

1. Einleitung

Die Überwachung kritisch kranker Patienten stellt in der perioperativen und intensivstationären Phase eine besondere Herausforderung dar. Der klinische Zustand dieser Patienten kann sich rasch ändern und der Verlauf ist häufig von lebensbedrohlichen Komplikationen geprägt. Somit versteht sich das Monitoring im Operationssaal und auf der Intensivstation als integrativer Bestandteil in der Behandlung der kritisch kranken Patienten und kann – angepasst an die Schwere der vorliegenden Erkrankungen – entscheidenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität nehmen [1, 2]. Monitoring (lat. monere = mahnen) ist definiert als eine wiederholte oder kontinuierliche Echtzeiterfassung der physiologischen Funktionen eines Patienten mit dem Ziel, Entscheidungen im Patientenmanagement zu unterstützen, den optimalen Zeitpunkt therapeutischer Maßnahmen festzulegen und die Effektivität der eingeleiteten Therapien zu überprüfen [3]. Die wesentliche Aufgabe des intensivstationären Monitorings ist die Überwachung der kardiovaskulären Funktionen und eines adäquaten Sauerstofftransportes zu den Organen. Zahlreiche diagnostische und therapeutische Entscheidungen im Bereich der perioperativen und intensivmedizinischen Betreuung kritisch kranker Patienten basieren auf der Messung von Blutkonzentrationen endogener Produkte des menschlichen Körpers. Demgegenüber ist es unumstritten, dass die meisten biochemischen und pharmakologischen Vorgänge im Gewebe auf zellulärer Ebene stattfinden und im Falle einer Störung zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion führen können. Es sind sehr komplexe biochemische und pathophysiologische Zusammenhänge von Krankheitsbildern intensivstationärer Patienten, die für die Genese der Organdysfunktion – und des Organversagens – verantwortlich sind. Eine gemeinsame Endstrecke des Versagens vitaler Organe wird in einer Gewebshypoxie u.a. auf dem Boden einer gestörten (Makro- und) Mikrozirkulation gesehen, somit auf kapillärer und zellulärer Ebene [4]. Die inadäquate Versorgung eines Gewebes mit Sauerstoff oder die Malutilisation trägt zur Genese der Organdysfunktion bei und sollte daher durch verlässliche Indikatoren der Gewebshypoxie detektiert werden. Somit sollte theoretisch die direkte Beurteilung und Objektivierung der Konstellation biochemischer Stoffwechselprodukte auf zellulärer Ebene validere Aussagen über kritische Zustände verschie-

dener Organsysteme eines Patienten erlauben, als es durch die Messung globaler und systemisch bedingter Parameter (z.B. Blutlaktat) möglich ist.

Eine derartige Überwachung des Zellstoffwechsels steht seit einigen Jahren durch das Verfahren der Mikrodialyse zur Verfügung, die als relativ gering-invasive, sichere und kostengünstige Methode beschrieben ist [5-7]. Eine in das Gewebe eingebrachte Mikrodialysesonde imitiert eine Blutkapillare und ermöglicht über die gewonnenen Metabolite einen Einblick in den funktionellen Zustand der Zellen. Diese Arbeit gibt anhand der verfügbaren Literatur und der eigenen Erfahrungen und geschilderten Studienergebnisse einen Überblick über die derzeit etablierten, bereits klinisch praktizierten Anwendungsbereiche sowie potentielle Einsatzmöglichkeiten der Mikrodialyse im perioperativen und intensivmedizinischen Kontext. Nachfolgend werden die technischen Grundlagen der Mikrodialyse und die Applikation in wissenschaftlicher und klinisch relevanter Hinsicht diskutiert sowie ein Ausblick auf die zukünftigen Nutzungsmöglichkeiten des biochemischen Monitorings gewährt. Diese Arbeit stützt sich auf eigene mehrjährige Erfahrungen und Anwendungen auf dem Sektor der experimentellen und klinischen Mikrodialyse als Methode der Gewebsstoffwechselmessung unter kritischer Beleuchtung der aktuell verfügbaren Literatur.

Prinzipien der Mikrodialyse

Grundlagen und Historie

Die In-vivo-Mikrodialyse stellt ein Verfahren zur Messung der Zusammensetzung von Stoffwechselprodukten der interstitiellen Flüssigkeit unterschiedlicher Gewebe dar. Der interstitielle Raum eines Gewebes ist dasjenige Kompartiment, in dem die extrazelluläre Flüssigkeit die einzelnen Zellen umgibt, also der Zielstruktur des biochemischen Monitorings direkt exponiert ist. Die in das Gewebe eingebrachte Mikrodialysesonde imitiert funktionell eine Blutkapillare, indem Substanzen in das Gewebe hineintransportiert und aus dem Extrazellularraum eliminiert werden können [5, 6] (Abb. 1).

Im Gegensatz zu bildgebenden Verfahren oder Biosensoren, die als detektierende, diagnostische Maßnahmen eingesetzt werden, muss die Mikrodialyse nach Asservierung des Dialysates mit weiteren analytischen Instrumenten gekoppelt werden. Abhängig von den verfügbaren analytischen Assays kann nahezu jede kleinmolekulare, lösliche Substanz des extrazellulären Kompartiments anhand der Mikrodialyse bestimmt werden. In den vergangenen Jahren hat sich der Einsatzbereich

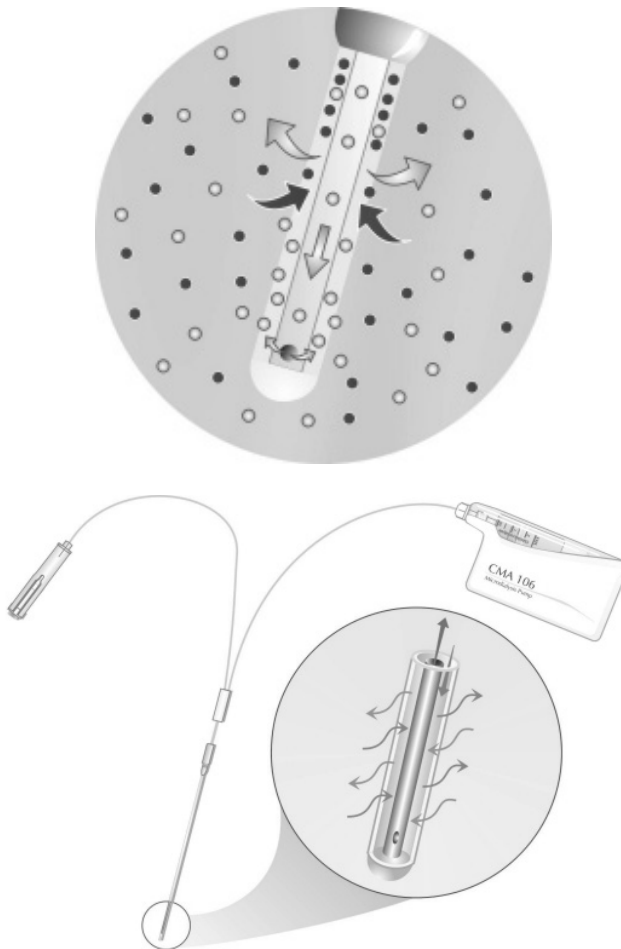


Abbildung 1: Prinzip der Mikrodialyse: Das innere Lumen der Mikrodialysesonde wird mit einer Perfusionslösung - frei von den zu messenden Substanzen - mit einer variablen Flussrate durchströmt. Dadurch wird über die Länge der Membran eine Äquilibration der Substanzen gemäß des Konzentrationsgradienten zwischen EZR und Perfusat angestrebt (oben). Das interstitielle Dialysat wird am abführenden Schenkel des Katheters in speziellen Auffangbehältern für die Analyse asserviert (unten).

der Mikrodialyse von der laborchemischen, wissenschaftlichen Ebene in die der klinischen Anwendung verlagert. Hier sind insbesondere die Erfahrungen auf dem Gebiet der neurochirurgischen intensivmedizinischen Diagnostik und der Diabetologie zu erwähnen. Der Fortschritt von der präklinischen Anwendung zur klinischen Validierung auf bestimmten Sektoren wird u.a. in einer sprunghaften Zunahme der in der Literatur verfügbaren Anzahl an Publikationen reflektiert [8-10]. Dieses Phänomen wurde durch die Entwicklung immer empfindlicherer Sensoren und Reagenzien förmlich „katalysiert“.

Das Konzept der Mikrodialyse geht auf die frühen 60er Jahre zurück, als erstmals sogenannte „push-pull-Kanülen“, „Dialytroden“ und „Dialyse-Säcke“ tierexperimentell in verschiedene Gewebe insertiert wurden, um direkt den regionalen Gewebsstoffwechsel messen zu können. 1974 waren es Pycock und Ungerstedt, die erstmals über doppellumige Membranen berichteten, die fortan stetig weiterentwickelt und verbessert wurden, so dass die erste Anwendung der „Nadelmembran“, die anhand einer Führungskanüle in das Gewebe eingebracht wird, am Menschen noch im selben Jahr erfolgte. Die Entwicklung der Membranen und Katheter resultierte in immer stabileren und gewebeverträglicheren Membranen, die die Nutzung für weitere Indikationsgebiete gestattete. Für zahlreiche Applikationsgebiete liegen derzeit europäische und amerikanische Zulassungen für den Gebrauch am Menschen vor (Abb. 2).

Methodische Aspekte

Die Mikrodialyse basiert auf dem Prinzip, eine Blutkapillare zu imitieren und lösliche Moleküle aus der interstitiellen Flüssigkeit verschiedener Gewebe per Äquilibration über eine an der Spitze des Katheters angebrachte semipermeable Membran (semi-)kontinuierlich zu sammeln (Abb. 3). Es ergeben sich für die Versuchsbedingungen jeweils unterschiedliche „Wiederfindungsraten“ der Moleküle des Interstitiums im Dialysat. Diese sogenannte Recovery wird entweder als absolute (absolute Menge an Metaboliten) oder relative Recovery (prozentualer Anteil der Metabolite im Dialysat in Relation zum Interstitium) angegeben und steht in Beziehung zu den im Versuchsprotokoll angewandten Einstellungen und Materialien. Die relative Recovery ist hierbei unabhängig von den Konzentrationsänderungen des interstitiellen Raumes, während die absolute Recovery positiv mit den Konzentrationsänderungen des extrazellulären Mediums korreliert [11, 12]. Die gemessenen Konzentrationen im Dialysat stehen in direkter Abhängigkeit zu folgenden Bedingungen [13-16]:

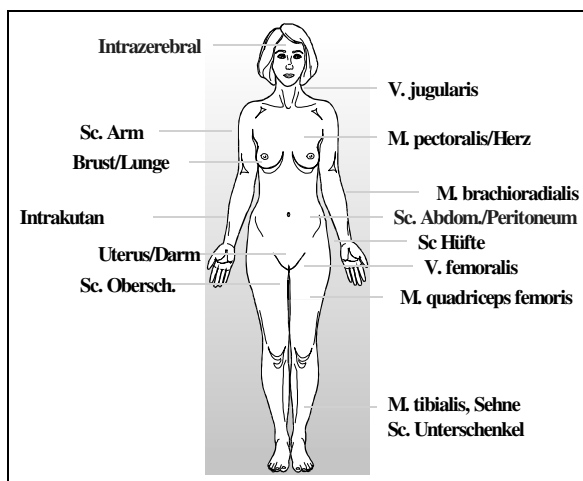


Abbildung 2: Bisherige in der verfügbaren Literatur beschriebene Applikationsbereiche der Mikrodialyse am Menschen. Über die intrazerebrale und subkutane Anwendung dieses Verfahrens existieren die ausgiebigsten Erfahrungen, während Anwendungen am Myokard und im intraperitonealen Raum bislang fast ausschließlich tierexperimentell beschrieben wurden. Die Wertigkeit dieses Verfahrens für die zuletzt genannten Einsatzbereiche wird derzeit von unserer Arbeitsgruppe klinisch in kontrollierten Studien untersucht.

1. Flussgeschwindigkeit der Perfusionslösung: Die Flussraten sind variabel zwischen 0,3 und 5 $\mu\text{l}/\text{min}$ justierbar und korrelieren negativ mit der entsprechenden relativen Wiederfindungsrate, jedoch positiv mit der absoluten Recovery der entsprechenden Metabolite.
2. Die Länge der Sondenmembran korreliert positiv mit der absoluten *und* relativen Wiederfindungsrate der Substanzen des EZR im Dialysat. Um für die spätere Analyse ausreichende Probenmengen zur Verfügung zu haben, kann z.B. die notwendige Erhöhung der Flussraten durch die Verwendung einer längeren Membran kompensiert werden.
3. Die Eigenschaften der Mikrodialyse-Membran: Derzeit kommerziell verfügbare Sonden mit Zulassung für den humanmedizinischen Gebrauch haben eine Durchlässigkeit von 20 kDa. Für tierexperimentelle Belange sind Proben mit einer Porengröße von 100 kDa erhältlich. Des Weiteren sind potentielle Interaktionen von Proteinen mit den Membranbestandteilen ausschlaggebend [17].

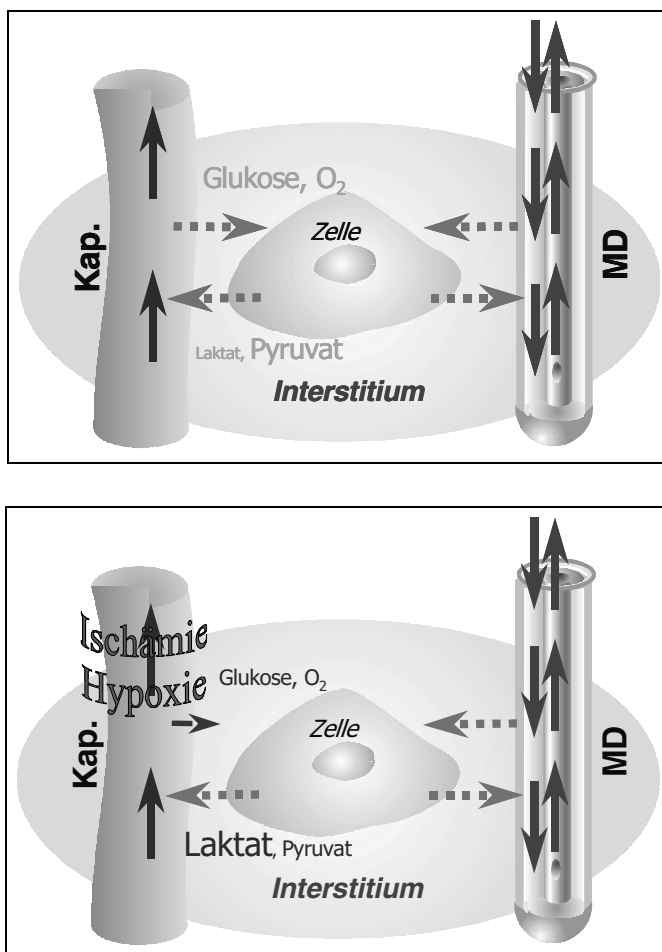


Abbildung 3: Prinzip der Mikrodialyse mit Gewinnung eines Dialysates aus dem interstitiellen Raum des Gewebes. Der Mikrodialyse-Katheter (MD) imitiert eine Blutkapillare (Kap.), wodurch Moleküle niederen Molekulargewichtes in die Extrazellulärflüssigkeit hineintransportiert werden können und aus ihr per Dialyse für die anschließende Analyse gewonnen werden können. Unter physiologischen Bedingungen (oben) zeigt sich eine unauffällige Konstellation von Laktat und Pyruvat, während bei Vorliegen einer Ischämie oder Hypoxie (unten) sich eine Akkumulation von Laktat mit niedrigeren Konzentrationen an Pyruvat mit konsekutiver Erhöhung des Laktat/Pyruvat-Quotienten ergibt.

4. Der Diffusionskoeffizient des Gewebes: Die sogenannte Tortuosität der Gewebe beeinflusst die Diffusion der zu messenden Substanzen über die semipermeable Membran. Die Diffusionsgeschwindigkeit ist in kristalliner Lösung höher als in menschlichen Geweben.
5. Die Durchblutung des zu messenden Gewebes: Die Gewebepfusion ist im Kontext der Mikrodialyse-Messungen semiquantitativ anhand der Ethanol-Dilutionsmethode bestimmt worden, die sich auf die Elimination eines zugesetzten Stoffes aus der Perfusionslösung stützt. Die Rate des ausgewaschenen Ethanols korreliert negativ mit der Durchblutung des Gewebes [18-20].
6. Die Perfusionslösung sollte idealerweise die interstitielle Flüssigkeit bezüglich ihrer Ionen-Konzentration und Osmolarität imitieren, um Verfälschungen durch osmotische Gradienten und entsprechende Flüssigkeitsverschiebungen über die Membran zu vermeiden.

Die doppellumige Membran wird kontinuierlich über eine am zuführenden Schenkel konnektierte Präzisionspumpe (CMA 107/CMA Microdialysis, Stockholm/Schweden) perfundiert. Durch Perfusion der Membran mit einer speziellen Lösung, die frei ist von den zu messenden Substanzen, diffundieren die im interstitiellen Raum vorliegenden, löslichen Moleküle entsprechend des vorliegenden Konzentrationsgradienten in die Perfusionslösung und werden zur nachfolgenden Analyse passiv in einen speziellen Asservierungsbehälter (Microvial) transportiert. Die interstitiellen Dialysate werden entweder unverzüglich im semikontinuierlichen Modus in einem bedside-Verfahren analysiert (CMA 600, CMA Microdialysis, Stockholm/Schweden, Abb. 4) oder für spätere wissenschaftliche Zwecke asserviert.

Für die meisten Medien und Versuchsbedingungen ist die Äquilibration über die semipermeable Kathetermembran nicht komplett, wodurch für das Verfahren der Mikrodialyse eine Kalibration notwendig wird. Hierfür stehen unterschiedliche Arten zur Verfügung, die auf verschiedenen Prinzipien beruhen, die In-vivo-Recovery unter den bestehenden Bedingungen in einem „steady-state“ Zustand abzuleiten:

1. „No-net-flux“-Methode: Durch einen bidirektionalen Fluss durch die Mikrodialyse-Membran werden unterschiedliche Konzentrationen der zu untersuchenden Substanz dem Perfusat zugesetzt, bis keine Konzentrationsänderungen von Perfusat und Dialysat mehr nachweisbar sind [21]. Die Konzentration entspricht somit derjenigen des extrazellulären Gewebes. Die Durchführung dieser Methode erfordert konstante Stoffkonzentrationen im extrazellulären Kompartiment, eignet sich daher weniger zur Konzentrationsbestimmung exogen zugeführter Substanzen (z.B. Arzneimittel)

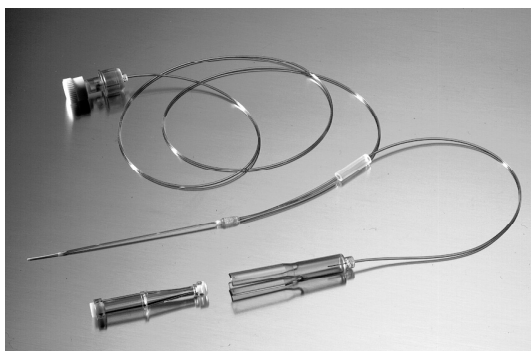


Abbildung 4: In einer mobilen, computergestützten Rechereinheit (CMA 600, li.) können die Dialysat-Proben unverzüglich am Patientenbett binnen 1,5 Minuten analysiert und die Ergebnisse auf dem Bildschirm graphisch dargestellt werden. Alle weiteren Parameter der intensivstationär genutzten Überwachungsmaßnahmen können simultan zu den Mikrodialysewerten über separate Schnittstellen für eine effektivere Interpretation der Ergebnisse gespeichert werden. Die rechte Abbildung zeigt einen CMA-70-Katheter mit beiliegendem Microvial im Original.

2. „Retrodialyse“-Methode: Insbesondere für die Bestimmung exogen zugeführter Stoffe (z.B. Pharmaka) geeignetes Verfahren. Das zu messende Arzneimittel wird der Perfusionslösung zugesetzt und der Konzentrationsverlust des Pharmakons im Dialysat bestimmt. Bei identischer Diffusionsgeschwindigkeit von Sonde zu Extrazellulärraum und umgekehrt berechnet sich hieraus die Recovery.
3. „Zero-flow“-Methode: Diese Methode basiert auf der Annahme, dass die Konzentration im Dialysat bei unendlich geringer Flussrate der des Interstitiums entspricht. Durch stufenweise Reduktion der Flussraten der Perfusionslösung gegen Null wird durch Extrapolation die „wahre“ Konzentration verschiedener Metabolite im EZR errechnet [22, 23]. Diese Methode ist sehr zeitaufwendig und für klinische Studien nur bedingt geeignet.

4. „Near-equilibrium“-Methode: Die Kombination einer möglichst langen Membran mit der geringst möglichen Flussrate ermöglicht die Angleichung der Konzentrationen in den Kompartimenten beidseits der Mikrodialyse-Membran. Hierdurch resultieren jedoch sehr kleine Probenvolumina, die zusätzlich einer potentiellen Verdunstung während langer Sammelerperioden ausgesetzt sind. Für die Flussrate von 0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$ ergibt sich eine Wiederfindungsrate von nahezu 100%. Eine sehr geringe zeitliche Auflösung der Messwerte wird als Nachteil dieses Verfahrens angesehen.
5. „Internal Reference“-Methode: Für diese Methode werden radioaktive Marker eines Stoffes, der sich in allen Gewebskompartimenten gleichmäßig verteilt, dem Perfusat zugesetzt. Die Menge des Markers, die das Perfusat in das Gewebe hinein verlässt, und diejenige Menge nicht radioaktiven Markers, die aus dem Gewebe in das Perfusat übertritt, gleichen sich zunehmend an.

Anhand einer präzise durchgeführten Äquilibration betragen die intraindividuellen Variationskoeffizienten abhängig vom entsprechend zugeführten Analyt ca. 15%. In eigenen durchgeführten In-vitro-Experimenten zur Recovery-Rate der Mikrodialyse-Membranen ergab sich für unsere Studien in Übereinstimmung mit der aktuell verfügbaren Literatur eine optimale und praktikable Flussrate für die Mikrodialyse-Pumpen von 0,5, bzw. 1 $\mu\text{l}/\text{min}$, abhängig von dem für die entsprechenden laborchemischen Analysen notwendigen Probenvolumen [5, 6].

Aufbau der Mikrodialysesonden

Mikrodialysesonden wurden nach der o.g. Erstbeschreibung insbesondere seitens der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. U. Ungerstedt, dem Pionier auf dem Gebiet der Mikrodialyse vom Karolinska Institut/Stockholm, entwickelt. Die derzeit kommerziell erhältlichen Sonden bestehen entweder aus Polycarbonat, Cuprophan oder Polyamid mit unterschiedlichen Porengrößen. In diesem Zusammenhang sind unterschiedliche Katheter in Europa und Amerika für den Gebrauch am Menschen mit verschiedenen Indikationsspektren zugelassen worden. Eine Übersicht hierzu gibt Abbildung 2. Einige Arbeitsgruppen um Tenhunen oder Korth haben eigene Konstruktionen von Mikrodialyse-Membranen für ihre experimentellen Untersuchungen erstellt. Neben der Bauart einer konzentrischen, Y-förmigen Sonde nach Westerink und Mitarbeitern [24, 25] haben diese Arbeitsgruppen auch transversale Sonden verwendet, bei denen die Membran in einer Linie zwischen dem zu- und abführenden Schenkel konstruiert ist [26-28].

Parameter der gestörten Zellfunktion

Während des perioperativen und intensivstationären Monitorings scheint es von vorrangigem Interesse, potentielle Schäden oder schädliche Einflüsse auf die zellulären Funktionen unterschiedlicher Gewebe frühestmöglich zu erkennen und zu therapieren. Im Gegensatz zur Bestimmung der Blutparameter, die globale Veränderungen des gesamten Organismus anzeigen, ermöglicht das Verfahren der Mikrodialyse einen direkten Einblick in die Zellhomöostase des betreffenden Gewebes. Aus geschädigten Zellen werden Stoffwechselprodukte bzw. bestimmte organspezifische intrazelluläre Marker (z.B. Troponin T des Myokards) in das Interstitium und sekundär in die Blutbahn abgegeben [29-31]. Hierbei ist zu erwähnen, dass in Hinblick auf die Messung von Blutkonzentrationen die diagnostische Wertigkeit eines Markers natürlich mit seiner Organspezifität steigt. Dem zeitlichen Verlauf der Ausschwemmung derartiger Marker eines Gewebeschadens kommt hierbei besondere Bewandnis zu, da ein später Gipfel der Blutkonzentration eine frühzeitige Diagnose erschwert, ein frühzeitiger und kurzfristiger Peak diagnostisch jedoch verpasst werden könnte. Die langfristige Präsenz eines diagnostischen Indikators im Blut ermöglicht zwar noch die Diagnose zu einem späten Zeitpunkt, erschwert jedoch die zeitliche Auflösung über Beginn und potentielle Progredienz eines pathologischen Geschehens. In der derzeit verfügbaren Literatur sind verschiedene Marker des Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsels beschrieben worden, denen eine Indikatorfunktion einer gestörten Zellhomöostase zugeschrieben wird:

Glukose: Der interstitielle Glukose-Gehalt unterliegt mehreren Variablen und ist vorrangig von der Blutkonzentration, der Zufuhr über den kapillären Blutfluss und der Aufnahme in die Zelle abhängig. Experimentelle und klinische Beobachtungen zeigen, dass eine erniedrigte Glukosekonzentration oft mit einem erniedrigten Gewebs-Sauerstoffpartialdruck einhergeht [32-34].

Laktat/Pyruvat-Quotient: Dieser Quotient ist ein hinlänglich beschriebener Marker des anaeroben Stoffwechsels basierend auf einer Ischämie oder/und Hypoxie. Während einer Ischämie (inadäquate Blutversorgung auf makro- oder mikrozirkulatorischer Ebene) besteht eine Minderversorgung der Zelle mit Sauerstoff und Glukose mit überproportionaler Steigerung der intrazellulären Glukoseaufnahme für die Produktion energiereicher Phosphate (ATP). Aus dem anfallenden Pyruvat wird zunehmend Laktat generiert, um die für die anaerobe Glykolyse notwendigen Mengen an NAD^+ zu produzieren. Konsekutiv ergibt sich ein erhöhter Laktat/Pyruvat-Quotient [4, 5] (Abb. 3).

Glycerol: Der Gehalt an interstitiellem Glycerol wird als Parameter der Lipolyse durch z.B. sympathoadrenerge Stimulation interpretiert. Durch Störung der üblichen Energieversorgung der Zelle kommt es zu einem Einstrom von Calcium nach intrazellulär, wodurch die intrazellulären Phospholipasen aktiviert werden. Diese Enzyme spalten in aktiviertem Zustand die Phospholipidmoleküle aus der Phospholipid-Doppelmembran der Zelle und setzen freie Fettsäuren und Glycerol frei [5, 7, 35]. Dieses initial im neurochirurgischen Sektor beobachtete Phänomen, mit der Annahme einer direkten Korrelation der interstitiellen Glycerol-Konzentrationen mit dem entstandenen Zellschaden, zeigte sich auch in unseren tierexperimentellen und klinischen Studien.

Glutamat: Glutamat ist seit Beginn des Einsatzes der Mikrodialyse im neurochirurgischen Sektor ein wichtiger Indikator einer Ischämie/Hypoxie neuronalen Gewebes. Durch den Calcium-Einstrom unter kritischen Mangelzuständen im Gehirn wird die Freisetzung des Glutamates induziert. Neuere Untersuchungen unterstreichen jedoch auch den möglichen Kausalzusammenhang zwischen dem interstitiellen Glutamat in bradytrophen Geweben (Sehnen) und chronischen Schmerzsyndromen [36, 37].

Messmethoden der Gewebsoxygenierung

Extrem komplexe biochemische und pathophysiologische Zusammenhänge von Krankheitsbildern intensivstationärer Patienten sind für Genese der Organdysfunktion – und des Versagens - verantwortlich. Eine gemeinsame Endstrecke des Versagens vitaler Organe wird u.a. in einer Gewebshypoxie auf dem Boden einer gestörten (Makro- und) Mikrozirkulation gesehen, somit auf zellulärer Ebene. Die inadäquate Versorgung eines Gewebes mit Sauerstoff oder die Malutilisation trägt zur Genese der Organdysfunktion bei und sollte daher durch verlässliche Indikatoren der Gewebshypoxie detektiert werden. Die bisherigen in der klinischen Routine genutzten Parameter der globalen Hämodynamik und Oxygenierung sind mehrfach als nur unzuverlässige Maßstäbe für die Qualität der Gewebsoxygenierung diskutiert worden [4]. Die Parameter der *gemischtenvenösen Sättigung* (SvO_2) aus dem Pulmonalarterienkatheter dienen als Maß der globalen Gewebsoxygenierung, lassen jedoch keine Rückschlüsse auf eine adäquate regionale Sauerstoffversorgung potentiell gefährdeter Organe zu [4]. Die Änderungen in der SvO_2 können ohne zusätzliche Informationen nicht den Beginn einer Gewebshypoxie identifizieren.

Die Konzentrationen des *Blut-Laktates* eines Individuums steigen, sofern die O_2 -Versorgung eine kritische Grenze unterschreitet. Obwohl ein Wert über 2mmol/l als Indikator für eine Gewebshypoxie angesehen wird, sind doch zahlreiche weitere Faktoren für eine Hyperlaktatämie ohne zugrunde liegenden Sauerstoffmangel beschrieben worden [4, 33].

Die *Infrarot-Spektroskopie* ist eine nicht-invasive, optische Methode, die die Konzentrationen an oxygeniertem und nicht-oxygeniertem Hämoglobin im Gewebe misst, die Angabe von Absolutwerten für interindividuelle Vergleiche ist jedoch nicht möglich.

Die *Phosphoreszenz-Quenching-Technik* basiert auf der O_2 -abhängigen Abnahme der Phosphoreszenz im Gewebe nach der Gleichung von Stern-Volmer. Nach ca. 1h post injectionem diffundiert das Porphyrin in das Interstitium und lässt Rückschlüsse auf die Oxygenierung im Gewebe zu.

Polarographische Sauerstoff-Sensoren (Platin, Gold-Elektroden) sind die am häufigsten verwendeten Geräte zur Bestimmung der Gewebsoxygenierung. Über eine für Sauerstoff permeable Teflon-Membran mit entsprechender angelegter Spannungsdifferenz kann der Sauerstoffpartialdruck abgeleitet werden.

Da die Heterogenität der Gewebssperfusion und der O_2 -Versorgung nach Ansicht einiger Autoren physiologischerweise auf dem Boden eines unterschiedlichen Stoffwechselbedarfes resultiert, erscheint es sinnvoll, direkt diese metabolische Aktivität aus der Konstellation verschiedener Stoffwechselprodukte oder dem Gehalt an energiereichen Phosphaten (ATP) im Gewebe zu objektivieren.

Einsatzbereiche der Mikrodialyse

Initial wurde die Mikrodialyse für wissenschaftliche neurologische und neurochirurgische Zwecke zur Bestimmung der Konzentrationen von Neurotransmittern entwickelt, nachfolgend jedoch sehr rasch an die Bedürfnisse weitergehender wissenschaftlicher Fragestellungen adaptiert. Die erste in diesem Zusammenhang publizierte Studie der humanmedizinischen Applikation der Mikrodialyse stammte 1989 aus dem Sektor der Diabetologie mit subkutaner Messung der interstitiellen Glukosekonzentrationen [38]. Seither sind zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Habilitationsschrift in 7993 Publikationen Sachverhalte aus nahezu allen Sektoren der Medizin, Pharmakologie, Physiologie und Biochemie versucht worden, anhand der Mikrodialyse zu beleuchten. Aus Sicht der Praktikabilität sind keinerlei besondere Fertigkeiten für die Anlage eines Mikrodialyse-Katheters notwendig. Diese Anlage im subkutanen und kutanen Gewebe kann

durch jeden in der Anlage einer venösen Verweilkanüle erfahrenen Arzt erfolgen und birgt für den Patienten keine nennenswerten Unannehmlichkeiten. In unseren Studien hat keiner der teilnehmenden Patienten bzw. Probanden sich über unangenehme Sensationen während der Katheteranlage, sofern im Wachzustand erfolgt, beklagt. Die in das Gewebe eingebrachten Mikrodialysesonden können je nach Fragestellung über mehrere Stunden bis zu mehreren Wochen in situ belassen werden, ohne wesentliche Komplikationen zu bergen. Des Weiteren sind durch die Entwicklung flexibler Membranen Untersuchungen an Personen während körperlicher Bewegung ermöglicht worden, die insbesondere im sportmedizinischen Sektor durch Anlage im bewegten Muskel wichtige und neue Erkenntnisse nach sich zogen [39-41].

Insbesondere durch die rasch voranschreitende Entwicklung immer präziserer und für die Nutzung am Menschen zugelassener Mikrodialyseutensilien, die seit einigen Jahren kommerziell erhältlich sind. Die wohl ausgiebigsten Erfahrungen existieren bislang auf dem Sektor der Neurochirurgie mit der intrazerebralen Applikation der Mikrodialysesonden zur diagnostischen Überwachung von Patienten mit intrazerebralen Ischämien, Traumata und vasogenen Komplikationen oder zur Bestimmung der Konzentrationen verschiedener Neurotransmitter [35]. Anhand dieses Verfahrens wurden in zahlreichen Studien auf dem Gebiet der Diabetologie Untersuchungen zum Glukosestoffwechsel durchgeführt, die u.a. Erkenntnisse über die Insulinresistenz des peripheren Fettgewebes als ätiologischem Faktor in der Genese des Diabetes mellitus erbrachten [38, 42-44]. Mittlerweile existiert ein portables Mikrodialysesystem für die kontinuierliche Eigen-Glukosemessung der Patienten ohne den Nachteil einer wiederholten Traumatisierung durch Kanülenstiche [45]. Im neonatologischen intensivstationären Bereich haben insbesondere die Untersuchungen von Baumeister et al. die Anwendung dieses Überwachungsverfahrens in der kontinuierlichen Glukosemessung vorangetrieben [46].

Pharmakokinetische Untersuchungen per Mikrodialyse erbrachten zunehmend die Erkenntnis, dass die Messung von Plasmakonzentrationen eines Pharmakons deutlich von denen des Gewebes divergiert und somit die Intervalle für die Reputationsdosen modifiziert werden müssen [47-50]. Insbesondere bezüglich der Pharmakokinetik von Antibiotika im intensivmedizinischen Kontext nach Herzoperationen sind längere Halbwertszeiten in den Geweben als im Blut beschrieben worden [51]. In weiteren Untersuchungen wurden die Gewebkonzentrationen von Piperacillin im Zustand einer Sepsis im subkutanen Gewebe als subinhibitorisch nachgewiesen, während die Plasmakonzentrationen hingegen normwertig waren [52, 53]. Hierdurch ließen sich einerseits therapeutische Misserfolge, insbesondere jedoch eine zunehmende Resistenzentwicklung von Keimen im intensiv-

medizinischen Bereich erklären. In der Onkologie bedient man sich des Verfahrens der Mikrodialyse, um die Penetration von Chemotherapeutika in soliden Tumoren zu objektivieren. Es liegen Hinweise vor, dass die Konzentration des Pharmakons im Tumorgewebe mit dem therapeutischen Erfolg korreliert [54]. Ein Sektor besonderen wissenschaftlichen Interesses in der Dermatologie und Allergologie ist der Einsatz der Mikrodialyse zur Bestimmung der Histamin-Liberation auf unterschiedliche Stimuli. Eine an der Universität Tübingen gegründete Arbeitsgruppe widmet sich vorrangig der wissenschaftlichen und klinischen Aufarbeitung dieses Themenkomplexes. Im Bereich der plastischen Chirurgie wird dem Verfahren zur Detektion von Ischämien freier mikrovaskulärer Gewebetransplantate inzwischen ein hoher Stellenwert beigemessen [34, 55].

Kennergren et al. insertierten Mikrodialysesonden tierexperimentell und in klinischen Untersuchungen in die ischämischen Anteile des Myokards, um in der postoperativen Phase nach Revaskularisationen anhand der Konzentrationsbestimmung von Troponin T und Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) potentielle myokardiale Schäden durch Ischämie und Reperfusion zu objektivieren [56-59]. Erhöhte Konzentrationen dieser Marker korrelierten mit elektrokardiographischen Veränderungen und waren zeitlich früher detektierbar. Auch Habicht und Mitarbeiter beschrieben die Durchführbarkeit der myokardialen Mikrodialyse exemplarisch an einem kleinen Patientenkollektiv während herzchirurgischer Eingriffe [60].

2. Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Aussagekraft des Verfahrens der Mikrodialyse als zusätzliches diagnostisches Instrument in Kombination mit den bislang im perioperativen und intensivmedizinischen Kontext etablierten Überwachungsmethoden zu beurteilen.

I. Themenkomplex Sepsis/Endotoxinämie/systemische Inflammation

In tierexperimentellen Studien wurde die Reaktion verschiedener Gewebe auf eine Endotoxinämie untersucht und die Konstellation der zu messenden Stoffwechselprodukte während einer systemischen Inflammation mit den hämodynamischen Parametern und Blutkonzentrationen korreliert (I.1.). Ferner sollte der Effekt einer Endotoxin-Impfung (I.2.) und einer Vorbehandlung mit Monophosphoryl-Lipid A (MPL, I.3.) auf den Zellstoffwechsel und die „metabolische Antwort“ eines Organismus auf eine Endotoxinämie objektiviert werden. Des Weiteren soll die diagnostische Aussagekraft gegenüber einem erweiterten invasiven Monitoring beleuchtet werden.

II. Themenkomplex Hypoxie

Tierexperimentell sollten die Stoffwechselverhältnisse während einer hypoxischen Hypoxie und die Auswirkungen unterschiedlicher Reoxygenierungsmaßnahmen (21% vs. 100% Sauerstoff) auf die Beseitigung einer anaeroben Stoffwechsellaage nach definierter Hypoxie objektiviert werden (II.1., II.2.).

III. Themenkomplex Abdominalchirurgie

In einer Studie aus dem Gebiet der Abdominalchirurgie sollte untersucht werden, ob sich anhand der intraperitonealen Messung der Stoffwechselkonzentrationen des Aszites per Mikrodialyse kritische Zustände des Gastrointestinaltraktes reflektieren lassen (III.1.). In einer weiteren klinischen Beobachtung sollten potentielle Auswirkungen einer Laparatomie auf den Zellstoffwechsel des subkutanen Kompartimentes von Patienten in Allgemeinanästhesie untersucht werden (III.2.).

IV. Themenkomplex Hypoglykämie und zellulärer Stress

Diese Studie an gesunden freiwilligen Probanden untersuchte die Auswirkungen einer iatrogenen hyperinsulinämen Hypoglykämie auf den zellulären Stoffwechsel des subkutanen Gewebes. Hierbei galt insbesondere den Veränderungen des Laktat/Pyruvat-Quotienten als Hypoxieparameter und der interstitiellen Glycerol-Konzentrationen als Parameter der sympathoadrenergen Stimulation besondere Aufmerksamkeit.