

Untersuchung des Hämoglobingehaltes von Muskelgewebe und Gehirn mit der Nahinfrarot-Spektroskopie

1. Einleitung

In den letzten Jahren haben sich verstärkt optische Methoden als diagnostisches Werkzeug in der Medizin durchgesetzt. Die wichtigsten potentiellen Vorteile sind dabei, daß keine ionisierende Strahlung verwandt wird und der notwendige apparative Aufwand relativ gering ist. Die Grundlagen der Funktionsdiagnostik des Muskelgewebes und des Gehirns basierend auf optischer Detektion sind Forschungsbasis eines Projekts, das in Zusammenarbeit mit der Klinischen Forschergruppe der Charité, Humboldt Universität Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. A. Villringer durchgeführt wird. Im vorliegenden Bericht soll unser Ansatz und einige Ergebnisse dargestellt werden.

Die wichtigste Funktion des Blutes ist der Transport des Sauerstoffes in die Organe. Dieser Transport wird vor allem durch die Eigenschaften des Makroproteins Hämoglobin bestimmt, je nach Konzentration des im Gewebe gelösten Sauerstoffes ihn zu binden oder abzugeben. Für die hier diskutierten Untersuchungen ist es entscheidend, dass das Hämoglobin ein Farbstoff ist und darüber hinaus seine Farbe davon abhängt, ob Sauerstoff gebunden ist oder nicht. Diese Farbe wird durch die wellenlängenabhängigen Absorptions- oder Extinktionsspektren des

mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins (oxygeniertes Hämoglobin, oxy-Hb) und unbeladenen Hämoglobins (deoxy-Hb) beschrieben. Für den sichtbaren Spektralbereich ist die Extinktion hoch und daher die Eindringtiefe des Licht in das Gewebe gering. Nur für Wellenlängen im nah-infraroten (NIR) Spektralbereich zwischen 700 – 1000 nm, dem sogenannten „optischen Fenster“, ist die Absorption des Gewebes um mehr als eine Größenordnung geringer und daher ein tieferes Eindringen möglich.

Unser Messprinzip ist denkbar einfach: an einer Position des Kopfes oder des Muskels wird Licht eines Lasers oder einer Lampe durch einen Lichtwellenleiter eingestrahlt und in einer Entfernung von typischerweise 2 – 4 cm von einem zweiten Lichtwellenleiter aufgefangen und zum Detektor transportiert. Wird z. B. die Änderung der Lichtabschwächung an zwei Wellenlängen ($\lambda = 760 \text{ \& } 850 \text{ nm}$) gemessen, so lässt sich mittels eines modifizierten Beer-Lambert Gesetzes die Konzentrationsänderung von oxy-Hb und deoxy-Hb bestimmen. Die Änderung der Lichtintensität ΔA (in logarithmischer Skalierung) kann für jede Wellenlänge mit dem Produkt aus den Konzentrationsänderungen (Δc) und den entsprechenden Extinktionskoeffizienten gleichgesetzt werden:

$$\begin{aligned} \Delta A(760\text{nm}) &= \left[\epsilon_{\text{oxy-Hb}}(760\text{nm}) \cdot \Delta c_{\text{oxy-Hb}} + \epsilon_{\text{deoxy-Hb}}(760\text{nm}) \cdot \Delta c_{\text{deoxy-Hb}} \right] \cdot D_a(760\text{nm}) \\ \Delta A(850\text{nm}) &= \left[\epsilon_{\text{oxy-Hb}}(850\text{nm}) \cdot \Delta c_{\text{oxy-Hb}} + \epsilon_{\text{deoxy-Hb}}(850\text{nm}) \cdot \Delta c_{\text{deoxy-Hb}} \right] \cdot D_a(850\text{nm}) \end{aligned} \quad (1)$$

Die Größe D_a stellt die mittlere Weglänge des Lichtes dar, die über zeitaufgelöste Messungen für jedes Gewebe gesondert bestimmt werden kann. Aus den Messungen an zwei Wellenlängen kann daher auf die beiden unbekannt Konzentrationen $\Delta c_{\text{oxy-Hb}}$ und $\Delta c_{\text{deoxy-Hb}}$ geschlossen werden.

Die Größen, die je nach Einsatz bestimmt werden können, sind I) die Konzentrationsänderun-

gen von oxy-Hb und deoxy-Hb, II) der Sauerstoffverbrauch z. B. von Muskelgewebe, III) die Sauerstoffsättigung, d.h. das Verhältnis von oxy-Hb zum Gesamthämoglobin, sowie IV) Perfusionsänderungen, d.h. Blutflussraten, von z. B. durch einen Schlaganfall minder durchbluteten Arealen.

KEY-Words:

Optische Methoden in der medizinischen Diagnostik – Sauerstoffbindung im Hämoglobin – Eindringtiefe des Lichts ins Gewebe – Laserdioden – Lichtwellenleiter – Datenerfassung über Analog-Digital-Karte – nicht-invasive Untersuchungen von Gehirnfunktionen – einfache und preisgünstige klinische Methode

KONTAKT:

Prof. Dr.
Matthias Kohl-Bareis
Fachbereich Mathematik und Technik
RheinAhrCampus
Remagen der Fachhochschule Koblenz
Südallee 2
53424 Remagen
T 02642 932-342
kohl-bareis@rheinahr-campus.de

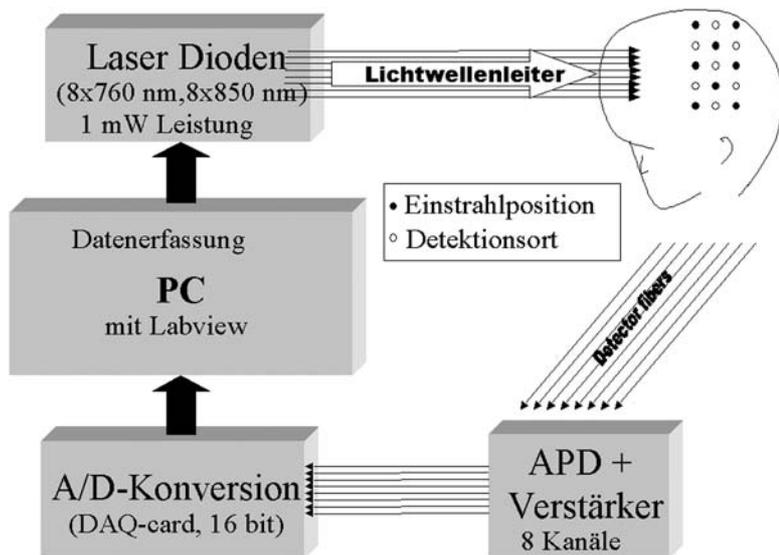


Abbildung 1:
Prinzipieller Messaufbau

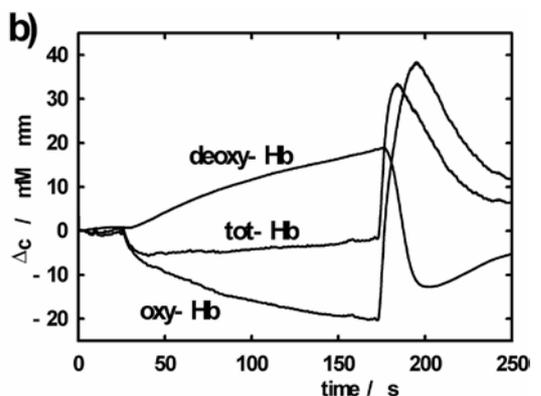
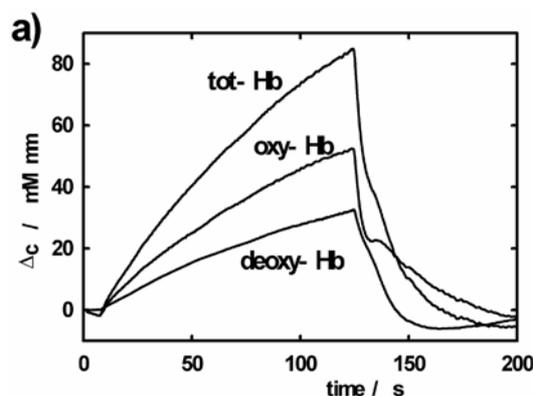
2. Versuchsaufbau und Ergebnisse

In Abbildung 1 ist der prinzipielle Messaufbau skizziert, wie er von uns in Geräten realisiert wurde. Als Lichtquellen werden Laserdioden verwendet, deren Leistung aus Sicherheitsgründen auf < 1 mW beschränkt werden muss. In einer Ausführung werden 4 Laserdioden unterschiedlicher Wellenlängen und 1–2 Detektoren eingesetzt oder je 8 Laserdioden bei zwei Wellenlängen kombiniert mit 8 Detektoren. Da der Abstand zwischen Quell- und Detektionsort auf dem Gewebe im Bereich von 30–40 mm liegen muss, um eine hohe Empfindlichkeit für tiefere Schichten zu erhalten, ist die detektierte Lichtinten-

sität extrem klein und stellt daher hohe Anforderungen an die Detektoren und die Elektronik. Von uns werden sogenannte Avalanche-Photodioden in Kombination mit Verstärkern eingesetzt. Die gesamte Ansteuerung, Datenerfassung und Auswertung wird über eine Analog-Digital-Karte durchgeführt.

Die Methode soll an einem einfachen Beispiel demonstriert werden. Der Hämoglobingehalt des Unterarmmuskels eines Freiwilligen wurde untersucht, wobei die Durchblutung durch eine Blutdruckmanschette am Oberarm geändert wurde. Zuerst wurde der Druck auf etwa 85 mm Hg eingestellt (linker Teil der Abbildung 2), der ausreicht, um den Rückfluss des venösen Blutes zu unterbinden. Da die Arterien bei diesem Druck nicht vollständig zusammengepresst werden, wird mit jedem Herzschlag zusätzliches Blut in den Arm gepumpt. Oxy-Hb steigt demzufolge an, weil das zusätzlich einströmende, arterielle Blut weitgehend mit Sauerstoff gesättigt ist. Der Muskel verbraucht auch ohne Arbeitsleistung Sauerstoff, was zur Folge hat, dass das oxygenierte Hämoglobin Sauerstoff abgibt und sich dabei in deoxy-Hb umwandelt. Demzufolge nimmt auch die Konzentration des deoxy-Hb zu. Nach dem Öffnen der Blutdruckmanschette ($t = 125$ s) können die Konzentrationen des Hämoglobins wieder auf die Anfangswerte zurückfallen. Wird dagegen der Druck der Manschette so hoch gewählt, dass nicht nur der Blutabfluss

Abbildung 2:
Hämoglobinkonzentration im Muskel des Unterarms bei Änderung der Durchblutung mit einer Blutdruckmanschette bei einem Druck von
a) ca. 85 mm Hg (10–125 s) und
b) ca. 180 mm Hg (20–180 s)



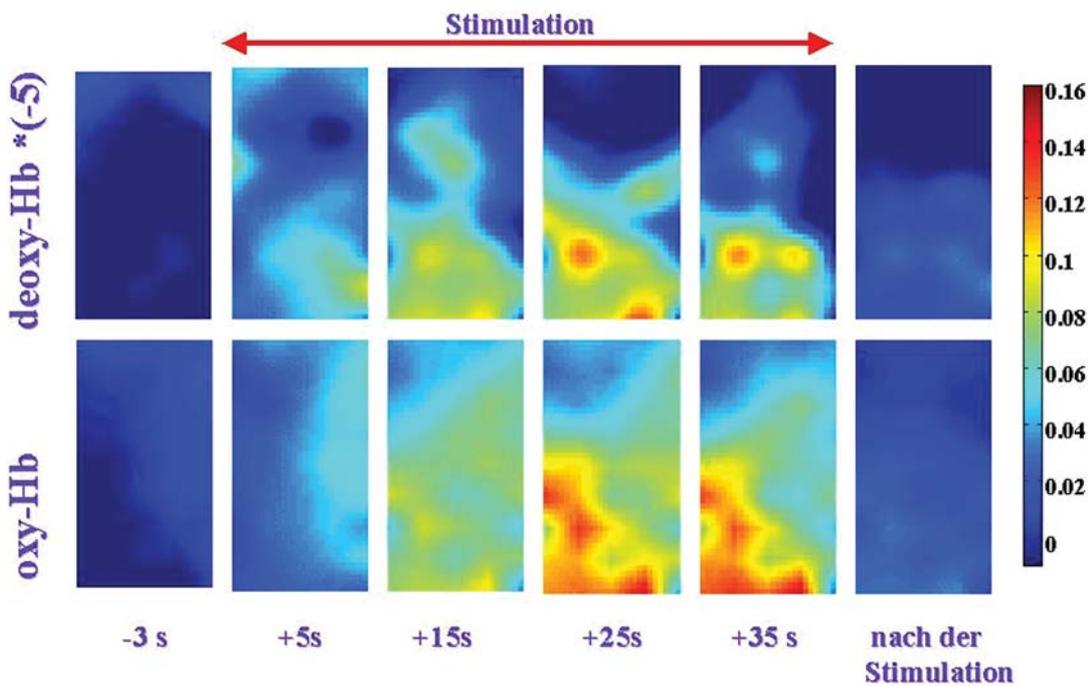


Abbildung 3:
Änderung der zerebralen Hämoglobinkonzentration deoxy-Hb und oxy-Hb nach einer einfachen motorischen Aktivierung.

durch die Venen sondern auch der Blutzfluss durch die Arterien unterbunden wird ($t = 20 - 180$ s im rechten Teil der Abbildung 2), so bleibt die Gesamtmenge des Hämoglobins weitgehend konstant (totales Hämoglobin tot-Hb = oxy-Hb + deoxy-Hb). Der Verbrauch des Sauerstoffs durch den Muskel kann in der Abbildung aus der Rate der Umwandlung von oxy-Hb in deoxy-Hb abgelesen werden. Messungen dieser Art können für Studien von Muskelfunktionen z. B. bei Belastung eingesetzt werden (1).

Der zweite Bereich, in dem die Nahinfrarot-Spektroskopie von uns in den letzten Jahren eingesetzt wurde, ist die nicht-invasive Untersuchung von Gehirnfunktionen (2 - 4). Um eine topographische Abbildung der Hirnfunktionen zu erhalten, wurde das in der Abbildung 1 skizzierte Vielkanalsystem verwendet. Durch die unabhängige Messung an bis zu 24 Positionen ist eine bildliche Darstellung der Hämoglobinkonzentrationen in einem Bereich von ca. 5×10 cm möglich. In der Abbildung 3 ist beispielhaft die Änderung der zerebralen Hämoglobinkonzentration des Motorkortex eines Probanden gezeigt, der einfache Bewegungen mit den Fingern der rechten Hand gegen den Daumen als Stimulationsparadigma ausführte. Die Messanordnung wurde über dem für die motorischen Funktionen verantwortlichen Bereich der kontralateralen, d.h. linken Gehirnseite gelegt. Es wird deutlich, dass während der Stimulation sich das Hämoglobin lokal ändert und damit eine Zuordnung zwischen Funktion und Ort möglich ist.

Das hier beschriebene Verfahren wird von uns zur Beantwortung von physiologischen Fragestellungen eingesetzt und als klinische Methode, die relative einfach und preisgünstig ist und auch am Krankenbett eingesetzt werden kann, getestet. Durch instrumentelle Entwicklungen wird zurzeit versucht, zusätzlich zu der hier gezeigten topografischen Information auch eine Tiefenauflösung zu erhalten und vor allem auch den klinisch relevanten Parameter der Sauerstoffsättigung verlässlich zu bestimmen.

Das Projekt wird in Zusammenarbeit mit der Klinischen Forschergruppe der Charité, Humboldt Universität Berlin, unter Leitung von Prof. Dr. A. Villringer durchgeführt.

Literatur

- [1] van Beekvelt M., van Engden B., Wevers R., Colier W., 1999, *Annal. Neurology* 46, 667-670.
- [2] Villringer A., Chance B., 1997, *Trends. Neurosci.* 20, 435-442.
- [3] Obrig H., Hirth C., Junge-Hulsing J.G., Villringer A., 1996, *J. Appl. Physiol.* 81, 1174-1183.
- [4] Wobst P., Wenzel R., Kohl M., Obrig H., Villringer A., 2001, *Neuroimage* 13, 520-530.