

Integrative Bewertung von Mikrozirkulationsstörungen bei Post-Covid 19 mittels Hyperspektralbildgebung und kardiopulmonaler Leistungsdiagnostik

Autoren

Lea Schlierkamp-Voosen¹, Barlo Hillen^{1,2}, Vincent Weber¹, Aleksandar Tomaskovic¹, David Tobias Ochmann¹, Severin Zentgraf¹, Daniel Andrés López³, Elmo W.I. Neuberger¹, Perikles Simon¹, Eva-Verena Griemert⁴

Affiliation

¹Institut für Sportwissenschaft, Abteilung für Sportmedizin, Prävention und Rehabilitation, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

²Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

³Institut für Informatik, Forschungsgruppe Computational Geometry, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

⁴Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

Kontakt: lschlier@students.uni-mainz.de

Kurzfassung

Bei Patienten mit Post-Covid-19 Syndrom (PCC) zeigen sich Hinweise auf relevante Mikrozirkulationsstörungen, die mittels Hyperspektralbildgebung objektivierbar sind. In der Studie unterschieden sich PCC-Betroffene bereits in Ruhe statistisch signifikant von Kontrollpersonen hinsichtlich der Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) und des Nahinfrarot-Perfusions-Index (NPI), insbesondere an den Handflächen (StO₂: $p=0,017$; NPI: $p=0,042$). Unter Belastung zeigten sich deutliche gruppenspezifische Veränderungen, vor allem bei den Pre-Post-Differenzen von StO₂ und NPI an den Unterarmen (StO₂: $p=0,004$; NPI: $p=0,007$). Zudem korrelierten diese mikrovaskulären Anpassungsreaktionen positiv mit der kardiorespiratorischen Fitness (VO₂peak (StO₂: $\rho=0,575$, $p=0,012$; NPI: $\rho=0,633$, $p=0,005$)), VO₂@VT1 (StO₂: $\rho=0,707$, $p=0,001$; NPI: $\rho=0,497$, $p=0,036$) und VO₂@VT1/VO₂predicted (StO₂: $\rho=0,546$, $p=0,019$), was auf einen Zusammenhang zwischen belastungsinduzierter Mikrozirkulationsveränderung und körperlicher Leistungsfähigkeit hindeutet. Die Ergebnisse bestätigen das Potenzial der Hyperspektralbildgebung in Kombination mit der Spiroergometrie als diagnostisches Instrument zur Detektion und Quantifizierung von Mikrozirkulationsstörungen bei PCC.

1 Hintergrund/Einleitung

Das Post-Covid-19 Syndrom (PCC) beschreibt Beschwerden, die länger als 12 Wochen nach akuter SARS-CoV-2-Infektion persistieren. Die Symptomatik ist vielfältig und umfasst ein breites Spektrum physischer, psychischer und kognitiver Beeinträchtigungen. Besonders häufig sind Fatigue, Dyspnoe, Muskel- und Gelenkschmerzen, post-traumatische Belastungsstörungen, Angst- und Schlafstörungen, Depressionen sowie kognitive Dysfunktionen [1]. Als zentrale Ursache werden unter anderem Störungen der Mikrozirkulation, einschließlich endothelialer Dysfunktion, Kapillarverlust und der Bildung von Mikrothromben beschrieben. Dies führt zu einer verminderten Gewebee-oxygenierung. Dringender Bedarf besteht an objektiven diagnostischen Verfahren zur Erfassung jener pathophysiologischen Mechanismen [2,3,4]. Ziel dieser Arbeit ist die explorative Untersuchung der Hyperspektralbildgebung im Rahmen der Spiroergometrie zur Quantifizierung von Veränderungen der Mikrozirkulation bei PCC.

2 Methoden

Es wurden 18 PCC-Patienten untersucht und mit gematchten Kontrollpersonen verglichen. Zur Gewinnung der Hyperspektralbilder nutzten wir das TIVITA Tissue Kamera-System (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Germany), wie in Abbildung 1 dargestellt. Das Prinzip der hyperspektralen Bildgebung beruht auf den spezifischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin sowie von Wasser bezüglich Absorption und Reflexion von Licht. Die TIVITA-Kamera verwendet hierbei Wellenlängen zwischen 500 und 1000 Nanometern zur nichtinvasiven Erfassung der vier Parameter StO₂ (Gewebesauerstoffsättigung [%]), NPI (Nahinfrarot-Perfusions-Index [Arbitrary Units]), THI (Gewebehämoglobin-Index [Arbitrary Units]) und TWI (Gewebewasser-Index [ArbitraryUnits]), welche die lokale Sauerstoffversorgung des Gewebes abbilden. Die visuelle Aufbereitung der Daten sowie die quantitative Auswertung über manuell definierte,

kreisrunde Regions of Interest (ROI) erfolgte mittels der kameraeigenen Software TIVITA Tissue Suite, welche farbkodierte Bilder der gemessenen Parameter generiert (siehe Abbildungen 2 und 3). Die Aufnahmen wurden an beiden Handflächen und Unterarmen der Probanden jeweils vor und nach einer standardisierten Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer mit Atemgasanalyse durchgeführt. Im Rahmen dieser Spiroergometrie wurden unter anderem die Parameter VO_{2peak} [ml/min/kg], $VO_{2@VT1}$ [ml/min/kg], $VO_{2@VT1}/VO_{2predicted}$ [%], $VO_{2peak}/VO_{2predicted}$ [%] und Peak Power Output [W/kg] erhoben, welche der objektiven Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Probanden dienen. Zur Validierung des Verfahrens der Hyperspektralbildgebung wurde zudem bei 26 PCC-Betroffenen eine kapilläre Blutgasanalyse (BGA) vor und nach der Belastung durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics durchgeführt. Zur Prüfung der Voraussetzungen für parametrische Testverfahren wurde zunächst die Verteilung der Daten mithilfe des Shapiro–Wilk-Tests bewertet. Abhängig von der Verteilungsform und der Art der Stichprobe kamen unterschiedliche Testverfahren zum Einsatz. Bei normalverteilten Daten wurden für Mittelwertvergleiche innerhalb der Gruppen (PCC-Patienten bzw. Kontrollprobanden) mit gepaarten t-Tests und Gruppenvergleiche mit unabhängigen t-Tests durchgeführt. Für nicht-normalverteilte Daten wurden entsprechende nichtparametrische Verfahren angewendet, der Wilcoxon-Signed-Rank-Test für abhängige Stichproben sowie der Mann–Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben. Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen hyperspektralen Parametern, leistungsphysiologischen Variablen sowie Parametern der Blutgasanalyse wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (ρ) berechnet. Die Stärke der Korrelationen wurde gemäß etablierten Klassifikationen interpretiert, wobei Werte von 0,00–0,10 als vernachlässigbar, 0,10–0,39 als schwach, 0,40–0,69 als moderat, 0,70–0,89 als stark und 0,90–1,00 als sehr stark interpretiert wurden [5]. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde für alle Analysen als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

Die Messungen vor der Belastung zeigten bei den PCC-Betroffenen für den Parameter StO_2 der Handfläche einen Mittelwert (MW) von 58,9% ($\pm 7,6\%$) und des Unterarms von 44,9% ($\pm 4,0\%$). Der Parameter NPI wies an denselben Messpunkten MW von 55,5 ($\pm 6,0$) und 44,3 ($\pm 5,1$) auf. Die MW des THI betragen 39,8 ($\pm 8,3$) und 24,7 ($\pm 7,0$), während TWI MW von 61,3 ($\pm 2,2$) und 45,3 ($\pm 1,8$) zeigte. In der Kontrollgruppe lagen die MW des StO_2 vor Belastung an der Handfläche bei 65,8% ($\pm 9,1\%$) und am Unterarm bei 45,2% ($\pm 2,7\%$). Die NPI-MW betragen 59,6 ($\pm 5,7$) und 44,4 ($\pm 2,7$). Der Parameter THI wies MW von 41,8 ($\pm 6,6$) und 22,2 ($\pm 6,6$) auf, während die MW des TWI an denselben Messpunkten 62,2 ($\pm 2,2$) und 47,6 ($\pm 2,2$) betragen. Die MW der Messparameter für

Hand und Unterarm beider Gruppen im Ruhezustand sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Parameter	PCC-Betroffene	Kontrollprobanden	p-Wert
StO_2	58,9% ($\pm 7,6\%$)	65,8% ($\pm 9,1\%$)	0,017
NPI	55,5 ($\pm 6,0$)	59,6 ($\pm 5,7$)	0,042
THI	39,8 ($\pm 8,3$)	41,8 ($\pm 6,6$)	0,436
TWI	61,3 ($\pm 2,2$)	62,2 ($\pm 2,2$)	0,243

Tabelle 1 TIVITA-Parameter Pre-Werte (Handfläche links)

Parameter	PCC-Betroffene	Kontrollprobanden	p-Wert
StO_2	44,9% ($\pm 4,0\%$)	45,2% ($\pm 2,7\%$)	0,584
NPI	44,3 ($\pm 5,1$)	44,4 ($\pm 2,7$)	0,839
THI	24,7 ($\pm 7,0$)	22,2 ($\pm 6,6$)	0,267
TWI	45,3 ($\pm 1,8$)	47,6 ($\pm 2,2$)	0,002

Tabelle 2 TIVITA-Parameter Pre-Werte (Unterarm links)

Im Vergleich der Werte vor und nach Belastung zeigte sich bei den PCC-Betroffenen an der Handfläche eine signifikante Zunahme der Parameter StO_2 ($p < 0,001$) und NPI ($p = 0,010$) (siehe Tabelle 3). Ebenso ließen sich für die zwei Parameter auch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten vor und nach Belastung feststellen, an der Handfläche (StO_2 : $p = 0,049$; NPI: $p = 0,043$) sowie am Unterarm (StO_2 : $p < 0,001$; NPI: $p = 0,024$), wie in den Tabellen 4 und 6 dargestellt.

Parameter	Pre	Post	p-Wert
StO_2	58,9% ($\pm 7,6\%$)	64,6% ($\pm 6,7\%$)	<0,001
NPI	55,5 ($\pm 6,0$)	58,4 ($\pm 4,6$)	0,010
THI	39,8 ($\pm 8,3$)	38,4 ($\pm 7,7$)	0,435
TWI	61,3 ($\pm 2,2$)	61,3 ($\pm 2,4$)	0,927

Tabelle 3 TIVITA-Parameter Pre-Post-Vergleich: PCC-Betroffene (Handfläche links)

Parameter	Pre	Post	p-Wert
StO_2	66,2% ($\pm 9,8\%$)	71,6% ($\pm 4,7\%$)	0,049
NPI	59,9 ($\pm 5,9$)	63,9 ($\pm 4,1$)	0,043
THI	39,9 ($\pm 5,7$)	40,5 ($\pm 6,5$)	0,660
TWI	62,6 ($\pm 2,0$)	62,2 ($\pm 2,1$)	0,270

Tabelle 4 TIVITA-Parameter Pre-Post-Vergleich: Kontrollprobanden (Handfläche rechts)

Parameter	Pre	Post	p-Wert
StO_2	44,9% ($\pm 4,0\%$)	45,5% ($\pm 7,0\%$)	0,417
NPI	44,3 ($\pm 5,1$)	44,5 ($\pm 5,7$)	0,693
THI	24,7 ($\pm 7,0$)	23,6 ($\pm 8,3$)	0,311
TWI	45,3 ($\pm 1,8$)	45,1 ($\pm 2,3$)	0,432

Tabelle 5 TIVITA-Parameter Pre-Post-Vergleich: PCC-Betroffene (Unterarm links)

Parameter	Pre	Post	p-Wert
StO_2	45,2% ($\pm 2,7\%$)	50,9% ($\pm 4,8\%$)	<0,001
NPI	44,4 ($\pm 2,7$)	46,4 ($\pm 3,4$)	0,024
THI	22,2 ($\pm 6,6$)	21,0 ($\pm 7,2$)	0,480
TWI	47,6 ($\pm 2,2$)	47,6 ($\pm 2,3$)	1,000

Tabelle 6 TIVITA-Parameter Pre-Post-Vergleich: Kontrollprobanden (Unterarm links)

Im Vergleich der beiden Gruppen waren für StO_2 und NPI im Ruhezustand signifikante Divergenzen an den Handflächen zu beobachten (StO_2 : $p = 0,017$; NPI: $p = 0,042$) (siehe Tabelle 1). Zudem ergaben sich für die Pre-Post-Differenzen dieser Parameter an den Unterarmen hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (StO_2 : $p = 0,001$; NPI: $p = 0,032$), wie in Tabelle 8 ersichtlich.

Parameter	PCC-Betroffene	Kontrollprobanden	p-Wert
StO ₂	5,76% (± 6,01%)	3,85% (± 10,72%)	0,308
NPI	2,87 (± 4,18)	2,24 (± 6,40)	0,542
THI	-1,43 (± 5,41)	0,17 (± 6,84)	0,444
TWI	-0,03 (± 1,69)	-0,19 (± 1,52)	0,784

Tabelle 7 TIVITA-Parameter Pre-Post-Differenzen (Handfläche links)

Parameter	PCC-Betroffene	Kontrollprobanden	p-Wert
StO ₂	0,67% (± 3,38%)	5,80% (± 4,95%)	0,001
NPI	0,30 (± 2,14)	2,17 (± 2,83)	0,032
THI	-1,30 (± 4,45)	-1,70 (± 6,96)	0,836
TWI	-0,17 (± 1,12)	-0,22 (± 1,71)	0,909

Tabelle 8 TIVITA-Parameter Pre-Post-Differenzen (Unterarm links)

Im Rahmen der Spiroergometrie zeigten sich bei den PCC-Betroffenen für die Parameter VO₂@VT1 (MW = 8,6 ml/min/kg (± 2,1); Cut-Off < 11 ml/min/kg) und VO₂@VT1/VO₂predicted (MW = 38,0 % (± 8,9); Cut-Off < 45%) Werte deutlich unter den Normbereichen. Es stellte sich ein moderater positiver signifikanter Zusammenhang zwischen den Pre-Werten von StO₂ und NPI an der Handfläche und dem Parameter VO₂@VT1/VO₂predicted heraus (StO₂: $\rho=0,559$, $p=0,016$; NPI: $\rho=0,670$, $p=0,002$). Darüber hinaus korrelierten die Pre-Post-Differenzen beider Parameter am Unterarm deutlich mit VO₂peak (StO₂: $\rho=0,575$, $p=0,012$; NPI: $\rho=0,633$, $p=0,005$) sowie mit VO₂@VT1 (StO₂: $\rho=0,707$, $p=0,001$; NPI: $\rho=0,497$, $p=0,036$). Der Zusammenhang zwischen der Differenz von StO₂ und VO₂@VT1 wird in Abbildung 4 dargestellt. Für VO₂@VT1/VO₂predicted ließ sich ebenfalls ein positiver signifikanter Zusammenhang mit den Differenzen von StO₂ am Unterarm beobachten ($\rho=0,546$, $p=0,019$).

Die MW der Blutgasanalyse-Parameter pH, pO₂, pCO₂ und sO₂ lagen in den Normbereichen. Lediglich der Laktatwert wies nach Belastung eine deutliche Erhöhung (MW = 4,12 mmol/l (± 2,45); Normbereich: 0,6-1,7 mmol/l) auf. Zwischen den Ruhewerten der BGA-Parameter und den spirometrischen Leistungsparametern bestanden keine signifikanten Zusammenhänge. Es zeigte sich jedoch ein moderater positiver signifikanter Zusammenhang zwischen den Pre-Post-Differenzen von pO₂ und sO₂ und dem Parameter VO₂@VT1/VO₂predicted (pO₂: $\rho=0,445$, $p=0,026$; sO₂: $\rho=0,540$, $p=0,005$). Zudem korrelierten VO₂peak und VO₂peak/VO₂predicted positiv mit der Pre-Post-Differenz des Laktatwerts (VO₂peak: $\rho=0,596$, $p=0,001$; VO₂peak/VO₂predicted: $\rho=0,649$, $p=<0,001$) sowie negativ mit der Differenz des pH-Werts (VO₂peak: $\rho=-0,524$, $p=0,006$; VO₂peak/VO₂predicted: $\rho=-0,409$, $p=0,038$).

4 Schlussfolgerung/Diskussion

Die Hyperspektralbildgebung erweist sich als vielversprechendes Verfahren zur objektiven Erfassung mikrovasculärer Veränderungen bei PCC-Betroffenen. Als besonders aussagekräftige Parameter konnten StO₂ und NPI identifiziert werden, insbesondere aufgrund der Robustheit

gegenüber Positions- und Seitenunterschieden und der deutlichen belastungsinduzierten Veränderung. Die signifikanten Gruppenunterschiede zwischen PCC-Betroffenen und Kontrollpersonen sowie die positiven Korrelationen der belastungsinduzierten Veränderungen von StO₂ und NPI mit den spirometrischen Leistungsparametern deuten zudem auf einen Zusammenhang zwischen mikrovasculärer Anpassung und körperlicher Leistungsfähigkeit hin. Die ergänzend durchgeführte kapilläre Blutgasanalyse bestätigt diese Befunde, indem sie belastungsabhängige Veränderungen von pO₂, sO₂, Laktat und pH zeigt, die mit zentralen Leistungsparametern signifikant korrelieren. Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass die Hyperspektralbildgebung in Kombination mit der Spiroergometrie ein wertvolles diagnostisches Instrument zur objektiven Charakterisierung des PCC und einhergehender Mikrozirkulationsstörungen darstellen kann.

5 Abbildungen



Abbildung 1 TIVITA Tissue Hyperspektralkamera

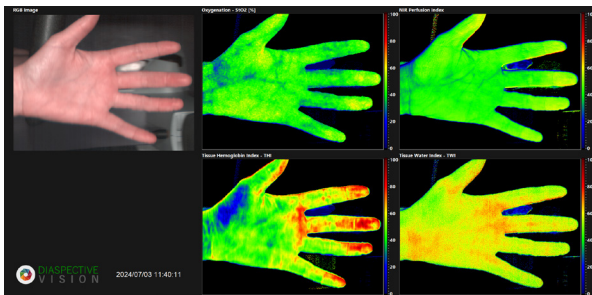


Abbildung 2 Visuelle Aufbereitung der Daten mittels TIVITA Tissue Suite-Software



Abbildung 3 Quantitative Auswertung der Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) mit drei ROIs

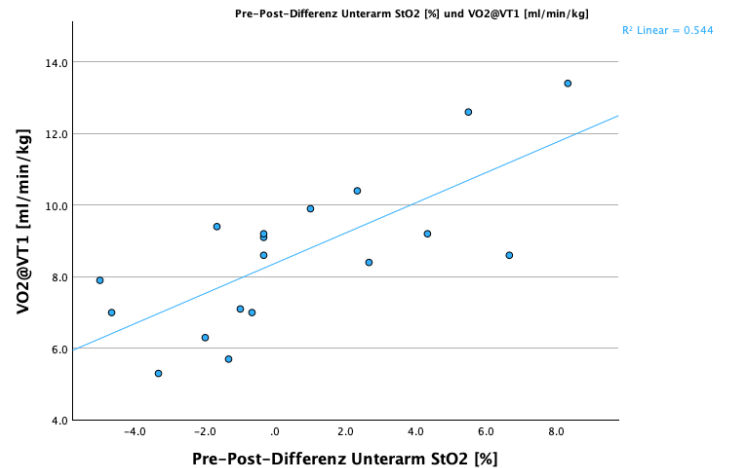


Abbildung 4 Scatter Plot: Pre-Post-Differenz von StO₂ [%] und VO₂@VT1 [ml/min/kg]

6 Literatur

- [1] Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(3):328-35.
- [2] Koutsiaris AG. A blood supply pathophysiological microcirculatory mechanism for Long COVID. *Life (Basel).* 2024;14(9).
- [3] Schäfer H, Teschler M, Mooren FC, Schmitz B. Altered tissue oxygenation in patients with post COVID-19 syndrome. *Microvasc Res.* 2023;148:104551.
- [4] Kuchler T, Günthner R, Ribeiro A, Hausinger R, Streese L, Wöhl A, et al. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation. *Angiogenesis.* 2023;26(4):547-63.
- [5] Schober P, Boer C, Schwartke LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1763-1768