentlichen Veränderungen der Skelettmuskulatur erfaßt.

Mit Hilfe der VKP ist es möglich, neben der Ermittlung des arteriellen Bluteinstroms und des venösen Drucks zusätzlich Auskunft über das Gleichgewicht der Starlingschen Kräfte und insbesondere über die Permeabilität der Mikrogefäße für Wasser (Kf) zu erhalten (20). Sie erlaubt es deshalb, Aussagen über das Ausmaß und die Entwicklung von Erkrankungen, die zu einer Veränderung dieses Gleichgewichts führen und die eine Ödembildung mit Beeinträchtigung der Gewebeoxygenierung und des Nährstoffaustauschs bewirken (29), zu treffen. Hierzu zählen insbesondere Erkrankungen, die Veränderungen des Gefäß- und Nervensystems bewirken können, wie zum Beispiel der Diabetes mellitus, die arterielle Verschlüßerkrankung und die chronische venöse Insuffizienz, aber auch akute Erkrankungen wie zum Beispiel die verschiedenen Formen des Schocks (insbesondere der septische und der hämorrhagische Schock) (28).

Christ et al. (23) entwickelten einen neuen hochsensitiven Dehnungsmeßstreifen, der im Gegensatz zu den bisher verwendeten Meßstreifen quecksilberfrei ist und über eine integrierte automatische Kalibrationsvorrichtung verfügt (filtrass 2001, DOMED Medizintechnik, München, Deutschland). Dieses Gerät hat den Vorteil, daß das toxische Quecksilber nicht mehr enthalten ist und daß die Standardabweichungen bei wiederholten Kalibrationen sowohl am Model als auch am menschlichen Unterschenkel niedriger sind (23). Auf diese Weise

erhält man eine größere Genauigkeit bei den Messungen mit dem filtrass 2001 Gerät im Vergleich zu der konventionellen quecksilberhaltigen VKP (23).

Ein Nachteil der VKP liegt in der Störanfälligkeit der Messungen. Dies betrifft besonders die Bewegungsartefakte und kann bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation oder bei unkooperativen Patienten zu Problemen bei den Messungen führen.

Ein weiterer wesentlicher Nachteil der VKP-Messung stellt der relativ hohe Zeitaufwand dar, der vor allem die Beurteilung akuter Veränderungen in der Mikrozirkulation erschwert. Gamble et al. (50) konnten zeigen, daß durch die Anwendung kleiner Druckschritte (<10 mm Hg) die Zeit für eine VKP-Messung von ursprünglich 1 bis 2 Stunden (144) auf 30 Minuten verkürzt werden konnte. Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Meßmethoden wie der Photoplethysmographie oder der Laser Doppler Fluxmetrie (LDF), welche die Signale „on-line“ aufzeichnen und eine Auswertung unmittelbar nach der Aufzeichnung ermöglichen, ist die VKP nach wie vor als ein zeitaufwendigeres Verfahren anzusehen. Zur Erkennung kurzfristiger Änderungen, wie zum Beispiel einer akuten Hypovolämie durch Blutverlust, ist die VKP somit nicht geeignet.

Nahe-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP)

Bei der NIRP gelangen die Lichtstrahlen im Gegensatz zur VKP nur in die obersten Hautschichten (107,138,139). Hauptsächlich stammen die NIRP-Signale aus dem subpapillären Plexus der Dermis (34), so daß mit dieser Methode die mikrozirkulatorischen Veränderungen nur in diesem Bereich der Haut beurteilt werden können.

Bei der NIRP wird der Blutvolumenpuls direkt aufgezeichnet und nach der Untersuchung „off-line“ mit Hilfe eines EDV-Programms ausgewertet. Bei sehr kleinen Blutvolumenpulsationen muß die Erkennung der einzelnen charakteristischen Zeitpunkte des Volumenpulses zur anschließenden Berechnung der Parameter zum Teil manuell korrigiert werden, wodurch die Auswertung erschwert und zeitaufwendig wird. Man kann jedoch größere Schwankungen des Blutvolumenpulses schon direkt während der Aufzeichnung beobachten. Dies ermöglicht unter anderem die Beurteilung der Narkosetiefe, da chirurgische Stimuli bei zu flacher Narkose zu einer Vasokonstriktion und dadurch zu einer Abnahme des Blutvolumenpulses führen (11,92,94). Weitere Änderungen, die direkt erkannt und später qualitativ analysiert werden können, treten bei Regionalanästhesien (10,33,80) und bei Hypovolämien (11) auf. Die Abnahme des Blutvolumenpulses bei Hypovolämien ist von besonderer Bedeutung, da sie bereits vor den typischen Veränderungen der systemischen Parameter wie der Herzfrequenz und dem Blutdruck in Erscheinung treten (112) und so eine Zunahme der Hypovolämie rechtzeitig verhindert werden kann. Die Kontrolle der

Durchblutung von Lappenplastiken stellt eine zusätzliche Indikation der NIRP dar, wobei jedoch nur Hautlappen beurteilt werden können.

Ein wesentlicher Nachteil der NIRP liegt darin, daß die reflektierte Lichtmenge nicht kalibriert werden kann, und man deshalb keine Absolutwerte erhält. Christ et al. (22) versuchten durch die Entwicklung der zeitdiskreten NIRP dieses Problem zu beheben, da die Zeitkennwerte als Absolutwerte angegeben werden können. Jedoch gelang es uns in der vorgestellten Studie nicht, mit Hilfe dieser Parameter die Veränderungen des Blutvolumenpulses bei physiologischen Tests nachzuweisen. Wir konnten mit unserer Studie nicht belegen, daß die Zeitkennwerte in der Lage sind, eine Vasodilatation oder eine Vasokonstriktion zu erfassen. Wie bereits in früheren Arbeiten (8,78) konnten wir jedoch bestätigen, daß durch die Signalstärkeparameter und den flux-Wert diese Gefäßveränderungen dargestellt werden können. Diese NIRP-Parameter scheinen somit den Blutvolumenpuls am besten zu beschreiben. Um die klinische Bedeutung der NIRP zu erfassen, untersuchten Christ et al. (21) 20 Patienten, die sich einer Operation eines Bauchaortenaneurysmas unterzogen. Messungen der NIRP und von makrohämodynamischen Parametern wie dem arteriellen Blutdruck, dem zentralen Venendruck, dem pulmonalkapillären Verschußdruck, dem Herzindex, dem Sauerstoffverbrauch und dem systemischen Gefäßwiderstand wurden nach Hautschnitt, nach Abklemmen der Aorta, 5 Minuten vor Beendigung des Abklemmens sowie 5, 10 und 30 Minuten nach Beendigung des Abklemmens durchgeführt. Sie fanden eine gute Korrelation von auc, ampl und dem flux-Wert. Dahingegen fanden sie keine Korrelation mit den genannten makrohämodynamischen Parametern. Des weiteren waren die NIRP-Parameter unbeeinflusst vom Abklemmen der Aorta. Diese fehlende Korrelation läßt sich durch die sympathische Innervation der Haut, perioperativen Veränderungen der Temperatur und dem Druck des Sensors auf das untersuchte Gewebe möglicherweise erklären (21).

Der Blutvolumenpuls wird bei der NIRP unterhalb des Sensors gemessen, so daß die Ergebnisse je nach Applikationsort unterschiedlich ausfallen können. Applikationsort in unserer Studie war der Zeigefinger, welcher am häufigsten für die NIRP-Analyse verwendet wird. Nijboer et al. (105) zeichneten gleichzeitig das Photoplethysmographiesignal am Finger und am Ohr auf und untersuchten die Veränderungen des Volumenpulses während Narkose. Die am Finger registrierten Volumenpulse zeigten nach Narkoseeinleitung eine deutliche Zunahme der Amplitude, die Intubation hingegen führte zu einem Abfall der Amplitude. Am Ende der Operation und der Narkose kam es ebenfalls zu einer Verkleinerung der Amplitude. Im Gegensatz dazu blieben die Volumenpulse, die am Ohr gemessen wurden, weitgehend unverändert. Die Volumenpulsation am Finger spiegelte die Antwort des peripheren

Gefäßbettes auf die sympathische Aktivität besser wider als der Volumenpuls am Ohr (105). Ursache hierfür sind die vielen arterio-venösen Anastomosen im Bereich der Finger, die sympathisch innerviert werden und somit durch das autonome Nervensystem beeinflusst werden. Die arterio-venösen Anastomosen dienen der Thermoregulation und werden im Bereich des Ohrs kaum angetroffen. Dadurch kann die Reaktion auf sympathische Stimuli am Ohr mit Hilfe der NIRP nicht gemessen werden. Bewegungen des Fingers oder des Fingerclips wurden so gut wie möglich verhindert, da diese zu Artefakten des Signals führen und die Auswertung somit beeinflussen. Der Finger wurde während der Untersuchung nicht gewechselt, da Dorlas et al. (38) postulierten, daß Veränderungen der Dicke und der Struktur des Gewebes sowie des Gefäßbettes, die das NIRP-Signal beeinflussen, auf diese Weise nicht berücksichtigt werden müssen. Weitere Probleme der Photoplethysmographie liegen in der Beeinträchtigung der Hautdurchblutung bei Abnahme der Hauttemperatur. Diese wurde in der durchgeführten Studie alle zwei Minuten gemessen und zeigte keine signifikante Veränderung. Umgebungslicht und ein unterschiedlich starker Druck des Fingerclips auf den Finger können das Signal ebenfalls beeinflussen. Challoner et al. (19) forderten bereits 1979, daß der Fingerclip den Finger eng umschließen muß, damit direktes Umgebungslicht den Sensor nicht erreichen kann. Ein optimales Signal wird nach Dorlas et al. (38) bei einem Applikationsdruck von 40 mm Hg erreicht. Die beiden zuletzt genannten Probleme konnten durch die Entwicklung eines entsprechenden Fingerclips minimiert werden.

Durch die Unterbringung der Lichtemittoren und des Sensors in einer flachen Scheibe (20) wird der Einsatz der NIRP auch für andere Gewebe als die Fingern und Zehen ermöglicht. Mit der NIRP gelingt es nicht, zwischen einer lokalen Vasodilatation oder Vasokonstriktion und einer zentral ausgelösten Gefäßreaktion zu unterscheiden (131). Der Vergleich des NIRP-Signals an verschiedenen Körperpositionen, an denen die lokalen Gefäßreaktionen in Abhängigkeit zur Herzebene unterschiedlich ausfallen, könnte hier weitere Informationen geben.

Laser Doppler Fluxmetrie (LDF)

Neben den beiden von uns untersuchten Meßverfahren VKP und NIRP zur Beurteilung mikrozirkulatorischer Veränderungen stellt die Laser Doppler Fluxmetrie (LDF) ein weiteres, in klinischen Untersuchungen etabliertes, nicht-invasives Verfahren zur Messung des Blutflusses dar. Monochromatisches Licht strahlt in das Gewebe ein und wird dort wie bei der NIRP absorbiert, zerstreut und reflektiert. Durch die Bewegung der Erythrozyten wird die Lichtfrequenz in Abhängigkeit von der Blutflußgeschwindigkeit verändert (Doppler-Effekt) und vom Sensor wahrgenommen (3,89,130). Gegenüber der NIRP hat sie den Vorteil, daß sie

keine Pulsationen aufzeichnet und dadurch nicht von Schwankungen der Herzfrequenz, wie sie unter anderem durch die Atmung bedingt sind, beeinflusst wird (91). Die Probleme der LDF ähneln in vielerlei Hinsicht denen der NIRP. Auch bei der LDF ist es nicht möglich, Absolutwerte zu erhalten, sondern es werden nur relative Veränderungen des Blutflusses im Verlauf einer Untersuchung erfaßt. Um die Veränderungen des Blutflusses besser beurteilen zu können, sollte vor jeder Messung eine Nullwertkalibrierung (biological zero) durchgeführt werden (141). Hierfür wird durch Aufpumpen einer Blutdruckmanschette auf Werte, die deutlich über dem systolischen Blutdruck liegen, ein arterieller Verschuß erzeugt und das Ausgangssignal der LDF aufgezeichnet. Von dem anschließend gemessenen Blutfluß wird dieser Ausgangswert subtrahiert. Die Eindringtiefe der LDF liegt bei circa 1 mm (1,20,116) und damit im Bereich der NIRP (107,138,139). Die LDF mißt somit ebenfalls hauptsächlich Veränderungen des Blutflusses des subpapillären Gefäßplexus der Dermis und wird auch von Temperaturveränderungen beeinflusst. Mit Hilfe einer Neuentwicklung der LDF wurde versucht, den Einfluß der Umgebungstemperatur zu verringern, indem das die Probe umliegende Gewebe erhitzt wurde. Eine Verbesserung der Qualität und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse konnte dadurch jedoch nicht erreicht werden (103). Bewegungsartefakte stellen eine weitere Störgröße der LDF dar. Hales et al. (58) haben den Blutfluß der Haut von Schafen mittels radioaktiver Mikrosphären gemessen und die Veränderungen des Blutflusses nach Hitzeeinwirkung und Stimulation mit epidermalem Wachstumsfaktor (EGF) untersucht. Diese Ergebnisse haben sie mit simultan aufgezeichneten Signalen der Photoplethysmographie (PPG) und der LDF verglichen. PPG und LDF zeigten gleiche Reaktionen auf die physiologischen Tests, die PPG korrelierte jedoch etwas besser mit der Blutflußmessung mittels Mikrosphären als die LDF. Auch Lindberg et al. (89) verglichen beide Verfahren miteinander und stellten eine gute Übereinstimmung der Meßergebnisse fest.

Mit neuen Geräten gelingt es, die Laserstrahlen fiberoptisch über Einführsonden in andere Gewebe wie zum Beispiel die Magenschleimhaut, die Lunge oder die Skelettmuskulatur zu applizieren (134). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind jedoch insbesondere durch die hohe zeitliche und örtliche Variabilität limitiert.

Transkutane Sauerstoffspannung

Eine weitere nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Mikrozirkulation stellt die Messung der transkutanen Sauerstoffspannung dar. Hierbei wird die Haut lokal auf circa 44° erwärmt und die dadurch vermehrte Sauerstoffdiffusion durch die Haut mit Hilfe von Sauerstoffelektroden gemessen (111). Durch die Erwärmung der Haut werden jedoch physio-

logische vasomotorische Reflexe der Haut beeinträchtigt und der Blutfluß unter dem Sensor unterscheidet sich dadurch möglicherweise von dem Blutfluß der umgebenden Hautareale. So untersuchten Ostergren et al. (111) die Veränderungen des Blutflusses mit Hilfe der transkutanen Sauerstoffmessung am Finger bei unterschiedlichen hydrostatischen Drücken und fanden heraus, daß die transkutane Sauerstoffmessung nicht geeignet sei, die Veränderungen des Blutflusses zu erfassen. Ovadia et al. (112) führten eine Hämorrhagie (Reduktion des Blutvolumens um 30%) bei Kaninchen durch und untersuchten die mikrozirkulatorischen Veränderungen mit Hilfe der PPG, der LDF und der transkutanen Sauerstoffmessung. Sie konnten zeigen, daß die Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation den systemischen Veränderungen vorausgingen, und daß diese mit der PPG sehr frühzeitig erkannt werden konnten. Die LDF ließ die gleichen Veränderungen der Mikrozirkulation erkennen wie die PPG, die Reaktion war bei dieser Meßmethode jedoch etwas schwächer ausgeprägt. Die transkutane Sauerstoffmessung hingegen reagierte erst sehr viel später auf die mikrozirkulatorischen Veränderungen durch die Hämorrhagie. Die transkutane Sauerstoffmessung scheint somit der PPG und der LDF unterlegen zu sein.

Mit den letzten drei Methoden NIRP, LDF und transkutane Sauerstoffspannung werden mikrozirkulatorische Veränderungen im Bereich der obersten Hautschichten gemessen. Ein deutlicher Vorteil der LDF und der transkutanen Sauerstoffmessung gegenüber der NIRP konnte bisher in der Literatur nicht nachgewiesen werden.

Mit der VKP lassen sich Blutstromveränderungen insbesondere der Muskulatur nachweisen und sie gibt zusätzlich Informationen über das Gleichgewicht der Starlingschen Kräfte. Diese spielen bei Systemerkrankungen wie zum Beispiel dem septischen Schock eine wesentliche Rolle und können einen Anhalt für den Erfolg einer Therapie beziehungsweise die Prognose der Erkrankung geben. Der klinische Wert muß anhand weiterer Messungen an einer größeren Anzahl Patienten bewiesen werden, insbesondere mit dem weiterentwickelten VKP-Gerät filtrass 2001.

Zusammenfassung

Die Orthostatische Dysregulation ist ein klinisch relevantes Problem, daß vor allem nach längerer Immobilisation beobachtet wird. Gehäuft tritt sie besonders bei Piloten, die wechselnden Gravitationsvielfachen ausgesetzt sind, und bei Kosmonauten nach längerem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit auf. Die Dysregulation kann mehrere Tage nach Rückkehr in die Erdgravitation anhalten und stellt aufgrund der davon ausgehenden Gefahr für die Besatzung noch immer eine der Herausforderungen in der Raumfahrtmedizin dar.

Ziel unserer in Zusammenarbeit mit der russischen Raumfahrtbehörde durchgeführten Untersuchungen war es daher, verschiedene nicht-invasive Meßmethoden zu evaluieren, die eine Identifikation von gefährdeten Probanden und potentiellen Kosmonauten ermöglicht. Da die Verfahren in Zukunft auch auf der Internationalen Raumstation zur Anwendung kommen sollen, wurde auf die dafür vorgesehenen Meßmethoden zurückgegriffen.

Dazu wurden in der vorliegenden Studie systemische und mikrozirkulatorische Veränderungen bei passiver Orthostase und Antiorthostase sowie durch ein Valsalvamanöver untersucht. Zur Anwendung kamen zwei neue, computerunterstützte Verfahren: die Venöse Kompressionsplethysmographie (VKP) und eine Variante der Nahe-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP). Besonderes Interesse galt dabei dem prädiktiven Wert und der Aussagefähigkeit der verschiedenen, mit den Verfahren erhältlichen Parametern. Es sollte die Anwendbarkeit bei der Auswahl von Piloten und Kosmonauten überprüft werden.

An der Studie nahmen 12 gesunde Männer im Alter von 20 – 42 Jahren teil. Sie wurden in 2 Gruppen zu je 6 Personen aufgeteilt. In der ersten Gruppe erfolgten viele kleine Lageänderungen ($-8^\circ, -15^\circ, -30^\circ, -15^\circ, -8^\circ, 0^\circ, +15^\circ, +30^\circ, +70^\circ, +30^\circ, +15^\circ$ und 0°), in der zweiten Gruppe nur ein Wechsel der Körperlage ($0^\circ, +30^\circ, 0^\circ, -30^\circ, 0^\circ$). Jede Position wurde für circa 15 Minuten aufrecht erhalten, wobei am Ende der Blutfluß in der Extremität gemessen und ein Valsalvamanöver durchgeführt wurde. Das EKG und die Pulsoximetrie wurden kontinuierlich aufgezeichnet, der Blutdruck und die Haut- und Raumtemperatur alle 2 Minuten gemessen.

Bei der VKP werden Volumenänderungen einer Extremität durch Erhöhung des venösen Drucks mit Hilfe eines hochempfindlichen, quecksilberhaltigen Dehnungsmeßstreifens erfaßt. In unserer Studie wurden die Volumenänderungen an der unteren Extremität nach Zunahme des venösen Drucks auf 70 mm Hg ermittelt. Dies erfolgte in 6 – 8 Schritten mittels einer am Oberschenkel placierten Kompressionsmanschette. Der arterielle Bluteinstrom (Qa), die

Flüssigkeitsfiltration (J_v) und die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (K_f) wurden gemessen und mit den Ergebnissen der Erhöhung des venösen Drucks durch Fußtieflage verglichen. Das Verhältnis der gemessenen Flüssigkeitsfiltrationswerte wurde als J_v -Ratio bezeichnet. Dies Verfahren erlaubt die quantitative Bewertung der Effektivität von orthostatischen Schutzmechanismen wie dem arterio-venösen Regulationsmechanismus.

Mit Hilfe der computerunterstützten Photoplethysmographie wurden verschiedene Zeitkennwerte (T_p , T_{max} , T_d , T_{dec} , T_{ag} und T_f), Signalstärkeparameter ($ampl$, $ampl_{dic}$, auc) und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit ($flux$) des Blutvolumenpulses vor und nach Lagewechsel kontinuierlich gemessen und ihre Aussagekraft verglichen.

Die Veränderung der Körperposition führte zu keinen Veränderungen des Blutdrucks, der Sauerstoffsättigung, der Haut- und Raumtemperatur. Lediglich eine zu erwartende Zunahme der Herzfrequenz wurde bei $+30^\circ$ und $+70^\circ$ beobachtet. Ein Proband erlitt jedoch eine vasovagale Synkope mit Bewußtseinsverlust bei $+70^\circ$ Fußtieflagerung. Seine makrohämodynamischen Meßwerte wichen von denen der anderen Probanden nicht ab, erlaubten also keine Identifikation des Risikopotentials.

Demgegenüber wurden deutliche Unterschiede bei den Werten der VKP- und NIRP-Messungen dieses Probanden beobachtet. Der K_f betrug bei den anderen Probanden seiner Gruppe nach schrittweiser Erhöhung des venösen Drucks durch die Manschette $3,25 \pm 0,5 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml} \cdot \text{Gewebe}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ (= K_fE) und war damit signifikant größer als nach Erhöhung des venösen Drucks durch Lageänderung ($0,98 \pm 0,2 \text{ KfE}$, $p < 0,05$). Demgegenüber war er bei dem Probanden mit Synkope nahezu unverändert ($1,10 \text{ KfE}$ gegenüber $0,93 \text{ KfE}$ bei Lageveränderung). Diese Werte lassen auf eine unzureichende Aktivierung von protektiven antiorthostatischen Mechanismen schließen, was auch seinen Ausdruck in der J_v -Ratio findet. Diese betrug bei den Probanden ohne Synkope $22,7 \pm 38,8\%$ bei $+30^\circ$, $2,2 \pm 40,5\%$ bei $+70^\circ$ und $32,6 \pm 6,9\%$ bei $+30^\circ$ in der zweiten Gruppe gegenüber dem Probanden mit Synkope (112% bei $+30^\circ$ und 104% bei $+70^\circ$).

Die Blutfluß-Messungen zeigten keine signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen. Der Q_a -Wert bei dem Proband mit Synkope war bereits in der Ausgangsposition deutlich niedriger ($1,0 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) als bei den übrigen Probanden ($2,7 \pm 1,6 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)

Die zeitdiskreten Werte der NIRP-Parameter waren unverändert und erlaubten keine Rückschlüsse auf die Gefäßregulation. Demgegenüber wurde bei allen Signalstärkeparametern und dem $flux$ -Wert eine signifikante Zunahme in Kopftieflage und eine Abnahme in Fußtieflage

beobachtet, welche die erwarteten Veränderungen im Gefäßtonus reflektierten. Auch bezüglich dieser Parameter zeigte der Proband mit der Synkope sowohl bei den Signalstärkeparametern als auch bei dem flux-Wert ein abweichendes, entgegengesetztes Verhalten. Der Vergleich des Signals mit 840 nm (NIR) mit dem von 640 nm (RED) ließ eine bessere Qualität der Messungen bei dem NIR-Licht erkennen. So wurde der Blutvolumenpuls bei den RED-Signalen häufiger nicht identifiziert, und die Zunahme des Blutvolumenpulses in Kopftieflage beziehungsweise die Abnahme in Fußtieflage war deutlich schwächer ausgeprägt.

Die Ergebnisse unserer Studie belegen, daß sowohl die computerunterstützte venöse Kompressionsplethysmographie als auch die Signalstärke orientierte Photoplethysmographie zur Erfassung der orthostatischen Regulation benutzt werden kann. Da die beiden Meßmethoden unterschiedliche Gewebe untersuchen (Skelettmuskulatur und Haut), ergänzen sich diese Verfahren. Insbesondere anhand der Jv-Ratio scheint es möglich, zentral und peripher ausgelöste Regulationsmechanismen quantitativ zu erfassen. Somit stehen zwei einfache, schnell anwendbare Verfahren zur Verfügung, die bei der Anwendung verschiedener physiologischer Tests Rückschlüsse auf die Effektivität von kompensatorischen Gefäßreaktionen erlauben. Personen, die zu einer orthostatischen Intoleranz neigen, können mit Hilfe beider Meßmethoden identifiziert werden. Beide Verfahren können sowohl bei der Auswahl der Kosmonauten, aber auch zur Forschung auf der Internationalen Raumstation eingesetzt werden.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter, an dessen Klinik ich die Möglichkeit zur Dissertation erhalten habe.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. F. Christ für seine freundschaftliche Betreuung und die große Geduld bei der Planung und Auswertung der Studie, sowie für die schnelle Korrektur der ersten Entwürfe.

Ebenso bedanke ich mich bei der russischen Raumfahrt, Institute of Biomedical Problems IMBP Moskau, und ganz besonders bei den Probanden für die Möglichkeit zur Durchführung des experimentellen Teils der Untersuchung.

Herrn J. Abicht danke ich für die Bereitstellung des von ihm weiterentwickelten EDV-Programms zur Auswertung der NIRP-Daten und für seine Hilfeleistung bei der Anwendung dieses Programms.

Des weiteren möchte ich allen meinen Kollegen und Freunden danken, die mir immer mit Rat und Tat zu Seite standen, insbesondere Herrn Dr. med. H. Baschnegger, Herrn Dr. med. M. Niklas, Herrn Dr. med. C. Moser, Herrn A. Bauer, Herrn Dr. med. D. Brügger, Herrn H. Wagnmüller, Herrn Dr. med. A. Chouker und Herrn Dr. med. M. Irlbeck.

Mein Dank gilt auch der DARA Grant 50-WB9654 und der Siemens AG, die diese Studie unterstützt haben.

Literaturverzeichnis

1. Abbot NC, Beck JS. Biological zero in laser Doppler measurements in normal, ischaemic and inflamed human skin. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993;12(1):89-98.
2. Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 1981;77(1):13-9.
3. Andreassen AK, Simonsen S, Bjornerheim R, Kvernebo K. Attenuated microvascular perfusion and reactivity in cardiac transplant recipients treated with cyclosporine. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995;15(3):117-24.
4. Aukland K, Reed RK. Interstitial - lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;73(1):1-78.
5. Baisch FJ. Body fluid distribution in man in space and effect of lower body negative pressure treatment. *Clin Investig* 1993;71(9):690-9.
6. Balldin UI, Lundgren CE, Lundvall J, Mellander S. Changes in the elimination of 133 xenon from the anterior tibial muscle in man induced by immersion in water and by shifts in body position. *Aerosp Med* 1971;42(5):489-93.
7. Barron SA, Rogowski Z, Kanter Y, Hemli J. DC photoplethysmography in the evaluation of sympathetic vasomotor responses. *Clin Physiol* 1993;13(6):561-72.
8. Baschnegger H, Abicht M, Niklas M, et al. Klein HG, Seidel D, editors. Research Festival. Nahe Infrarote Photoplethysmographie während standardisierter physiologischer Tests. 1996; 116.
9. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. *J Physiol Lond* 1902;28:220-31.
10. Beene TK, Eggers GWJ. Use of the pulse monitor for determining sympathetic block of the arm. *Anesthesiology* 1974;40(4):412-4.

11. Blanc VF, Haig M, Troli M, Sauve B. Computerized photo-plethysmography of the finger. *Can J Anaesth* 1993;40(3):271-8.
12. Breit GA, Watenpaugh DE, Ballard RE, Hargens AR. Acute cutaneous microvascular flow response to whole-body tilting in humans. *Microvasc Res* 1993;46(3):351-8.
13. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990;70(3):665-99.
14. Brodie TG, Russell AE. On the determination of the rate of blood flow through an organ. *J Physiol* 1905;32:47.
15. Buckey JC, Lane LD, Plath G, Gaffney FA, Baisch F, Blomqvist CG. Effects of head-down tilt for 10 days on the compliance of the leg. *Acta Physiol Scand Suppl* 1992;604:53-9.
16. Burton AC. Chicago: Yearbook Medical Publish, Inc. 1972; *Physiology and Biophysics of the Circulation*.
17. Butler GC, Yamamoto Y, Hughson RL. Heart rate variability to monitor autonomic nervous system activity during orthostatic stress. *J Clin Pharmacol* 1994;34(6):558-62.
18. Cencetti S, Bandinelli G, Lagi A. Effect of PCO₂ changes induced by head-upright tilt on transcranial Doppler recordings. *Stroke* 1997;28(6):1195-7.
19. Challoner AVJ, Rolfe P, editors. *Non-invasive physiological measurements*. London: Academic Press. Photoelectric plethysmography for estimating cutaneous blood flow. 1979; 6: 125-51.
20. Christ F. Methoden des mikrozirkulatorischen Monitorings (Laser Doppler Fluxmetrie, Photoplethysmographie und computerunterstützte venöse Verschlussplethysmographie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther Sonderheft* 1 1996;31:S37-43.

21. Christ F, Abicht JM, Athellogou M, Baschnegger H, Niklas M, Peter K, Messmer K. Cardiovascular monitoring of elective aortic aneurysm repair using methods of chaos analysis. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997;17(6):374-84.
22. Christ F, Athellogou M, Niklas M, Baschnegger H, Moser CM, Peter K, Messmer K. Time discrete, near infrared photoplethysmography (NIRP) for non - invasive investigation of the volume pulse in man. *Eur J Med Res* 1996;1(5):237-43.
23. Christ F, Bauer A, Brügger D, Oser D, Niklas M, Gartside IB, Gamble J. Description and validation of a novel liquid metal-free measuring device for venous congestion plethysmography. *J Appl Physiol* 2000;89(4):1577-83.
24. Christ F, Dellian M, Goetz AE, Gamble J, Messmer K. Changes in subcutaneous interstitial fluid pressure, tissue oxygenation and skin red cell flux during venous congestion plethysmography in men. *Microcirculation* 1997;4(1):75-81.
25. Christ F, Gamble J, Baranov V, Kotov A, Gartside I, Nehring I, Messmer K. Microvascular fluid filtration capacity (KF) assessed with cumulative small venous pressure steps and with various degrees of tilt. *Eur J Med Res* 1999;4(7):264-70.
26. Christ F, Gamble J, Baschnegger H, Gartside IB. Relationship between venous pressure and tissue volume during venous congestion plethysmography in man. *J Physiol* 1997;503(2):463-7.
27. Christ F, Gamble J, Gartside IB, and Kox WJ. Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP). *Intensive Care Med* 1998;24(1):18-27.
28. Christ F, Gartside IB, Kox WJ, Gamble J. The assessment of the microcirculatory effects of dobutamine using mercury in silastic strain gauge plethysmography in man. *Postgrad Med J* 1991;67 Suppl 1:S42-50.

29. Christ F, Gartside IB, Kox WJ, Gamble J. Mikrovaskuläres Monitoring mit Hilfe der Mercury-in-Silastic-Strain-Gauge-Plethysmographie. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20:(5)253-9.
30. Christ F, Nehring I, Abicht JM, Baranov V, Kotov A, Gartside IB, Gamble J, Messmer K. Changes in the arteriolar volume pulse of the finger during various degrees of tilt using near infra-red and red photoplethysmography. *Eur J Med Res* 1998;3(5):249-55.
31. Convertino VA, Doerr DF, Ludwig DA, Vernikos J. Effect of simulated microgravity on cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 2):R1962-9.
32. Crandall CG, Engelke KA, Convertino VA, Raven PB. Aortic baroreflex control of heart rate after 15 days of simulated microgravity exposure. *J Appl Physiol* 1994;77(5):2134-9.
33. Cross GD, Porter JM. Blood flow in the upper limb during brachial plexus anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43(4):323-6.
34. Cui W, Ostrander LE, Lee BY. In vivo reflectance of blood and tissue as a function of light wavelength. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37(6):632-9.
35. Dally P, Brantigan CO. Plethysmography and the diagnosis of the steal syndrome following placement of arteriovenous fistulas and shunts for hemodialysis access. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1987;28(2):200-3.
36. Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation. *Crit Care Med* 1993;21(2 Suppl):S40-3.
37. De Meersman RE. New noninvasive computerized method for the area measurement of the dicrotic notch. *Comput Biol Med* 1989;19(3):189-95.
38. Dorlas JC, Nijboer JA. Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia: application and interpretation. *Br J Anesth* 1985;57(5):524-30.

39. Eckberg DL. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol* 1980;239(5):H581-93.
40. Fagrell B, Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Intern Med* 1997;241(5):349-62.
41. Falcone JC, Bohlen HG. EDRF from rat intestine and skeletal muscle venules causes dilation of arterioles. *Am J Physiol* 1990;258(5 Pt 2):H1515-23.
42. Folkow B, Öberg B. Autoregulation and Basal Tone in Consecutive Vascular Sections of the Skeletal Muscles in Reserpine-treated Cats. *Acta physiol scan* 1961;53:105-13.
43. Gamble J, Bihari D, Kox WJ, editors. Septic shock and adult respiratory distress syndrom. London: Springer Verlag. Fluid flux across the microvascular endothelium. 1988;1:3-20.
44. Gamble J, Anim N, Smith JE, Gartside IB, Steer PJ. Changes in peripheral microvascular parameters in pre-eclamptic (PET) patients. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996;16 S1:197.
45. Gamble J, Baranov V, Kotov A, Gartside IB, Nehring I, Christ F. Microvascular fluid filtration capacity (Kf) assessed with cumulative small venous pressure steps and with various degrees of tilt. *J Gravit Physiol* 1997;4(2):P35-6.
46. Gamble J, Christ F, Gartside IB. Mercury in silastic strain gauge plethysmography for the clinical assessment of the microcirculation. *Postgrad Med J* 1992;68 Suppl 2:S25-33.
47. Gamble J, Christ F, Gartside IB. The effect of passive tilting on microvascular parameters in the human calf: a strain gauge plethysmography study. *J Physiol* 1997;498(2):541-52.
48. Gamble J, Christ F, Gartside IB. Human calf precapillary resistance decreases in response to small cumulative increases in venous congestion pressure. *J Physiol* 1998;507(Pt 2):611-7.
49. Gamble J, Gartside IB. Do reduced fluid flux responses to large venous occlusion steps indicate vascular reflex activation. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996;16:202.

50. Gamble J, Gartside IB, Christ F. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for the microvascular permeability assessment in man. *J Physiol* 1993;464:407-22.
51. Gamble J, Gartside IB, Christ F. Non-invasive assessment of the microcirculation in disease. *Brit J Intensive Care* 1994;4:21-31.
52. Gamble J, Morrell RJ, Christ F, Gartside IB. The relationship between venous occlusion pressure step size and the time course of the rapid volume response of the human calf. A strain gauge plethysmography study. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995;14:363.
53. Gartside IB, Gamble J. Apparatus for the production of step changes in cuff pressure for venous occlusion plethysmography in man. *J Physiol* 1991;438:10.
54. Gaskell P, Burton AC. Local postural vasomotor reflexes arising from limb veins. *Circ Res* 1953;1:27-39.
55. Graaff R, Dassel ACM, Koehlink MH, de Mul FFM, Aarnoudse JG, Zijlstra WG. Optical properties of human dermis in vitro and in vivo. *Appl Opt* 1993;32:435-74.
56. Gutierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 1991;19(5):619-26.
57. Gutierrez G, Lund N, Palizas F. Rabbit skeletal muscle PO₂ during hypodynamic sepsis. *Chest* 1991;99(1):224-9.
58. Hales JRS, Stephens FRN, Fawcett AA, Daniel K, Sheahan J, Westerman RA, James SB. Observations on a new non-invasive monitor of skin blood flow. *Clin Exp Pharm Physiol* 1989;16(5):403-15.
59. Hamilton WF, Woodbury RA, Harper HT. Physiologic relationships between intrathoracic, intraspinal and arterial pressures. *J Am Med Assoc* 1936;107:853-6.

60. Hargens AR. Recent bed rest results and countermeasure development at NASA. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994;616:103-14.
61. Hargens AR, Zweifach BW. Contractile stimuli in collecting lymph vessels. *Am J Physiol* 1977;233(1):H57-65.
62. Hartwig MS, Cardoso SS, Hathaway DK, Gaber AO. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function tests. *Diabetes Care* 1994;17(12):1433-40.
63. Henriksen O, Alsner T. Effect of spinal sympathetic blockade upon local regulation of blood flow in subcutaneous tissue. *Acta Physiol Scand* 1975;95(1):83-8.
64. Henriksen O, Sejrsen P. Local reflex in microcirculation in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1977;99(1):19-26.
65. Henriksen O, Sejrsen P. Effect of "vein pump" activation upon venous pressure and blood flow in human subcutaneous tissue. *Acta Physiol Scand* 1977;100(1):14-21.
66. Herold G., editor. *Innere Medizin*. Köln. 1993. IX: 509.
67. Hertzman AB, Spealman CR. Observations on the finger volume pulse recorded photo - electrically. *Am J Physiol* 1937;119:334-5.
68. Hutcheson IR, Griffith TM. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol* 1991;261(1 Pt 2):H257-62.
69. Intaglietta M, Johnson PC, Winslow RM. Microvascular and tissue oxygen distribution. *Cardiovasc Res* 1996;32(4):632-43.
70. Jepsen H, Gaehtgens P. Postural vascular response vs. sympathetic vasoconstriction in human skin during orthostasis. *Am J Physiol* 1995;269(1 Pt 2):H53-61.

71. Johansson B, Mellander S. Static and dynamic components in the vascular myogenic response to passive changes in length as revealed by electrical and mechanical recordings from the rat portal vein. *Circ Res* 1975;36(1):76-83.
72. Johnstone M. The effects of sedation on the digital plethysmogram. A radiotelemetric study of haloperidol. *Anaesthesia* 1967;22(1):3-15.
73. Jones RD, Berne RM. Local Regulation of Blood Flow in Skeletal Muscle. *Circulation Research, Suppl I* 1964;XIV, XV:I-30-8.
74. Jorritsma FF, Blom JA, Beneken JEW, Sluiter ER, Rowaan CJ, Nijboer JA, Dorlas JC. Peak-to-peak detector for the arterial pulsations in the plethysmogram. I: technical description and simulation. *Med Biol Eng Comp* 1981;19(3):262-6.
75. Jost WH, Bellon AK, Schimrigk K. Blutdruckverhalten und hormonelle Regulation bei aktiver und passiver Orthostase. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125(13):627-33.
76. Jost WH, Kirchhofer U, Bellon AK, Schimrigk K. Funktionsuntersuchungen des autonomen Nervensystems. *Z Gesamte Inn Med* 1993;48(10):469-75.
77. Kelleher J. Pulse oximetry. *J Clin Monit* 1989;5(1):37-62.
78. Keser C, Athelougou M, Christ F, Messmer K, Peter K. Perioperatives Monitoring des relativen mikrovaskulären Füllungsvolumens mit der Nahe-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP). *Anästhesist* 1995;44 S2:S363.
79. Kim JM, Arakawa K, Benson KT, Fox DK. Pulse oximetry and circulatory kinetics associated with pulse volume amplitude measured by photoelectric plethysmography. *Anesth Analg* 1986;65(12):1333-9.
80. Kim JM, Arakawa K, VonLintel T. Use of the pulse-wave monitor as a measurement of diagnostic sympathetic block and of surgical sympathectomy. *Anesth Analg* 1975;54(3):289-96.

81. Kim JM, LaSalle AD, Parmley RT. Sympathetic recovery following lumbar epidural and spinal analgesia. *Anesth Analg* 1977;56(3):352-5.
82. Krogh A, Landis AM, Turner AH. The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of blood. *J Clin Invest* 1932;11:63-95.
83. Kurki TS, Smith NT, Sanford TJJ, Head N. Pulse oximetry and finger blood pressure measurement during open-heart surgery. *J Clin Monit* 1989;5(4):221-8.
84. Lang E, Claus D, Neundörfer B, Handwerker HO. Parameters of thick and thin nerve-fiber functions as predictors of pain in carpal tunnel syndrome. *Pain* 1995;60(3):295-302.
85. Levin AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1966;18(1):90-9.
86. Levine BD, Giller CA, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. *Circulation* 1994;90(1):298-306.
87. Lindberg L-G, Lennmarken C, Vegfors M. Pulse oximetry - clinical implications and recent technical development. *Acta Anaesth Scand* 1995;39(3):279-87.
88. Lindberg L-G, Öberg PA. Photoplethysmography Part 2 Influence of light source wavelenght. *Med Biol Eng Comput* 1991;29(1):48-54.
89. Lindberg L-G, Tamura T, Öberg PA. Photoplethysmography Part 1 Comparison with laser Doppler flowmetry. *Med Biol Eng Comput* 1991;29(1):40-7.
90. Lindberg L-G, Vegfors M, Lennmarken C, Öberg PA. Pulse oximeter signal at various blood flow conditions in an in vitro model. *Med Biol Eng Comput* 1995;33(1):87-91.
91. Low PA, Neumann C, Dyck PJ, Fealey RD, Tuck RR. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 1983;58(9):583-92.

92. Lund F. Digital pulse plethysmography (DPG) in studies of the hemodynamic response to nitrates - a survey of recording methods and principles of analysis. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;59 Suppl 6:79-96.
93. Luster EA, Baumgartner N, Adams WC, Convertino VA. Effects of hypovolemia and posture on responses to the Valsalva maneuver. *Aviat Space Environ Med* 1996;67(4):308-13.
94. Magerl W, Geldner G, Handwerker HO. Pain and vascular reflexes in man elicited by prolonged noxious mechano-stimulation. *Pain* 1990;43(2):219-25.
95. Mellander S, Öberg B, Odelram H. Vascular adjustments to increased transmural pressure in cat and man with special reference to shifts in capillary fluid transfer. *Acta Physiol Scand* 1964;61:34-48.
96. Messmer K., editor. *Ischemic diseases and the microcirculation*. München: Zuckschwerdt, W. 1989.
97. Michel CC, Moyses C. Fluid filtration with increments of venous pressure in the feet and forearms of human subjects. *J Physiol* 1985;362:38P.
98. Michel CC, Moyses C. Fluid filtration into the feet of human subjects during quiet sitting. *J Physiol* 1986;371:74P.
99. Michel CC, Moyses C, Tooke JE, Smaje LH, editors. *Clinical investigations of microcirculation*. Boston: Morhuis Nyhoff. The measurement of fluid filtration in human limbs. 1987:103-26.
100. Montgomery LD. Body volume changes during simulated microgravity. II: Comparison of horizontal and head-down bed rest. *Aviat Space Environ Med* 1993;64(10):899-904.
101. Moser CM, Niklas M, Christ F. Untersuchung von perioperativen Veränderungen der mikrovaskulären Pulswelle mit Hilfe der Nahe Infrarot Photoplethysmographie (NIRP). *Anästhesist* 1995;44 S2:S451.

102. Murray W, Foster P. The peripheral pulse wave: information overlooked. *J Clin Monit* 1996;12(5):365-77.
103. Netten PM, Wollersheim H, van den Broek P, van der Heijden HF, Thien T. Evaluation of two sympathetic cutaneous vasomotor reflexes using laser Doppler fluxmetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996;16(3):124-8.
104. Nijboer JA, Dorlas JC. The origin of inverted waveforms in the reflection plethysmogram. *Br J Anaesth* 1982;54(12):1289-93.
105. Nijboer JA, Dorlas JC. Comparison of plethysmograms taken from finger and pinna during anaesthesia. *Br J Anest* 1985;57(5):531-4.
106. Nijboer JA, Dorlas JC, Mahieu HF. Photoelectric plethysmography - some fundamental aspects of the reflection and transmission method. *Clin Phys Physiol Meas* 1981;2(3):205-15.
107. Niklas M, Moser U, Buehrer A, Valentin R, Abicht JM, Baschnegger H, Christ F. Attenuation of the near-infrared and red photoplethysmographic signal by different depth of tissues. *Eur J Med Res* 1998;12;3(5):241-8.
108. Noddeland H, Aukland K, Nicolaysen G. Plasma colloid osmotic pressure in venous blood from the human foot in orthostasis. *Acta Physiol Scand* 1981;113(4):447-54.
109. Oppenheim MI, Sittig DF. An innovative dirotic notch detection algorithm which combines rule-based logic with digital signal processing techniques. *Comput Biomed Res* 1995;28(2):154-70.
110. Oren RM, Schobel HP, Weiss RM, Stanford W, Ferguson DW. Importance of left atrial baroreceptors in the cardiopulmonary baroreflex of normal humans. *J Appl Physiol* 1993;74(6):2672-80.
111. Ostergren J, Svedman P, Fagrell B. The influence of venous and arterial occlusion on capillary blood flow and transcutaneous oxygen tension in fingers. *Int J Microcirc Clin Exp* 1983;2(4):315-24.

112. Ovadia Z, Kornowski R, Gavish B, Chayen D, Walden R, Varda-Bloom N, Battler A, Eldar M. Noninvasive evaluation of microcirculatory hemodynamic changes during hemorrhage followed by saline or blood transfusion. *Shock* 1995;4(2):96-101.
113. Pappenheimer JR, Soto-Rivera A. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am J Physiol* 1948;152:471-91.
114. Partridge BL, Sanford TJ. Finger plethysmography in anaesthesia. *Seminars in Anaesthesia* 1989;8:102-11.
115. Ping P, Johnson PC. Arteriolar network response to pressure reduction during sympathetic nerve stimulation in cat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994;266(3 Pt 2):H1251-9.
116. Porter JM, Swain ID. Non-invasive measurement of limb and digit blood flow. *J Biomed Eng* 1986;8(3):187-92.
117. Raitakari M, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Eronen E, Laine H, Raitakari OT, Iida H, Knuuti MJ, Yki-Jarvinen H. Relationship between limb and muscle blood flow in man. *J Physiol* 1996;496(Pt 2):543-9.
118. Rayman G, Williams SA, Gamble J, Tooke JE. A study of factors governing fluid filtration in the diabetic foot. *Eur J Clin Invest* 1994;24(12):830-6.
119. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation* 1979;59(4):637-43.
120. Roddie IC, Shepherd JT, Whelan RF. Reflex Changes in Human Skeletal Muscle Blood Flow Associated with Intrathoracic Pressure Changes. *Circ Res* 1958;VI:232-8.
121. Saito Y, Eraslan A, Hester RL. Importance of venular flow in control of arteriolar diameter in hamster cremaster muscle. *Am J Physiol* 1993;265(4 Pt 2):H1294-300.

122. Saito Y, Eraslan A, Lockard V, Hester RL. Role of venular endothelium in control of arteriolar diameter during functional hyperemia. *Am J Physiol* 1994;267(3 Pt 2):H1227-31.
123. Saltzman D, DeLano FA, Schmid Schonbein GW. The microvasculature in skeletal muscle. VI. Adrenergic innervation of arterioles in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res* 1992;44(3):263-73.
124. Sara CA, Shanks CA. The peripheral pulse monitor - a review of electrical plethysmography. *Anaesth Intens Care* 1978;6(3):226-33.
125. Sarelius IH, Berg BR. Contraction of striated muscle fibres underlying capillaries causes dilatation in upstream arterioles. *Journal of Vascular Research* 1996;33:p9, abstract 009.2.
126. Schmedtje JFJ, Gutkowska J, Taylor AA. Reciprocity of hemodynamic changes during lower body negative and positive pressure. *Aviat Space Environ Med* 1995;66(4):346-52.
127. Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 23th ed. 1986;20:505-72.
128. Segal SS, Duling BR. Conduction of vasomotor responses in arterioles: a role for cell-to-cell coupling? *Am J Physiol* 1989;256(3 Pt 2):H838-45.
129. Sejrsen P, Henriksen O, Paaske WP. Effect of orthostatic blood pressure changes upon capillary filtration-absorption rate in the human calf. *Acta Physiol Scand* 1981;111(3):287-91.
130. Shami SK, Scurr JH, Smith PD. The veno-arteriolar reflex in chronic venous insufficiency. *Vasa* 1993;22(3):227-31.
131. Shelley K, Murray W, Chang D. Arterial-pulse oximetry loops: a new method of monitoring vascular tone. *J Clin Monit* 1997;13(4):223-8.
132. Shoemaker WC. Tissue perfusion and oxygenation: a primary problem in acute circulatory failure and shock states. *Crit Care Med* 1991;19(5):595-6.

133. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: dobutamine and dopamine effects. *Crit Care Med* 1991;19(5):672-88.
134. Skjeldal S, Nordsletten L, Kirkeby OJ, Groggaard B, Bjerkreim I, Mowinckel P, Torvik A, Reikeras O. Perfusion in the anterior tibial muscle measured by laser Doppler flowmetry after graded periods of hindlimb ischemia in rats. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993;12(2):107-18.
135. Sluiter ER, Rowaan CJ, Dorlas JC, Nijboer JA, Jorritsma FF, Blom JA, Beneken JE. Peak-to-peak detector for the arterial pulsations in the plethysmogram. II: results of its use during anaesthesia. *Med Biol Eng Comput* 1981;19(3):267-70.
136. Starling EH. On the adsorption of fluids from connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19:312-26.
137. Takatani S. "On the theory and development of a noninvasive tissue reflectance oximeter. Ph D thesis, Dep Biomed Eng , Case Western Reserve Univ , Cleveland, OH 1978;ch5:94-120.
138. Tur E, Tur M, Maibach HI, Guy RH. Basal perfusion of the cutaneous microcirculation: measurements as a function of anatomic position. *J Invest Dermatol* 1983;81(5):442-6.
139. Ugnell H, Öberg PA. The time-variable photoplethysmographic signal; dependence of the heart synchronous signal on wavelength and sample volume. *Med Eng Phys* 1995;17(8):571-8.
140. Van Egmond J, Hasenbos M, Crul JF. Invasive v. non-invasive measurement of arterial pressure. Comparison of two automatic methods and simultaneously measured direct intra-arterial pressure. *Br J Anaesth* 1985;57(4):434-44.
141. Wahlberg E, Jorneskog G, Olofsson P, Swedenborg J, Fagrell B. The influence of reactive hyperemia and leg dependency on skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD), with and without diabetes. *Vasa* 1990;19(4):301-6.

142. Weinman J, Hayat A, Raviv G. Reflection photoplethysmography of arterial-blood-volume-pulse. *Med Biol Eng Comput* 1977;15:22-31.
143. Wetterer E; Kenner T. *Grundlagen des Arterienpulses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1919.
144. Whitney RJ. The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol* 1953;121:1-27.
145. Williamson JW, Crandall CG, Shi X, Squires WG, Raven PB. Hormonal responses during orthostasis following 4 hours of head-down tilt. *Aviat Space Environ Med* 1993;64(7):606-11.
146. Wilson BC, Jacques SL. Optical reflectance and transmittance of tissues: Principles and applications. *IEEE J Quant Electr* 1990;26:2186-99.
147. Yelderman M, New.W.Jr. Evaluation of pulse oximetry. *Anesthesiology* 1983;59(4):349-52.
148. Youmans JB, Wells HS, Donley D, Miller DG, Frank H. The effect of posture (standing) on the serum protein concentration and colloid osmotic pressure of blood from the foot in the relation to the formation of oedema. *J Clin Invest* 1934;13:447-59.

Lebenslauf

Name: Isabel Nehring

Geburtstag: 12. Juni 1968

Geburtsort: Bonn

Eltern: Ursula Mechthild Nehring, geborene Kuhn
Friedrich Wilhelm Jürgen Nehring

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: evangelisch

Schulbildung: 1974-1978: Matthias-Claudius-Grundschule, Bonn
1978-1987: Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium, Bonn
26. Mai 1987: Abitur

Studium: 1987-1993: Studium der Biologie an der Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
1989-1993: Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
1993-1994: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
1993-1994: Praktisches Jahr:
1. Tertial: Innere Medizin, Medizinische Poliklinik, LMU München
2. Tertial: Anästhesiologie, Tribhuvan University, Kathmandu, Nepal
Anästhesiologie, Klinikum Großhadern, LMU München
3. Tertial: Chirurgie, Klinikum Großhadern, LMU München
28. November 1994: Ärztliche Prüfung

Berufstätigkeit: 19.12.1994-31.12.1995: Ärztin im Praktikum, Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching (Direktor: Prof. Dr. med. F. Jesch)

Berufstätigkeit

01.01.1996-18.06.1996: Ärztin im Praktikum, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern, LMU München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter)

19. Juni 1996: Approbation als Ärztin

19.06.1996-28.02.1999: Ärztin in Weiterbildung, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern, LMU München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter)

Seit dem 01.03.1999: Ärztin in Weiterbildung, Klinik für Anästhesiologie einschließlich operative Intensivmedizin, Vivantes-Netzwerk für Gesundheit GmbH, Wenckebach-Klinikum, (kommissarische Leitung: OÄ Dr. med. A.-D. Schenke)