

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K. Meßmer  
jetziger komm. Vorstand: Prof. Dr. A. Baethmann

**Extreme normovolämische Anämie: Effekte der  
Beatmung mit reinem Sauerstoff auf die  
myokardiale Funktion und die  
Gewebeoxygenierung**

**Eine tierexperimentelle Untersuchung am narkotisierten  
Hausschwein**

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

vorgelegt von Jens Meier  
aus Marktredwitz

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. K. Meßmer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Pohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schad

Prof. Dr. R. M. Huber

Mitbetreuung durch

promovierte Mitarbeiter: PD Dr. O. Habler

Dr. Franz Meisner

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

Tag der mündl. Prüfung: 29. April 2004

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Risiken der Fremdbluttransfusion.....	1
1.2	Maßnahmen zur Reduktion perioperativer Fremdbluttransfusionen.....	2
1.3	Perioperative Anämie als fremdblutsparende Maßnahme.....	3
1.4	Kompensationsmechanismen der normovolämischen Anämie.....	5
1.5	Grenzen der normovolämischen Anämie.....	7
1.6	Klinische Transfusionskriterien.....	9
1.6.1	Nachteile der Hb-orientierten Transfusionstrigger.....	9
1.7	Konzept der "hyperoxischen Hämodilution" .....	10
2	Formulierung von Fragestellung und Hypothesen.....	13
2.1	Hypothesen.....	13
3	Versuchsprotokoll.....	15
4	Methoden.....	17
4.1	Präparation.....	17
4.1.1	Versuchstiere.....	17
4.1.2	Anästhesie und Beatmung.....	17
4.1.3	Chirurgische Präparation.....	19
4.1.3.1	Katheterimplantation.....	19
4.1.3.2	Kardiale Präparation.....	19
4.1.3.3	Laparatomie.....	21
4.1.4	Laborchemische Untersuchungen.....	21
4.1.5	Messung des intravasalen Blutvolumens .....	22
4.1.6	Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes (tpO <sub>2</sub> ).....	23
4.1.6.1	Eichung der MDO-Elektroden.....	25

4.1.6.2	Präparation des Musculus rectus abdominis.....	25
4.1.6.3	Präparation der Mucosa des Ileums.....	26
4.1.6.4	tpO <sub>2</sub> - Messung.....	26
4.1.7	Messung der regionalen Organperfusion.....	27
4.1.7.1	Injektion der Mikrosphären.....	27
4.1.7.2	Referenzproben.....	27
4.1.7.3	Probengewinnung.....	28
4.1.8	Registrierung des EKGs, Messung des Sauerstoffverbrauches.....	29
4.2	Zielgrößen.....	29
4.2.1	Sauerstofftransport.....	30
4.2.2	Gewebeoxygenierung.....	32
4.2.2.1	Bestimmung des tpO <sub>2</sub> .....	32
4.2.3	Myokardiale Funktion und Perfusion.....	32
4.3	Statistische Datenverarbeitung.....	35
4.3.1	Allgemeine Auswertung.....	35
4.3.2	Gewebe-Sauerstoffpartialdruck (tpO <sub>2</sub> ).....	36
4.4	Methodische Probleme.....	37
5	Ergebnisse.....	38
5.1	EKG – Analyse, Blutvolumen.....	38
5.2	Ergebnisse (I).....	40
5.2.1	Sauerstofftransport.....	40
5.3	Gewebeoxygenierung.....	46
5.3.1	Myokardiale Perfusion und Funktion.....	50
5.3.2	Anteil des im Plasma physikalisch gelösten Sauerstoffs an der Gewebeoxygenierung.....	56
5.4	Ergebnisse (II).....	57

5.4.1	Myokardiale Funktion.....	57
5.4.2	Sauerstofftransport.....	58
5.4.3	Gewebeoxygenierung.....	59
6	Diskussion.....	62
6.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	62
6.2	Diskussion der Methoden.....	64
6.2.1	Diskussion des Versuchsprotokolls.....	64
6.2.2	Diskussion des Modells.....	65
6.2.3	Anästhesie.....	66
6.2.4	Wahl des Diluens.....	67
6.3	Diskussion der Meßmethoden.....	67
6.3.1	Messung des Blutvolumens.....	67
6.3.2	Sauerstofftransport.....	68
6.3.3	Gewebeoxygenierung.....	69
6.3.3.1	Globale Parameter der Gewebeoxygenierung.....	69
6.3.3.2	Lokale Gewebeoxygenierung.....	70
6.3.4	Regionaler Organblutfluß.....	72
6.3.5	Myokardiale interstitielle Mikrodialyse.....	74
6.4	Diskussion der Ergebnisse (I).....	75
6.4.1	EKG-Veränderungen.....	76
6.4.1.1	Bedeutung des EKG als Indikator für den kritischen Hämatokrit.....	76
6.4.1.2	Durch Hyperoxie verursachte EKG-Veränderungen.....	78
6.4.2	Effekte der hyperoxischen Beatmung auf Hämodynamik und Sauerstofftransport.....	80
6.4.2.1	Reduktion eines möglicherweise erhöhten Sympathikotonus durch Hyperoxie....	82
6.4.2.2	Anpassung an einen erhöhten Sauerstoffgehalt.....	83

6.4.2.3	Hyperoxisch bedingte arterioläre Konstriktion.....	85
6.4.3	Diskussion der Effekte auf die Gewebeoxygenierung.....	90
6.4.4	Diskussion der Effekte auf die myokardiale Perfusion und Funktion.....	95
6.5	Diskussion der Ergebnisse (II).....	97
6.6	Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis.....	99
7	Zusammenfassung.....	102
8	Literaturverzeichnis.....	104
9	Lebenslauf.....	115

# 1 Einleitung

Mitte der achtziger Jahre wurde bekannt, daß der Erreger der erworbenen Immunschwäche-Krankheit AIDS (=“acquired immunodeficiency syndrome“) auch durch die Transfusion von Fremdblutprodukten übertragen werden kann [116]. Zwar wurde schon seit längerem darüber berichtet, daß die Transfusion von homologem Blut mit erheblichen Risiken verbunden ist, aber die potentielle Gefährdung von Patienten durch die Übertragung von HI-Viren im Rahmen von Bluttransfusionen führte zu einem noch restriktiverem Umgang mit Blut und Blutprodukten [37].

## 1.1 Risiken der Fremdbluttransfusion

An erster Stelle der transfusionsassoziierten Risiken stehen mit einer Häufigkeit von 1:2500 bakterielle Infektionen, vor allem mit Yersinien und Pseudomonaden [146]. Eine unerkannte, symptomlose Bakteriämie des Spenders kann nach Vermehrung der Erreger während der Lagerung der Konserve zu einem sepsisähnlichen Krankheitsbild beim Empfänger führen.

Andere Transfusionsrisiken, wie z.B. die akute (1:600 000) und die verzögerte Hämolysereaktion (1:6000), allergische Reaktionen (1:500 000) oder der akute Lungenschaden (1:500 000) treten zwar wesentlich seltener auf, dürfen aber in keinem Fall vernachlässigt werden [29, 71].

Akute hämolytische Transfusionsreaktionen als Ausdruck einer Immunreaktion nach der Transfusion von AB0 inkompatiblem Blut sind selten geworden, da die Testung der Blutkonserven auf Inkompatibilität mit dem Empfängerblut heute vor jeder Transfusion mehrfach durchgeführt wird. Dennoch läßt sich auch weiterhin das Risiko eines Irrtums in Form von Verwechslungen, Schreibfehlern o.ä. nicht vollständig vermeiden [115].

Wird einem Patienten Blut transfundiert, in dem noch Spenderleukozyten enthalten sind, so können diese Leukozyten die Immunreaktion des Empfängers beeinträchtigen. Dies konnte vor

allem bei immunsupprimierten Patienten beobachtet werden, bei denen nach Fremdblutgabe ein erhöhtes postoperatives Wundinfektionsrisiko, und eine erhöhte Tumorrezidivrate nachweisbar war [10]. Der Stellenwert dieser transfusionsassoziierten Immunmodulation wird derzeit zwar noch diskutiert, in Deutschland ist jedoch seit Oktober 2001 die ausschließliche Transfusion von leukozytendepletiertem Blut bereits Pflicht.

Mit abnehmender Spenderbereitschaft in der Bevölkerung verringerte sich die Anzahl der zur Verfügung stehenden Fremdblutkonserven in den letzten Jahren kontinuierlich. Gleichzeitig stieg die Zahl ausgedehnter chirurgischer Eingriffe insbesondere bei alten Patienten und damit der potenzielle Bedarf an Fremdblutkonserven [154]. Aufgrund der demographischen Entwicklung in den Industrienationen wird der so resultierende Mangel an Blutkonserven noch weiter zunehmen [148].

Bereits heute erhalten in den Vereinigten Staaten von Amerika die Patienten mit einem Lebensalter von über 65 Jahren etwa die Hälfte der 16 Millionen insgesamt transfundierten allogenen Blutkonserven. Zusätzlich wird sich die Anzahl der über 65-jährigen nach neuesten Schätzungen bis zum Jahr 2030 wenigstens verdoppeln. Aus diesem Grund rechnet die amerikanische Gesundheitsbehörde für das Jahr 2030 mit einer Fehlzahl von 4 Millionen allogenen Blutkonserven [148].

Aus Gründen der Patientensicherheit und der mangelnden Verfügbarkeit von Blutkonserven ist es daher notwendig, nach Strategien zur Vermeidung von Fremdbluttransfusion zu suchen.

## 1.2 Maßnahmen zur Reduktion perioperativer Fremdbluttransfusionen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die derzeit klinisch angewandten fremdblutsparenden Maßnahmen. Zum einen kann *präoperativ* autologes Blut gewonnen werden (präoperative Eigenblutspende, akute normovolämische Hämodilution), welches dann intraoperativ zur

Transfusion zur Verfügung steht [8, 30, 92, 98]. Zum anderen kann das Ausmaß des intraoperativen Blutverlustes durch die Wahl des Anästhesieverfahrens, durch schonende Operationstechnik, kontrollierte Hypotension [82] oder die Applikation fibrinolysehemmender Substanzen [53] gesenkt werden.

### ***Fremdblutsparende Maßnahmen***

---

---

#### ***Präoperativ***

- 1. Eigenblutspende*
- 2. Akute normovolämische Hämodilution (ANH)*
- 3. Akute hypervolämische Hämodilution (AHH)*

#### ***Intraoperativ***

- 1. Anästhesieverfahren:                      Regionalverfahren vs. Vollnarkose  
  Kontrollierte Hypotension*
- 2. Schonende Operationstechniken*
- 3. Maschinelle Autotransfusion (MAT)*
- 4. iv Antifibrinolytika (Aprotinin, Tranexamsäure, ε-Aminokapronsäure)*

---

---

*Tabelle 1: Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin, modifiziert nach [46]*

Zusätzlich ist es möglich, die in Wund- und Drainageblut enthaltenen Erythrozyten zu sammeln und nach entsprechender Reinigung zu retransfundieren (maschinelle Autotransfusion) [2, 6, 7, 23, 143].

## **1.3 Perioperative Anämie als fremdblutsparende Maßnahme**

Kommt es intraoperativ zu einem Blutverlust, so wird dieser nicht sofort durch die Transfusion von Blut, sondern zunächst durch die Infusion von kristalloiden oder kolloiden Lösungen kompensiert. Ziel ist die Aufrechterhaltung eines konstanten intravasalen Volumens (Normovolämie). Folge ist eine Hämodilution, also eine Abnahme der zirkulierenden Erythrozytenmasse, und damit eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration (Verdünnungsanämie) [103, 105].

Das Bewußtsein für die Problematik der Hämodilution entstand bei Therapieversuchen des

hämorrhagischen Schocks, da hier die Substitution des intravasalen Volumendefizits ebenfalls zu einer Verdünnung sämtlicher verbleibender Blutbestandteile führt. Im Jahre 1884 entzog der Schweizer Physiologe Kronecker opiat-sedierten Mischlingshunden 50-60 % ihres Blutvolumens, und ersetzte es durch 0,6 % und 0,9 % Kochsalzlösung [78]. Trotz der so induzierten Verdünnungsanämie (Hb=5g/dl) überlebten alle Tiere die Versuche, und die Hb-Konzentration erreichte nach 15 Tagen wieder ihren Ausgangswert. Aus seinen Versuchen folgte Kronecker, daß für das Überleben der Tiere nicht die Normalisierung der Hb-Konzentration, sondern die Normalisierung des intravasalen Volumens entscheidend war.

Nach der Einführung des Kolloids Dextran gelang es Mitte der 50er Jahre verschiedenen Arbeitsgruppen Hunde bis auf Hämatokritwerte von 9% (Hb 3g/dl) ohne Beeinträchtigung von Gewebeoxygenierung und Organperfusion zu hämodiluierten [162].

Dieses Wissen, daß bei aufrechterhaltener Normovolämie auch sehr niedrige Hb-Werte gefahrlos toleriert werden können, und das zunehmende Bewußtsein für die potentielle Gefährdung von Patienten durch Fremdbluttransfusionen führte im Laufe der Zeit dazu, daß perioperativ immer niedrigere Hb-Konzentrationen ohne die sofortige Transfusion von Blut und Blutprodukten akzeptiert wurden [79, 80, 108, 151].

Die anfänglich mit Skepsis betrachtete „permissive intraoperative Anämie“ wurde im Laufe der Zeit aber auch als Vorteil verstanden [30, 155]. Im Falle eines intraoperativen Blutverlustes verliert ein hämodiluiertes Patient aufgrund der niedrigen Hb-Konzentration verhältnismäßig weniger Erythrozyten, als ein Patient mit normaler Hb-Konzentration (Tabelle 2).

<b>Hkt</b>	45 %	21 %	9 %
<b>Hb</b>	15 g/dl	7 g/dl	3 g/dl
<b>Blutverlust [ml]</b>	500 ml	500 ml	500 ml
<b>Hb-verlust [g]</b>	<b>75 g</b>	<b>35 g</b>	<b>15 g</b>

*Tabelle 2: Konstanter Blutverlust von 500 ml: Abhängigkeit des absoluten Hämoglobinverlustes vom initialen Hämatokritwert*

## 1.4 Kompensationsmechanismen der normovolämischen Anämie

Die Verdünnung des zirkulierenden Blutes während eines intraoperativen Blutverlustes führt zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffgehaltes ( $CaO_2$ ). Der  $CaO_2$  setzt sich zusammen aus dem an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff, und dem physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff [43, 74, 165].

$$CaO_2 = \overbrace{\left( Hb \times SaO_2 \times 1,34 \frac{ml}{g} \right)}^{\text{an Hämoglobin gebunden}} + \overbrace{\left( paO_2 \times 0,0031 \frac{ml}{mmHg \times dl} \right)}^{\text{physikalisch gelöst}}$$

Gleichung 1

$CaO_2$ =arterieller Sauerstoffgehalt,  $Hb$ =Hämoglobinkonzentration in g/dl;  $SaO_2$ =arterielle Sauerstoffsättigung; 1,34=Hüfner'sche Zahl;  $paO_2$ =arterieller Sauerstoffpartialdruck; 0,0031 = Löslichkeitskonstante von Sauerstoff im Plasma

Unter physiologischen Bedingungen stellt der an Hämoglobin gebundene Sauerstoff den Hauptanteil des  $CaO_2$ . Während einer normovolämischen Hämodilution fällt die Hämoglobinkonzentration ab, und der relative Anteil des Plasmas am Blutvolumen nimmt zu [131]. Gleichzeitig steigt der unter Raumluftbedingungen relativ geringe Anteil des Sauerstoffgehaltes, der durch den physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff bereitgestellt wird.

Der Abfall des  $CaO_2$  während normovolämischer Hämodilution wird anfänglich nahezu ausschließlich durch einen Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) kompensiert [107]. Dieser Anstieg des HZV ist dabei zu Beginn stärker ausgeprägt als der Abfall des  $CaO_2$ . Als Folge hiervon steigt das Sauerstoffangebot an die Gewebe ( $DO_2$ ) bis zu einem Hb von 10 g/dl zunächst an, und fällt erst ab einem Hb von ca. 7-8 g/dl unter Ausgangswerte ab (Abbildung 1). Das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) ist definiert als das Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) und dem arteriellem Sauerstoffgehalt ( $CaO_2$ ).

$$DO_2 = HZV \times CaO_2$$

Gleichung 2

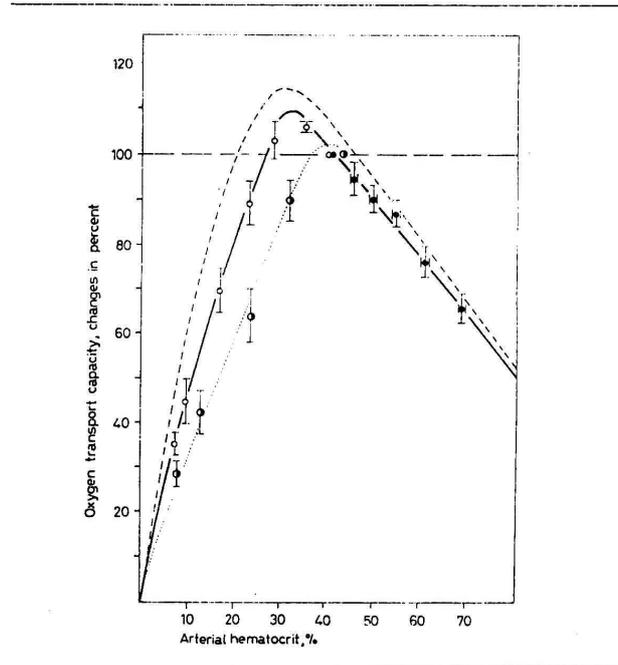


Abbildung 1: Das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) in Abhängigkeit vom Hämokrit (Hkt). Der Ausgangswert des Sauerstoffangebotes wurde auf 100% festgesetzt. Die gepunktete Linie entspricht dem theoretisch von Hint vorhergesagtem Verlauf [58]. (leerer Kreis= Werte für die Hämodilution mit Dextran 60, halbgefüllter Kreis= Werte für Hämodilution mit Gelatine, gefüllter Kreis= Werte für die Infusion von Erythrozytenkonzentraten) [107].

Die Steigerung des HZV während normovolämischer Hämodilution ist nicht Folge des fallenden  $CaO_2$ . Murray und Escobar konnten zeigen, daß das erhöhte HZV durch die fallende Blutviskosität während Hämodilution bedingt ist [111]. Mit dem Abfall der Viskosität steigt der arterioläre Blutfluß, und die gesteigerte Flußgeschwindigkeit führt zu einer Zunahme der durch das Blut bedingten Scherkräfte am Gefäßendothel [77, 102]. Man nimmt an, daß es hierbei zu einer vermehrten Stickstoffmonoxidbildung (NO) in den Endothelzellen kommt. Tatsächlich konnten Doss und Estafanous 1995 zeigen [24], daß der systemische Gefäßwiderstand (SVR) bei Hämodilution aufgrund einer NO mediierten Vasodilatation im arteriellen Stromgebiet abfällt. Mit zunehmender Reduktion der linksventrikulären Nachlast steigt das ventrikuläre Schlagvolumen an [12, 139].

Mit Abnahme des SVR nehmen der venöse Rückstrom zum Herzen und damit die rechtsventrikuläre Vorlast zu. Dies führt zu einer verbesserten diastolischen Füllung, und einem

Anstieg der ventrikulären Wandspannung. Hierdurch wird über den Frank-Starling Mechanismus das Schlagvolumen des Herzens gesteigert, ohne daß dafür eine nervale oder eine humorale Regulation notwendig wäre [42]. Die Herzfrequenz bleibt trotz fallendem  $CaO_2$  zunächst konstant [164].

## 1.5 Grenzen der normovolämischen Anämie

Der *Sauerstoffbedarf eines Organismus* wird in Narkose im wesentlichen durch die Körpertemperatur, die Narkosetiefe und den Grad der Muskelrelaxation bestimmt. Unter physiologischen Bedingungen übersteigt die  $DO_2$  den Sauerstoffbedarf um den Faktor 4 [158]. Der Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) entspricht in dieser Situation dem Sauerstoffbedarf des Körpers [33, 152].

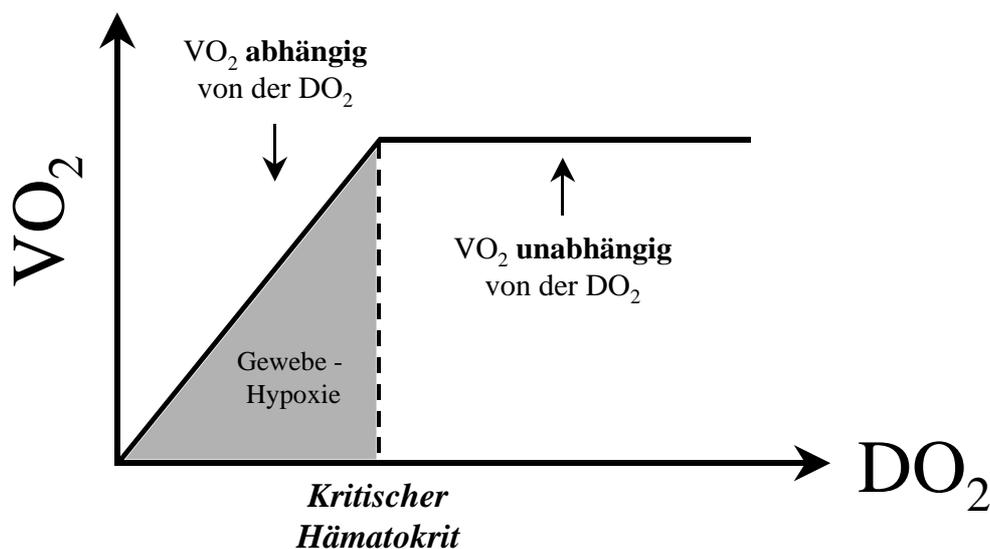


Abbildung 2: Beziehung zwischen Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) und Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) während normovolämischer Hämodilution. Trotz Abfall der  $DO_2$  bleibt die  $VO_2$  zunächst konstant, und von der  $DO_2$  unabhängig. Bei unterschreiten einer kritischen  $DO_2$  (Kritischer Hämatokrit) beginnt die  $VO_2$  zu fallen und wird von der  $DO_2$  abhängig. Die Folge ist Gewebehypoxie.

Nimmt während einer Hämodilution die  $DO_2$  ab, bleibt die  $VO_2$  zunächst konstant. Die  $DO_2$  übersteigt den  $O_2$ -Bedarf noch weiterhin und die Organgewebe verbrauchen lediglich den für

Struktur- und Funktionsstoffwechsel benötigten Sauerstoff (siehe Abbildung 2). Fällt die  $DO_2$  jedoch bei extremer Hämodilution unter den  $O_2$ -Bedarf ab, dann fällt auch die  $VO_2$ , da nun der angebotene Sauerstoff den  $O_2$ -Bedarf der Gewebe nicht mehr decken kann. Die Folge ist Gewebhypoxie. Die mit dem Abfall der  $VO_2$  vergesellschaftete  $DO_2$  wird als „kritische  $DO_2$ “, der zu diesem Zeitpunkt gemessene Hkt als „kritischer Hkt“ bezeichnet. Die Abnahme der  $VO_2$  kann somit als Signal für eine kritische Einschränkung der Gewebe  $O_2$ -Versorgung interpretiert werden, und stellt die Indikation zur Transfusion von Erythrozyten dar [19]. Die Messung der  $VO_2$  kann auf zwei verschiedene Arten durchgeführt werden:

1. Bestimmung über das Ficksche Prinzip durch Messung von HZV,  $CaO_2$  und  $CvO_2$

$$VO_2 = HZV \times (CaO_2 - CvO_2)$$

*Gleichung 3: Ficksches Prinzip;  $VO_2$ =Sauerstoffverbrauch, HZV=Herzeitvolumen,  $CaO_2$ =arterieller Sauerstoffgehalt,  $CvO_2$ =gemischt-venöser Sauerstoffgehalt*

2. Bestimmung des Atemminutenvolumens und der in- und expiratorischen Sauerstoffkonzentration durch paramagnetische Sensoren.

Für die Bestimmung der  $VO_2$  mit Hilfe des Fickschen Prinzips ist die Plazierung eines Rechtsherzkatheters (Pulmonalis-Katheter, Swan-Ganz-Katheter), für die Bestimmung der  $VO_2$  mit Hilfe der Messung von in- und expiratorischer Sauerstoffkonzentration ist ein metabolischer Monitor (z.B. Deltatrac II™) notwendig.

Da die Durchführung von chirurgischen Eingriffen mit zu erwartendem größerem Blutverlust weder die regelhafte Plazierung eines kontinuierlichen Rechtsherzkatheters, noch die apparativ aufwendige und kostenintensive Messung der  $VO_2$  rechtfertigt, werden im klinischen Routinebetrieb andere Parameter (ST-Streckenveränderungen im EKG, Hypotonie, Tachykardie) für die Bestimmung einer kritischen Einschränkung des Sauerstofftransportes verwendet [19, 60, 91].

## 1.6 Klinische Transfusionskriterien

In der klinischen Praxis wird in der Regel weit vor dem Auftreten physiologischer Transfusionstrigger, also dem Auftreten klinischer Anzeichen einer kritischen Einschränkung der  $DO_2$  (EKG-Veränderungen, Hypotonie, Tachykardie), mit der Transfusion von Erythrozyten begonnen. Eine Orientierungshilfe bieten hierbei die von verschiedenen Fachgesellschaften in regelmäßigen Zeitabständen empfohlenen Richtwerte für Hb-Konzentrationen, bei denen eine Transfusion nicht zu früh erfolgt, aber gleichzeitig ein Sicherheitsbereich für die Gewebeoxygenierung gewährleistet bleibt. Als Transfusionskriterium gilt bei herzgesunden Patienten eine Hb-Konzentration von 6-7g/dl und bei alten Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion (KHK, Herzinsuffizienz, chronische  $\beta$ -Blockade) ein Hb von 10 g/dl [1, 104, 145]. Eine kritische Einschränkung der Gewebesauerstoffversorgung ist in der Regel bei diesen Hb-Werten nicht zu erwarten. Allerdings entbinden diese Hb-orientierten Transfusionskriterien nicht vom Monitoring der sog. physiologischen Transfusionstrigger [127, 134].

### 1.6.1 Nachteile der Hb-orientierten Transfusionstrigger

Die Orientierung an der Hb-Konzentration als klinischem Transfusionstrigger birgt einen entscheidenden Nachteil: Kommt es während einer intraoperativen Hämodilution zur Unterschreitung der oben genannten Hb-Konzentrationen, ohne daß ein physiologischer Transfusionstrigger auftritt, wird zwangsläufig zu früh mit der Transfusion von Eigen-, bzw. Fremdblut begonnen. Fällt der Beginn der Transfusion noch dazu in die Phase einer anhaltenden Blutung, führt der teilweise Verlust der transfundierten Erythrozyten letztendlich zu einem höheren Transfusionsbedarf.

Wünschenswert wäre der Beginn Transfusion erst nach Abschluß der chirurgischen Blutstillung, um so möglichst wenig transfundierte Erythrozyten über die Blutungsquelle zu verlieren, und damit die Anzahl der benötigten Blutkonserven so gering wie möglich halten zu

können.

## 1.7 Konzept der "hyperoxischen Hämodilution"

Wird intraoperativ ein Transfusionstrigger (Hb-Konzentration, physiologischer Transfusionstrigger) erreicht, so wird in der Regel sofort mit der Transfusion von Erythrozyten begonnen, um den  $\text{CaO}_2$  und damit die  $\text{DO}_2$  anzuheben. Da sich aber der arterielle Sauerstoffgehalt des Blutes aus dem an Hämoglobin gebundenen und dem physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff zusammensetzt (Gleichung 1) kann die Sauerstofftransportkapazität des Blutes nicht nur durch die Transfusion von Erythrozyten, sondern auch durch die Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes gesteigert werden („Hyperoxämie“).

Ziel dieses Vorgehens ist die Erhöhung der absoluten Menge an physikalisch gelöstem Plasma-Sauerstoff, sowie die Steigerung des Beitrags von Plasma-Sauerstoff an  $\text{DO}_2$  und  $\text{VO}_2$ .

Von Habler et al. konnte bereits gezeigt werden, daß die Beatmung mit reinem Sauerstoff (sog. hyperoxische Beatmung,  $\text{FiO}_2$  1.0) bei hämodiluierten Hunden in Allgemeinanästhesie (Hb 7.0 g/dl) eine Vertiefung der Hämodilution auf Hb 3g/dl ohne Zeichen von Organdysfunktion und Gewebhypoxie erlaubt. Der Effekt der hyperoxischen Beatmung war rechnerisch mit dem Effekt der Transfusion von 350 ml eines Erythrozytenkonzentrates mit einem Hb von 20 g/dl gleichzusetzen. Dieses neue fremdblutsparende Verfahren wurde unter dem Begriff „hyperoxische Hämodilution“ in die Literatur eingeführt [41, 44].

Theoretisch könnte jede perioperativ auftretende Anämie bis zum individuellen kritischen Hämatokrit des Patienten ohne Intervention toleriert werden. Eine Transfusion von Blut bei einem Hb von 7 g/dl ohne Nachweis eines  $\text{VO}_2$ -Abfalls oder von Ischämiezeichen scheint aus physiologischen Überlegungen bei einem jungen, gesunden Patienten nicht gerechtfertigt. Tatsächlich wird der Gebrauch von physiologischen Transfusionstriggern in der Literatur propagiert

[1, 13, 59, 132].

Ein erweitertes Konzept könnte in Zukunft folgendermaßen aussehen:

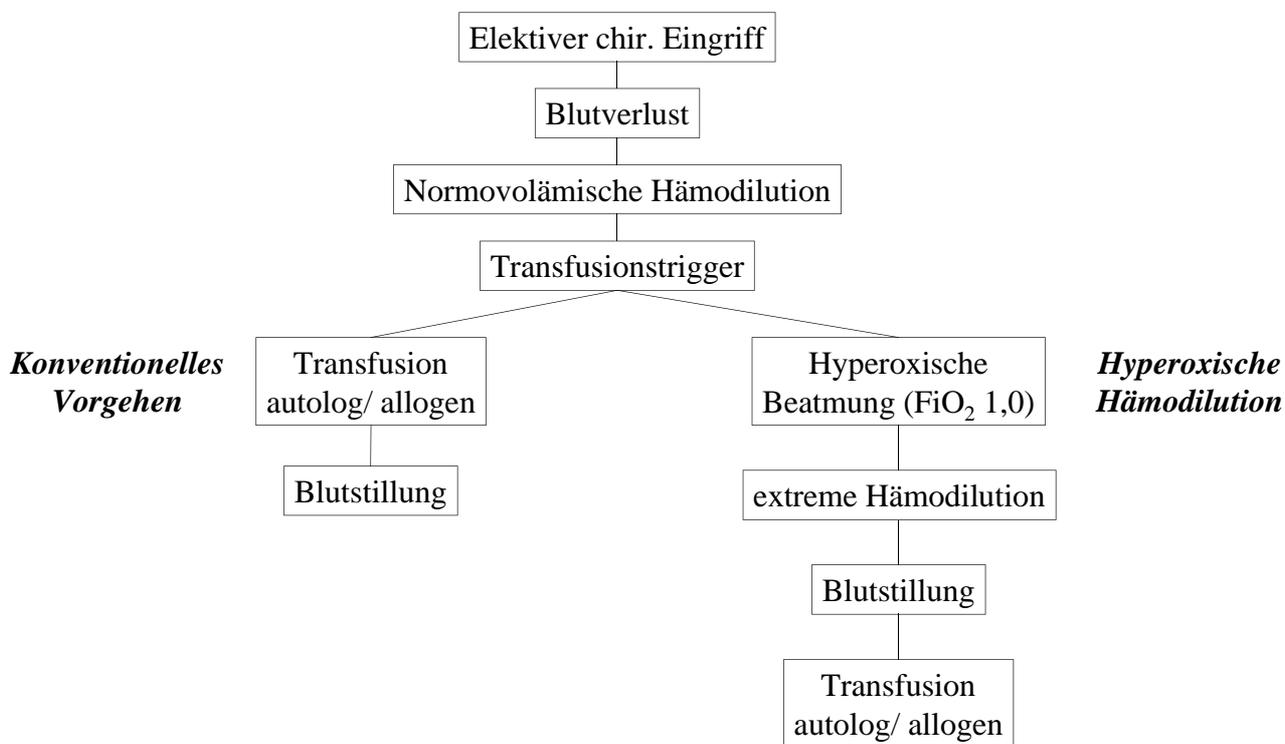


Abbildung 3: Im Gegensatz zum konventionellen Vorgehen, bei dem mit Erreichen eines Transfusionstriggers sofort Blut transfundiert wird, kann bei Einsatz der „hyperoxischen Hämodilution“ [41, 44] der Beginn der Transfusion im Bestfall auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der chirurgischen Blutstillung verschoben werden.

Mit Einsetzen einer intraoperativen Blutung wird das verlorene Bluvolumen durch kristalloide oder kolloidale Lösungen ersetzt [123, 124]. Während des Blutverlustes wird kontinuierlich auf das Auftreten von physiologischen Transfusionstriggern (z.B. EKG-Veränderungen, Abfall des arteriellen Mitteldruckes, Tachykardie) geachtet. Unabhängig von der Hb-Konzentration wird bei Auftreten eines physiologischen Transfusionstriggers zunächst die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>) auf 100 % erhöht. Hierdurch soll die Sauerstofftransportkapazität der verlorenen Erythrozyten kurzfristig ersetzt werden. In der Folge würde lediglich der Verlust an Bluvolumen durch die Infusion von Kolloiden und Kristalloiden ausgeglichen, der Patient würde also unter dem

Schutz der Hyperoxämie weiter hämodiluiert werden. Je niedriger der Hb wäre, desto weniger Erythrozyten würde der Patient pro Volumeneinheit Blutverlust verlieren. Ziel ist es, Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung bis zum Abschluß der chirurgischen Blutstillung ohne Transfusion aufrecht zu erhalten, und erst im Anschluß daran autologes Blut zu transfundieren. Unter Umständen kann so die Anzahl evtl. notwendiger zusätzlicher allogener Bluttransfusionen reduziert werden.

Ob es allerdings möglich ist bei Erreichen eines physiologischen Transfusionstriggers, also bei kritischer Einschränkung des Sauerstofftransportes ( $\text{VO}_2$ -Abfall), die myokardiale Funktion und die Gewebeoxygenierung durch hyperoxische Beatmung aufrecht zu erhalten, oder zu verbessern, ist nicht bekannt.

## 2 Formulierung von Fragestellung und Hypothesen

In einem tierexperimentellen Modell wurde das Szenario eines *kontrollierten, ausgedehnten Blutverlustes* während eines elektiven chirurgischen Eingriffes bei einem *herzgesunden Patienten* simuliert. Der Blutverlust wurde solange durch eine kolloidale Infusionslösung kompensiert, bis Veränderungen im EKG zu beobachten waren (krit. DO<sub>2</sub>, krit Hkt).

Von diesem Zeitpunkt an wurden die Tiere mit reinem Sauerstoff beatmet (hyperoxische Beatmung, FiO<sub>2</sub> 1,0), und der volumenkompensierte Blutverlust fortgesetzt.

Unsere Fragestellungen lauteten:

- *Kann eine am kritischen Hämatokrit aufgetretene myokardiale Ischämie durch hyperoxische Beatmung verringert, bzw. aufgehoben werden?*
- *Ist danach während Hyperoxämie eine Vertiefung der Hämodilution möglich?*

Als Kriterien für eine Myokardischämie wurden in Anlehnung an die Literatur EKG-Veränderungen in Form von ST-Streckensenkung von 0,1 mV in wenigstens einer Ableitung eines Fünfkanal – EKGs, bzw. Arrhythmien vom Typ Lown II oder höher gewählt [55, 81, 86]. Die Überwachung durch ST – Segmentanalyse und Rhythmusanalyse erfolgte entsprechend dem klinischen Standard [128].

## 2.1 Hypothesen

Unsere Hypothesen zu den obengenannten Fragestellungen lauteten:

- *Die am kritischen Hkt beobachteten myokardialen Ischämiezeichen sollten mit Beginn der Hyperoxämie reduziert, bzw. aufgehoben werden. Die resultierende Steigerung des arteriellen Sauerstoffgehaltes während Hyperoxämie sollte zu einer Verbesserung der myokardialen und globalen Gewebeoxygenierung führen.*
- *Die Beatmung mit reinem Sauerstoff sollte einen Sicherheitsbereich für die Gewebeoxygenierung schaffen, der eine Fortsetzung der Hämodilution unter KH<sub>1</sub> ermöglicht.*

### 3 Versuchsprotokoll

Zur Beantwortung der Fragen wurde das Modell des gesunden Hausschweines in Allgemeinanästhesie gewählt.

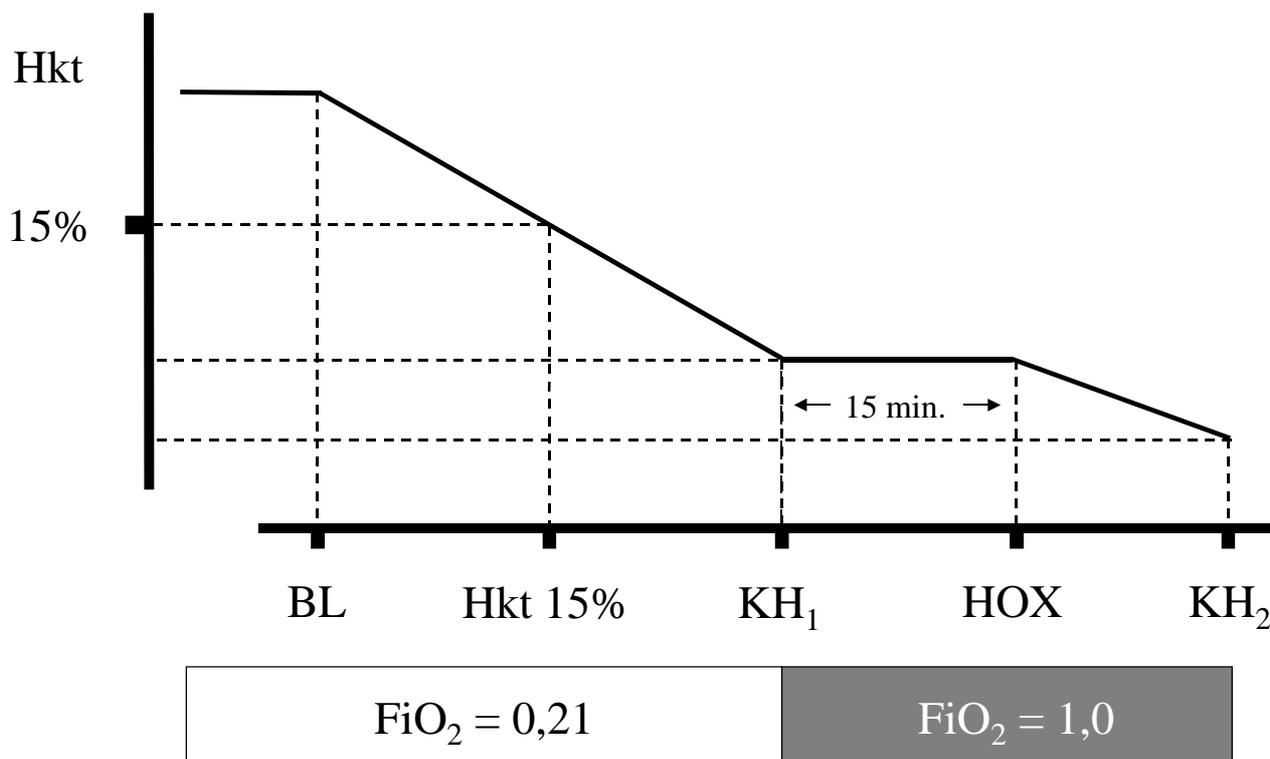


Abbildung 4: Das Versuchsprotokoll der Untersuchung, nach rechts sind die einzelnen Meßzeitpunkte aufgetragen, nach oben der Hämatokrit. BL = Baseline Messung, Hkt 15% = Zwischenmessung bei Hkt = 15%, KH<sub>1</sub> = erster kritischer Hämatokrit bei Normoxämie, HOX = Erhöhung der FiO<sub>2</sub> auf 100% (hyperoxische Ventilation), KH<sub>2</sub> = zweiter kritischer Hämatokrit bei Hyperoxämie

Nach chirurgischer Präparation und einer 30 minütigen Stabilisierungsphase wurden die Ausgangswerte sämtlicher untersuchter Parameter aufgezeichnet (Meßzeitpunkt: BL). Anschließend wurden alle Tiere unter Raumlufbeatmung (FiO<sub>2</sub> 0,21) unabhängig vom anfänglichen Hämatokrit auf einen Hämatokrit von 15% hämodiluiert. Dies erfolgte durch wiederholten Entzug von jeweils 50 ml Vollblut und simultanen Ersatz mit Hydroxyethylstärke (HAES 6%)<sup>1</sup> mit einer Geschwindigkeit von 1 ml kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>. Es folgte eine zweite Datenaufnahme (Meßzeitpunkt: Hkt 15%). Im Anschluß daran wurden die Tiere bis zum Auftreten von myokardialen Ischämiezeichen

<sup>1</sup> HAES 6%, MW 200 000 / Subst. 0,5, Fresenius, Bad Homburg

weiter mit HAES 6% hämodiluiert. Diese wurden durch die kontinuierliche ST-Streckenanalyse in den Ableitungen II und V<sub>5</sub> im 5-Kanal EKG identifiziert. Kriterien für eine neuaufgetretene Myokardischämie waren:

- (1.) ST-Streckensenkungen von mindestens 0.1 mV,
- (2.) ventrikuläre, oder supraventrikuläre Extrasystolen oder
- (3.) andersgeartete Arrhythmien.

Bei Auftreten entsprechender EKG-Veränderungen wurde die dritte Messung (Meßzeitpunkt: KH<sub>1</sub>, kritischer Hkt während Normoxämie) durchgeführt.

Anschließend an die Datenaufnahme wurde die inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 0,21 (normoxische Beatmung) auf 1,0 (hyperoxische Beatmung) erhöht. Nach 15 Minuten Äquilibrationszeit wurde die vierte Messung (Meßzeitpunkt HOX, hyperoxische Beatmung bei KH<sub>1</sub>) durchgeführt (Dauer der Messung ca. 15-20 min). Nach dieser Messung wurde die Hämodilution mit HAES 6% bis zum Auftreten von Anzeichen einer kardialen Dekompensation fortgesetzt (Meßzeitpunkt KH<sub>2</sub>, kritischer Hkt während Hyperoxämie).

Kriterium für eine kardiale Dekompensation und damit dem Abbruch der fortgesetzten Hämodilution war jeweils wenigstens einer der folgenden Punkte:

- (1.) Wiederauftreten der ursprünglichen, oder Verschlechterung der bestehenden EKG-Veränderungen
- (2.) Abfall des HZV um 10 % im Vergleich zum Meßzeitpunkt HOX, trotz fortgeführter Hämodilution
- (3.) Abfall des MAP unter 40 mmHg

Nach der letzten Datenaufnahme wurde das Tier durch die Injektion von KCl in den linken Ventrikel euthanasiert.

## 4 Methoden

### 4.1 Präparation

#### 4.1.1 Versuchstiere

Die Versuchsserie wurde an 18 Hausschweinen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichem Gewicht von  $20,2 \pm 1,3$  kg (Min.: 15,0 kg; Max.: 26,5kg) durchgeführt. Die Schweine wurden vom Lehr- und Versuchsgut der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bezogen, und mindestens drei Tage vor dem Versuch zur Akklimatisierung in den Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung gebracht. Zwölf Stunden vor dem Versuch wurden die Tiere zum letzten Mal gefüttert. Freier Zugang zu frischem Wasser bestand danach auch weiterhin.

Die zuständige Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern genehmigte die Versuche<sup>2</sup>. Bei der Haltung der Versuchstiere wurde das Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland in der aktuellen Fassung befolgt.

#### 4.1.2 Anästhesie und Beatmung

Sämtliche chirurgischen Präparationen, Katheter-Positionierungen und Messungen wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die Tiere zuerst mit 0,5 mg Atropin<sup>3</sup>, 1,0 mg/kg Körpergewicht (KG) Midazolam<sup>4</sup> und 10 mg/kg KG Ketamin<sup>5</sup> intramuskulär prämediziert. Anschließend wurde eine laterale Ohrvene mit einem 22G-Venenverweilkatheter<sup>6</sup> kanüliert.

---

<sup>2</sup> Aktenzeichen: 211-2531-3298

<sup>3</sup> Braun, Melsungen

<sup>4</sup> Hoffmann-La Roche, Grenzach, Whylen

<sup>5</sup> Ketavet, Parke-Davis, Berlin

<sup>6</sup> Insyte-W, Becton Dickinson, Heidelberg

Über diesen Katheter wurde die Narkose mit 0,025 mg/kg KG Fentanyl<sup>7</sup>, 1 mg/kg Methohexital<sup>8</sup> und 0,1 mg/kg KG Pancuronium<sup>9</sup> eingeleitet.

Die Tiere wurden daraufhin orotracheal mit einem Tubus von 6 mm Innendurchmesser intubiert<sup>10</sup> und für die Dauer des Protokolls volumenkontrolliert (Tidalvolumen 20 ml/kg, Atemfrequenz 12) mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 7 mmHg maschinell beatmet<sup>11</sup>. Die Einstellungen wurden in der Stabilisierungsphase so gewählt, daß sich eine arterielle Normokapnie einstellte. Anschließend wurden die Beatmungsparameter abgesehen von der FiO<sub>2</sub> nicht mehr verändert.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden 0,025 µg/(h×kg) Fentanyl<sup>12</sup>, 0,5 mg/(h×kg) Midazolam<sup>13</sup> und 0,25 mg/(h×kg) Pancuronium<sup>14</sup> kontinuierlich infundiert.

Zum Ausgleich der Perspiratio insensibilis wurden 15 ml/h×kg 0.9% NaCl Lösung mit KCl-Zusatz (40 mmol ad 1000 ml) infundiert.

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich in der A. pulmonalis gemessen und durch bedarfsadaptierten Einsatz einer Heizmatte konstant gehalten. Sämtliche verwendeten Infusionslösungen wurden auf 37 °C erwärmt.

---

7 Janssen, Neuss

8 Methohexital-Natrium, Lilly, Giessen

9 Curamed Pharma, Karlsruhe

10 Mallinckrodt Medical, Ireland

11 Bennett 7200, Hoyer, Bremen

12 Janssen, Neuss

13 Hoffmann-La Roche, Grenzach, Whylen

14 Curamed Pharma, Karlsruhe

### 4.1.3 Chirurgische Präparation

#### 4.1.3.1 Katheterimplantation

Nach chirurgischer Präparation von Venen und Arterien an Hals und Leiste wurden die folgenden Katheter plaziert:

1. Zentraler Venenkatheter<sup>15</sup> über die Vena jugularis externa in die Vena cava superior zur Applikation von Narkotika und Flüssigkeit
2. Swan-Ganz Katheter<sup>16</sup> über die rechte Vena jugularis externa über eine 8-French Schleuse<sup>17</sup> in die rechte Pulmonalarterie
3. Tip-Manometer<sup>18</sup> über eine 5-French Schleuse<sup>19</sup> über die rechte Arteria carotis communis in den linken Ventrikel
4. 7-French "pigtail"-Katheter<sup>20</sup> über eine 8-French Schleuse<sup>21</sup> über die rechte Arteria femoralis in die Aorta abdominalis für die Abnahme der arteriellen Blutreferenzen zur Messung des regionalen Blutflusses
5. Tip-Manometer<sup>22</sup> in der Aorta abdominalis über eine 5-French Schleuse<sup>23</sup> in die Arteria femoralis zur Messung des Blutdruckes

Die korrekte Positionierung der Katheter wurde mittels Röntgendurchleuchtung kontrolliert.

#### 4.1.3.2 Kardiale Präparation

Nach Positionierung sämtlicher Katheter erfolgte eine mediane Sternotomie. Zur

---

15 5 Fr., Arrow, Reading, PA, USA

16 Model 93A-43, Santa Anna, CA, USA

17 8 Fr., Arrow, Reading, PA, USA

18 PC 370, Millar Instruments, Houston, TX, USA

19 5 Fr., Arrow, Reading, PA, USA

20 Cordis, Miami, FL, USA

21 8 Fr., Arrow, Reading, PA, USA

22 PC 370, Millar Instruments, Houston, TX, USA

23 5 Fr., Arrow, Reading, PA, USA

kontinuierlichen Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) wurde eine Ultraschall-Flußmeßsonde<sup>24</sup> um die Aorta descendens positioniert. Der Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie wurde freigelegt und eine weitere Ultraschall-Flußmeßsonde<sup>25</sup> um die Koronararterie vor dem Abgang des ersten Seitenastes angebracht.

Das linke Herzohr wurde nach Anlage einer Tabaksbeutelnaht und Stichinzision mit einem 5-French Zentralvenenkatheter<sup>26</sup> kanüliert. Dieser Katheter diente zur Injektion von fluoreszierenden Mikrosphären zur Bestimmung des regionalen Organblutflusses.

Zur Bestimmung der myokardialen Kontraktilität wurden in das Myokard des linken, und des rechten Ventrikels jeweils ein piezokeramisches Meßwandler-Paar<sup>27</sup> implantiert.

Zur Bestimmung der interstitiellen myokardialen Laktatkonzentration wurde eine Mikrodialyse-sonde<sup>28</sup> im Bereich des Apex in das linksventrikuläre Myokard implantiert.

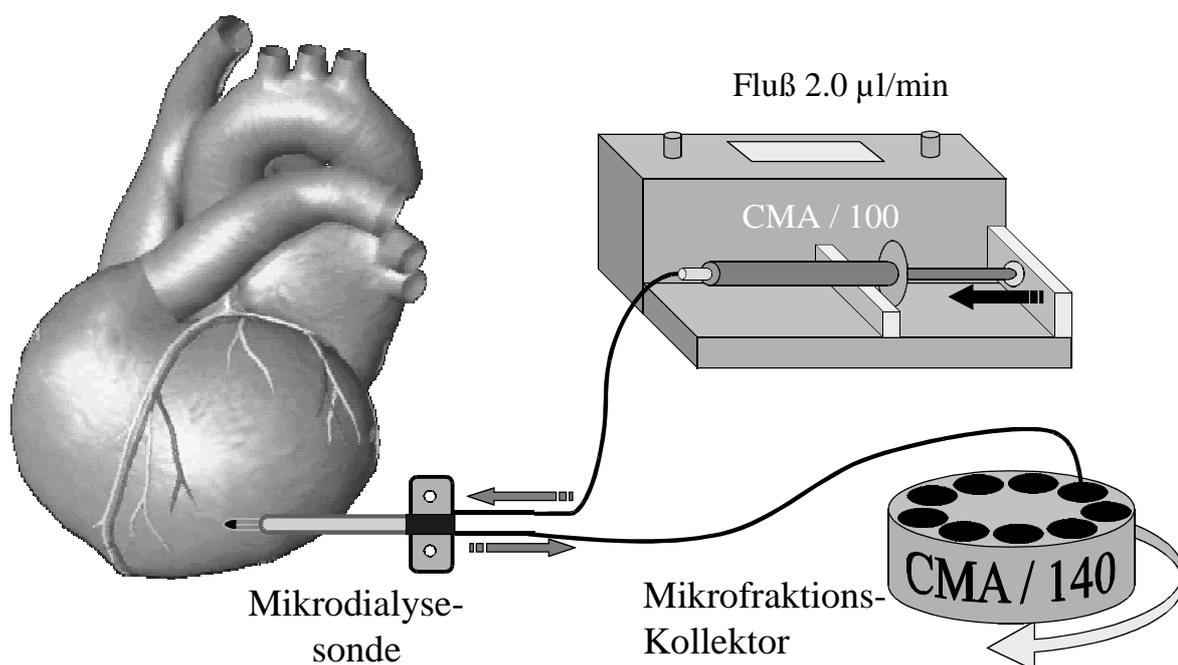


Abbildung 5: Die Lage der Mikrodialyse-sonde. Die Sonde wurde mit Hilfe zweier Nähte am Myokard fixiert.

24 16SB, Ø 16mm, Transsonics, Ithaca, NY, USA

25 2SB, Ø 2mm, Transsonic, Ithaca, NY, USA

26 Arrow, Reading, PA, USA

27 PZT-5a, Ceramics, Vernitron, Thornhill, Großbritannien

28 Axel Semrau GmbH

#### 4.1.3.3 Laparatomie

Das Abdomen wurde über einen 10 cm langen medianen Längsschnitt eröffnet. Zur Ableitung des Urins wurde die Blase inzidiert und ein Blasenkateter<sup>29</sup> eingeführt.

Jejunum und Ileum wurden vorsichtig ausgelagert. Die Pfortader wurde auf einer Länge von 2-3 cm freipräpariert, und eine dritte Ultraschall-Flußmeßsonde<sup>30</sup> zur kontinuierlichen Bestimmung des portalvenösen Flusses um die Vena portae angebracht. Im selben Bereich wurde ein 5-French Zentralvenenkatheter<sup>31</sup> nach Stichinzision und Tabaksbeutelnaht in die Pfortader eingebracht. Über diesen Katheter wurden die portalvenösen Referenzen entnommen.

#### 4.1.4 Laborchemische Untersuchungen

Zu allen fünf Meßzeitpunkten wurden arterielle, gemischtvenöse und portalvenöse Blutproben entnommen und sofort auf Eis gelagert. Die Bestimmung der Hb-Konzentration<sup>32</sup> sowie die Blutgasanalysen<sup>33</sup> erfolgten unmittelbar nach der Probenentnahme; zusätzlich wurde Serum abzentrifugiert und später die Laktatkonzentration photometrisch mit Hilfe eines enzymatischen Test<sup>34</sup> bestimmt. Die Bestimmung der Laktatwerte erfolgte zu jedem Zeitpunkt zweimal, angegeben wurde der Mittelwert dieser beiden Meßwerte.

Die durch die Mikrodialyse gewonnenen Proben wurden im 15-min Abstand gesammelt, eingefroren, und später mit Hilfe eines enzymatisch/photometrischen<sup>35</sup> Tests bestimmt.

Die Hämatokritwerte wurden durch Zentrifugation der arteriellen Blutproben ermittelt. Hierzu wurde Blut in Kapillaren für 3.5 Minuten bei 3500 Umdrehungen/min<sup>-1</sup> zentrifugiert<sup>36</sup>. Das

---

**29 16Ch, Bard Limited, West Sussex, England**

**30 14SB, Ø 14mm, Transsonics, Ithaca, NY, USA**

**31 5 Fr., Arrow, Reading, PA, USA**

**32 CO-Oximeter 682, Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA**

**33 Chiron Diagnostics 860, Fernwald**

**34 Test-Kombination Laktat, Boehringer, Mannheim**

**35 CMA 600, Axel Semrau, GmbH**

**36 Hettich Universal 2S, Hettich Tuttlingen Germany**

Verhältnis aus Erythrozytenvolumen und Gesamtvolumen wurde mit Hilfe einer Schublehre bestimmt.

#### 4.1.5 Messung des intravasalen Blutvolumens

Die Messung des Blutvolumens erfolgte mit Hilfe der Indozyaningrün – Verdünnungsmethode [14, 50, 54]. Indozyaningrün<sup>37</sup> (ICG) ist ein Plasmamarker, der nach intravenöser Injektion zu 95% an Albumin gebunden vorliegt und einer monoexponentiellen Kinetik folgend ausschließlich hepatisch eliminiert wird. Die Messung beruht auf der photometrischen Bestimmung des monoexponentiellen Konzentrationsabfalles von iv appliziertem ICG über einen Zeitraum von 8 min.

Vor Durchführung der Blutvolumenmessung wurde eine Eichgerade erstellt, anhand derer später gemessene Absorptionswerte in ICG-Konzentrationen umgerechnet werden konnten. Zu diesem Zweck wurden zwei 10ml Blutproben mit 5 bzw. 10 µl ICG (Konzentration der Stammlösung 1,25 bzw. 2,5 µg/ml) versetzt und die Absorptionen der resultierenden Vollblut/ICG Mischungen bei einer Wellenlänge von 800 nm bestimmt. Nach Injektion von 25 µg/kg KG ICG in die V. cava superior wurde über einen Zeitraum von 8 min alle 30 Sekunden Blut durch einen Katheter in der A. abdominalis entnommen, die Absorption in einer Durchflußküvette gemessen und das entnommene Blut zwischen den Messungen reinjiziert. Logarithmieren der Meßwerte ergab nach Umrechnung von Absorption in Konzentration einen linearen Abfall der Farbstoffkonzentration. Durch Extrapolation zurück bis zum Zeitpunkt der Injektion, wurde die theoretische Farbstoffkonzentration ( $C_0$ ) im Vollblut zu diesem Meßzeitpunkt ermittelt. Aus injizierter Konzentration des ICGs ( $C_{ICG}$ ) und der Konzentration zum Zeitpunkt 0 ( $C_{t=0}$ ) konnte das Blutvolumen BV nach folgender Formel ermittelt werden:

---

37 IC-Green®, MW 774,96, Akorn Inc., IL, USA

$$BV = \frac{C_{ICG}}{C_{t=0}}$$

Gleichung 4

Alle Berechnungen erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel<sup>38</sup>.

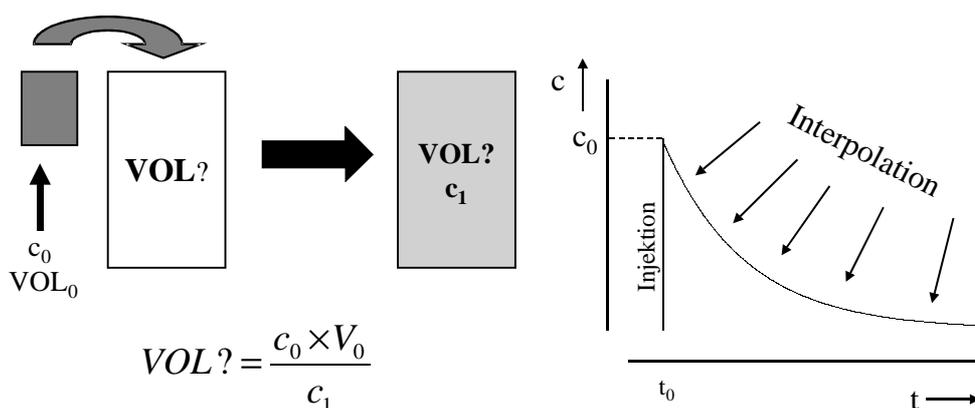


Abbildung 6: Das Prinzip der Blutvolumenmessung mit Hilfe der Indozyaninr n Verdünnung. ICG mit dem Volumen  $V_0$  und der Konzentration  $c_0$  wird in das zu messende Blutvolumen injiziert. Nach vollständiger Durchmischung wird die Konzentration des Farbstoffs  $c_1$  gemessen. Aus ihr lässt sich nach obiger Formel das Volumen  $VOL?$  berechnen. Um  $c_1$  zu erhalten muß der exponentielle Abbau des Farbstoffes durch die Leber berücksichtigt werden. Hierzu werden mehrere Messungen auf den Zeitpunkt  $t_0$  interpoliert.

Die Messung des Blutvolumens wurde an den Meßzeitpunkten BL, Hkt 15% und HOX durchgeführt. An den beiden anderen Meßzeitpunkten ( $KH_1$  und  $KH_2$ ) konnte nicht von stabilen Kreislaufverhältnissen ausgegangen werden, eine valide Messung des Blutvolumens war daher zu diesen Meßzeitpunkten nicht zu erwarten. Zusätzlich sollten eine zeitliche Verzögerung sowie eine weitere Kreislaufbelastung am kritischen Hämatokrit durch den Ablauf der Blutvolumenmessung vermieden werden. Aus diesen Gründen wurde auf eine Bestimmung des Blutvolumens zum Zeitpunkt der beiden kritischen Hämatokritwerte verzichtet.

#### 4.1.6 Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes ( $tpO_2$ )

Der Gewebesauerstoffpartialdruck ( $tpO_2$ ) wurde zu jedem Meßzeitpunkt gleichzeitig mit zwei

<sup>38</sup> Version 97, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA

achtkanaligen Mehrdraht – Oberflächen - Sonden<sup>39</sup> nach Kessler und Lübbers auf dem Musculus rectus abdominis und der Mucosa des Ileums gemessen.

Das Prinzip dieser Messung basiert auf einer Redoxreaktion. Bringt man eine Kathode und eine Anode in eine Elektrolytlösung ein, in welcher sich unter der Kathode Sauerstoffmoleküle befinden, so werden diese reduziert. Die dafür benötigten Elektronen fließen über die Kathode zu den Sauerstoffmolekülen. Dabei entsteht ein Strom  $I$ . Dieser Strom ist direkt proportional zu der Anzahl der reduzierten Sauerstoffmoleküle. Bringt man nun über der Kathode eine semipermeable Cuprophanmembran an, dann wird der gemessene Strom proportional zum Gewebesauerstoffpartialdruck.

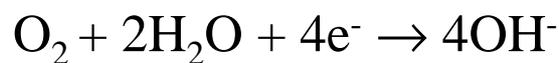
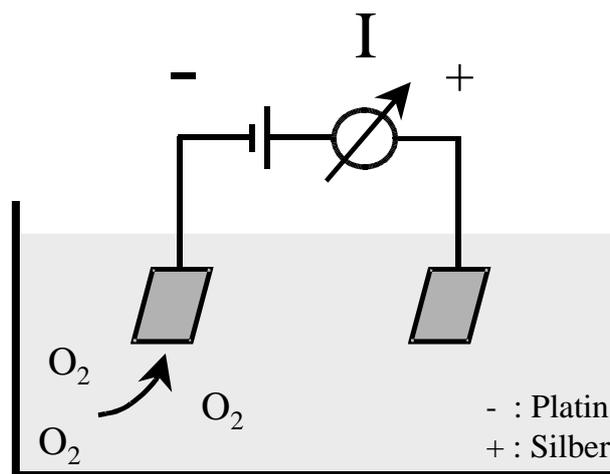


Abbildung 7: Das Meßprinzip der Gewebe-Sauerstoffpartialdruck-Sonde nach Kessler und Lübbers. Die Sauerstoffmoleküle, die sich unter der Kathode befinden werden nach der angegebenen Gleichung reduziert. Der dabei über die Kathode fließende Strom  $I$  ist proportional zum herrschenden Sauerstoffpartialdruck.

Nach Eichung der Meßelektrode in Lösungen mit bekanntem  $\text{pO}_2$  läßt sich der lokale  $\text{tpO}_2$  aus dem gemessenen Strom errechnen. Er ist abhängig vom regionalen Sauerstoffverbrauch und vom regionalen Sauerstoffangebot. Dies ermöglicht die kontinuierliche Beurteilung der aktuellen Sauerstoffversorgung des untersuchten Organgewebes [89, 112].

Bei den verwendeten MDO – Elektroden befinden sich acht Platinkathoden mit einem Durchmesser von 15 µm und eine ringförmige Silberanode in einer elektrolytgefüllten Meßkammer. Die Oberfläche der Meßkammer wird mit einer 12 µm dicken Cuprophan Membran und einer 25 µm dicken Teflon Membran überzogen. Beide sind für Sauerstoff permeabel, und garantieren eine über den gesamten Versuchszeitraum konstante Diffusionsstrecke für den Sauerstoff [88].

#### 4.1.6.1 Eichung der MDO-Elektroden

Die Elektroden wurden vor und nach jeder Messung mit drei Eichgasen definierter O<sub>2</sub>-Konzentration (0 %, 5 %, 21 %) geeicht. Die Werte der Dreipunkteichung wurden digital aufgezeichnet<sup>40</sup>, und später dazu verwendet, aus den mit den Elektroden gemessenen Stromstärken den zugehörigen tpO<sub>2</sub> zu errechnen. Der Partialdruck des Sauerstoffs des betreffenden Eichgases ergibt sich aus

$$pO_2 = \frac{VOL_{O_2}}{VOL} \times (p_{baro} - p_{H_2O})$$

Gleichung 5

*Der Sauerstoffpartialdruck  $pO_2$  einer mit Wasserdampf gesättigten Lösung errechnet sich aus dem um den Wasserdampfdruck ( $p_{H_2O}$ ) erniedrigten Luftdruck ( $p_{baro}$ ), multipliziert mit dem prozentualen Volumenanteil des Sauerstoffs ( $VOL_{O_2}$ ) am Gesamtvolumen ( $VOL$ ).*

Der Luftdruck wurde elektronisch ermittelt<sup>41</sup>, der Wasserdampfdruck für die jeweilige Temperatur aus einem Tabellenwerk abgelesen.

#### 4.1.6.2 Präparation des Musculus rectus abdominis

Der linke Musculus rectus abdominis wurde möglichst atraumatisch von umliegendem Gewebe und Faszie befreit. Die Präparation des Muskels erfolgte ca. 30 Minuten vor Beginn der Messung. In der Zwischenzeit wurde der Muskel mit feucht-warmen Mullkompressen abgedeckt,

---

<sup>40</sup> Dasy-Lab Software auf IBM-PC, Datalog Mönchengladbach

<sup>41</sup> Chiron Diagnostics 860, Fernwald

mit NaCl 0,9% superfundiert und die Temperatur mit Hilfe einer Rotlichtlampe bei 37° C konstant gehalten. Während der Messung wurde die Wärmelampe entfernt [39].

#### 4.1.6.3 Präparation der Mucosa des Ileums

Zeitgleich mit der Präparation des Musculus rectus abdominis wurde das Ileum präpariert. Es wurde aus dem eröffneten Abdomen ausgelagert, und anschließend der Länge nach antimesenterial inzidiert. Austretender Darminhalt wurde entfernt. Ebenso wie der Musculus rectus abdominis wurde die Mucosa des Ileums bis zum Zeitpunkt der Messung mit feuchtwarmen Mullkompressen bedeckt und mit temperierter 0.9% NaCl-Lösung superfundiert. Auch hier diente eine Wärmelampe dazu, die Temperatur bei ca. 37° C konstant zu halten.

#### 4.1.6.4 tpO<sub>2</sub> - Messung

Um die Erhebung der Daten während einer Messung zu standardisieren wurden zwei Halterungen verwendet, welche eine nahezu drucklose Platzierung der Sonden auf der Organoberfläche ermöglichten. Anschließend wurden die Sonden so lange auf der Organoberfläche belassen, bis der überschüssige Sauerstoff unter den Sonden verbraucht war. Veränderte sich die an den Sonden anliegende Spannung über einen längeren Zeitraum nicht mehr, so wurde von einem steady state ausgegangen, und der Meßwert für die Stromstärke registriert.

An jedem der fünf Meßzeitpunkte wurde die Position der tpO<sub>2</sub> Meßsonde auf dem Muskel 15 mal leicht verändert. Bei acht Meßelektroden wurden also pro Organ zu jedem Meßzeitpunkt 120 einzelne Gewebe-pO<sub>2</sub> Werte registriert. Zu den Meßzeitpunkten KH<sub>1</sub> und KH<sub>2</sub> war die Durchführung von 15 kompletten Messungen nicht immer möglich, um die Dauer der Einzelmessung nicht übermäßig auszudehnen.

Nach jeweils sieben der fünfzehn Elektrodenbewegungen wurde die Oberflächentemperatur des Organs für die spätere Temperaturkorrektur der Meßwerte registriert.

#### 4.1.7 Messung der regionalen Organperfusion

Die regionale Durchblutung von Myokard, Darm und Skelettmuskel wurde mit Hilfe der Injektion von fluoreszierenden Mikrosphären bestimmt [15, 56].

##### 4.1.7.1 Injektion der Mikrosphären

Zu jedem der fünf Meßzeitpunkte wurden Mikrosphären mit einem Durchmesser von  $15\pm 0,1\ \mu\text{m}$  in das linke Atrium injiziert. Die Mikrosphären werden mit dem Blutstrom auf die verschiedenen Organe verteilt und embolisieren dort Arteriolen. Die Konzentration der Mikrosphären ist repräsentativ für die regionale Organdurchblutung im jeweiligen Gebiet. Um bei einem Tier mehrere Messungen durchführen zu können wurden farblich unterschiedliche Mikrosphären verwendet. Die Reihenfolge der verwendeten Fluoreszenz-Farbstoffe wurde randomisiert. Jede der eingesetzten Farben besitzt ein eigenes definiertes Absorptionsmaximum, und kann bei der anschließenden Messung identifiziert werden.

Für jede Injektion wurden ca.  $5\times 10^5$  Mikrosphären mit Kochsalzlösung auf 5ml verdünnt. Unmittelbar vor der Injektion wurde die Lösung 5 Minuten lang aufgeschüttelt<sup>42</sup>. Anschließend wurden die Mikrosphären über einen Zeitraum von 60 Sekunden mit gleichmäßiger Geschwindigkeit injiziert.

##### 4.1.7.2 Referenzproben

Mit Beginn der Mikrosphären-Injektion wurde Referenzblut aus der Aorta abdominalis mit Hilfe einer geeichten Präzisionspumpe<sup>43</sup> (konstanter Fluß von 3,24 ml/min) entnommen, und im Verhältnis 1:1 durch HAES 6% ersetzt. Die Referenzprobe stellt ein „künstliches“ Organ dar, dessen Blutfluß bekannt ist, und deren Fluoreszenz später gemessen werden kann. Da die in einer Gewebeprobe gemessene Fluoreszenz dem Blutfluß in der Gewebeprobe proportional ist kann über die Gleichung

---

<sup>42</sup> Vortex Genie 2, Bender & Hohbein, Zürich, Schweiz

<sup>43</sup> Harvard Pumpe

$$\frac{\text{Fluoreszenz}_{\text{Referenzprobe}}}{\text{Blutflu\ss}_{\text{Referenzprobe}}} = \frac{\text{Fluoreszenz}_{\text{Gewebeprobe}}}{\text{Blutflu\ss}_{\text{Gewebeprobe}}}$$

Gleichung 6

der Blutflu\ss in jeder beliebigen Gewebeprobe zum Zeitpunkt der Injektion bestimmt werden.

#### 4.1.7.3 Probengewinnung

Nach der Beendigung der Experimente wurden das Herz, ein Teil des Ileums und der Teil des Musculus rectus abdominis, auf denen der tpO<sub>2</sub> gemessen wurde, entnommen und f\u00fcr drei Tage in 10% Formaldehydl\u00f6sung fixiert. Zur Pr\u00e4paration des Herzens wurde bei allen Tieren folgendes Dissektionsschema eingesetzt:

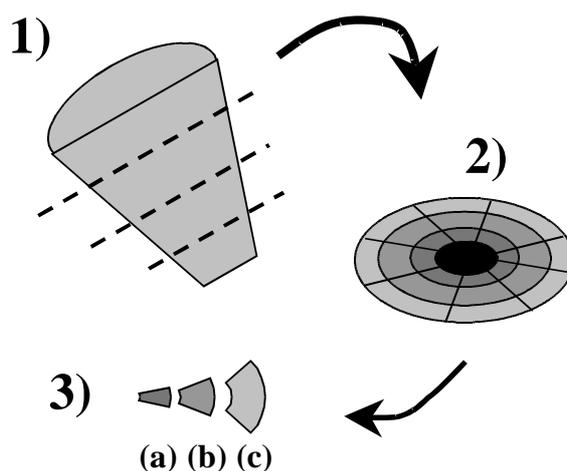


Abbildung 8: Dissektionsschema des Herzens. Nach Aufteilung in vier Scheiben identischer Dicke (1), wird jede dieser Scheiben in 8 Sektoren unterteilt (2), und zum Schlu\ss jeder dieser Sektoren in eine subendokardiale (a), zentrale myokardiale (b) und epikardiale (c) Schicht aufgeteilt (3).

Die einzelnen Segmente wurden anschlie\ssend automatisiert mit Hilfe eines Robotersystems gewogen, mit einer enzymatischen Verdauungsl\u00f6sung versehen, und auf 60°C erhitzt [121]. Nach der enzymatischen Verdauung der organischen Strukturen wurden die fluoreszierenden Mikrosph\u00e4ren abfiltriert und mit einer Pufferl\u00f6sung gesp\u00fclt. Um den Filter zu trocknen wurde er f\u00fcr 3 min bei 4000 U/min zentrifugiert. Anschlie\ssend wurden die fluoreszierenden Mikrosph\u00e4ren mit

einer organischen Lösungsflüssigkeit<sup>44</sup> aus dem Filtrat gelöst. Aus der über ein Lumineszenz-Spektrometer<sup>45</sup> bestimmten Fluoreszenzmuster der Mikrosphären für jede einzelne Farbe wurde nach Gleichung 6 der regionale Blutfluß für jeden Meßzeitpunkt errechnet. [121, 141].

#### 4.1.8 Registrierung des EKGs, Messung des Sauerstoffverbrauches

Während des Versuches wurde kontinuierlich ein 5-Kanal-EKG abgeleitet<sup>46</sup>; zu jedem einzelnen der fünf Meßzeitpunkte wurden Ausdrücke zur Dokumentation evtl. neu aufgetretener Rhythmusstörungen oder ST – Streckensenkungen in den Ableitungen II und V<sub>5</sub> angefertigt.

Weiterhin wurde während des gesamten Versuchsprotokolls online die Gesamtkörper-VO<sub>2</sub> registriert. Hierzu wurde mittels eines metabolischen Monitors<sup>47</sup> laufend die Differenz aus inspiratorischem und expiratorischem Sauerstoffanteil gebildet.

## 4.2 Zielgrößen

Zur Beantwortung der oben genannten Fragestellung sollten Parameter der folgenden Zielgrößen registriert werden:

- *Sauerstofftransport*
- *Myokardiale Funktion und myokardiale Perfusion*
- *Gewebeoxygenierung*

Parameter welche durch das Körpergewicht oder die Körperoberfläche beeinflußt werden, wurden auf die Körperoberfläche des jeweiligen Tieres bezogen. Sie wurde nach Holt aus dem Körpergewicht errechnet [61].

---

44 Cellosolve

45 LS50B, Perkin Elmer

46 Sirecust 960, Siemens, München

47 Deltatrac II, Datex Engstrom, Helsinki

#### 4.2.1 Sauerstofftransport

Zur Untersuchung des Sauerstofftransportes wurden zu jedem Meßzeitpunkt simultan arterielle (**a**), gemischtvenöse (**v**) und portal-venöse (**p**) Blutproben gewonnen, und Blutgase, Säure/Basen Status und Hämoglobinspezies bestimmt. Die Messungen erfolgten mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes<sup>48</sup> und eines Hb-Meßgerätes<sup>49</sup> bei 37° Celsius. Hierbei wurden folgende Größen bestimmt:

- Konzentration an oxygeniertem und Gesamt-Hb (Hb [g/dl], Hämatokrit [%])
- Blutgase pO<sub>2</sub> [mmHg], pCO<sub>2</sub> [mmHg]
- Säure/Basen Status, pH, Bikarbonat
- Hieraus maschinell errechnet: Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> [%])  
Basenüberschuß (BE [mmol/l])

Der Sauerstoffgehalt wurde wie folgt berechnet:

$$CxO_2 = \left( Hb_x \times \frac{SxO_2}{100} \times 1.34 \right) + (0.0031 \times p_x O_2)$$

Gleichung 7

*Der Sauerstoffgehalt der Blutprobe. Das x steht für den Abnahmeort und kann durch a (=arteriell), v (=venös) und p (=portalvenös) ersetzt werden.*

Die Differenz aus arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt ergibt die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (avDO<sub>2</sub>).

$$avDO_2 = CaO_2 - CvO_2$$

Gleichung 8

---

48 Chiron 860, Chiron Diagnostics, Fernwald

49 682 – CO Oxymeter, Instrumentation Laboratory, Kirchheim

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz wurde weiterhin getrennt für den an Erythrozyten gebundenen Sauerstoff ( $avDO_{2\text{ Ery}}$ ), und den physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff ( $avDO_{2\text{ Plasma}}$ ) berechnet:

$$avDO_{2\text{ Ery}} = \left( Hb_a \times \frac{SaO_2}{100} \times 1.34 \right) - \left( Hb_v \times \frac{SvO_2}{100} \times 1.34 \right)$$

$$avDO_{2\text{ Plasma}} = (0.0031 \times p_a O_2) - (0.0031 \times p_v O_2)$$

Gleichung 9

Aus  $CaO_2$  und  $avDO_2$  wurde die Sauerstoffextraktionsrate ( $O_2ER$ ) berechnet:

$$O_2ER = \frac{avDO_2}{CaO_2}$$

Gleichung 10

Analog Gleichung 9 wurden weiterhin  $O_2ER_{\text{Ery}}$  und  $O_2ER_{\text{Plasma}}$  errechnet:

$$O_2ER_{\text{Ery}} = \frac{avDO_{2\text{ Ery}}}{\left( Hb_a \times \frac{SaO_2}{100} \times 1.34 \right)}$$

$$O_2ER_{\text{Plasma}} = \frac{avDO_{2\text{ Plasma}}}{(0.0031 \times p_a O_2)}$$

Gleichung 11

Aus dem  $CaO_2$  und dem HZV wurde das Sauerstoffangebot nach Gleichung 1 berechnet. Der Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) wurde bis zum Meßzeitpunkt  $KH_1$  gemessen ( $VO_{2m}$ )<sup>50</sup>, und zusätzlich zu allen Meßzeitpunkten aus der  $avDO_2$  berechnet ( $VO_{2c}$ ):

$$VO_{2c} = HZV \times avDO_2 \times 10$$

Gleichung 12

Eine direkte Messung des Sauerstoffverbrauches ist technisch nur bis zu einer  $FiO_2$  von 60% möglich. Eine Bestimmung bei höheren Sauerstoffpartialdrücken ist aufgrund des eingeschränkten

Meßbereiches des verwendeten metabolischen Monitors nicht durchführbar.

#### 4.2.2 Gewebeoxygenierung

Der Gewebe- $pO_2$  ( $tpO_2$ ) wurde wie auf Seite 26 beschrieben gemessen. Außerdem wurde mit Hilfe der Mikrosphärentechnik der regionale Blutfluß im Darm und dem Skelettmuskel berechnet, sowie zu allen Meßzeitpunkten Blutdruck und Fluß in der Pfortader bestimmt.

##### 4.2.2.1 Bestimmung des $tpO_2$

Mit Hilfe der  $tpO_2$ -Meßelektroden werden wie auf Seite 23 bereits ausgeführt Stromstärken registriert. Diese Stromstärken wurden offline mit Hilfe der ermittelten Eichgeraden in Sauerstoffpartialdrücke umgerechnet und diese für Temperaturunterschiede an der Organoberfläche korrigiert. Hierzu wurde die gemessene Stromstärke um  $0,2 \text{ mA}/^\circ\text{C}$  angepaßt.

Die Meßeigenschaften polarographischer Sonden verändern sich stark im Zeitverlauf, abhängig von den Konsolidierungs- und Zerfallsprozessen der katalytischen Schicht an der Kathode. Wird die Sonde einem sauerstoffhaltigen Milieu ausgesetzt und die Polarisationsspannung angelegt, so fällt in den ersten Sekunden bis Minuten der Reduktionsstrom exponentiell ab. Nach etwa 3 bis 5 Stunden zeigt die Elektrodendrift eine steile, aber lineare Charakteristik. Frühestens ab diesem Zeitpunkt ist eine Messung möglich. Nach etwa 20 Stunden beginnt der Zerfall der katalytischen Schicht; die Elektrodendrift steigt exponentiell an und weitere Messungen werden unmöglich. Vor der endgültigen Auswertung der Daten wurde für jeden der acht Kanäle getrennt eine Driftkorrektur der Meßwerte durchgeführt, wobei auch Temperaturunterschiede zwischen dem Organ und der Eichlösung berücksichtigt wurden. Die so erhaltenen Sauerstoffpartialdruckwerte wurden als Histogramme mit einer Klassenbreite von 5 mmHg dargestellt [67, 90].

#### 4.2.3 Myokardiale Funktion und Perfusion

Das auf die Körperoberfläche bezogene Herzzeitvolumen (HZVI) wurde mit Hilfe der um die

Aorta plazierten Flow-Probe gemessen. Der mittlere aortale (MAP), der linksventrikuläre (LVP) und der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) wurden über Tip-Manometer kontinuierlich abgeleitet. Über den Pulmonalkatheter wurde mit Hilfe eines Druckwandlers der pulmonalarterielle Druck (PAP) kontinuierlich gemessen. Der Schlagvolumenindex (SVI), der systemische Gefäßwiderstandsindex (SVRI), der pulmonalvaskuläre Widerstandsindex (PVRI) und der koronarvaskuläre Widerstandsindex (CVRI) wurden wie folgt berechnet:

$$SVI = \frac{HZV}{HF \times BSA}$$

Gleichung 13

$$SVRI = \frac{(MAP - ZVD) \times 79.9}{HI}$$

Gleichung 14

$$PVRI = \frac{(PAP - LVEDP) \times 79.9}{HI}$$

Gleichung 15

$$CVRI = \frac{(AOP_{dia} - ZVD) \times 79.9}{LAD_{flow}}$$

Gleichung 16

Der Fluß im Ramus interventricularis anterior ( $LAD_{flow}$ ) wurde mit Hilfe des angelegten Flußmeßkopfes gemessen, und auf die Körperoberfläche bezogen. Über das Tip-Manometer im linken Ventrikel war es möglich zu allen Meßzeitpunkten die maximale Druckanstiegs-Geschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) als Maß für die myokardiale Kontraktilität, bzw. die Druckabfalls-Geschwindigkeit ( $dp/dt_{min}$ ) im linken Ventrikel als Maß für die diastolische Ventrikel-Relaxation abzuleiten.

Außerdem wurden offline der endsystolische (ESL) und der enddiastolische (EDL) Abstand der Piezokristalle im Myokard von linkem und rechtem Ventrikel bestimmt.

Folgende Werte wurden aus den gemessenen Parametern berechnet:

Koronarer Perfusionsdruck CPP:

$$CPP = AOP_{dia} - LVEDP$$

Gleichung 17

Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex:

$$LVSWI = SVI \times MAP \times 0.133$$

Gleichung 18

Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex:

$$RVSWI = SVI \times PAP \times 0.133$$

Gleichung 19

Myokardiale Verkürzungsfraction (sog. segmental shortening):

$$SegShort = \frac{EDL - ESL}{EDL}$$

*EDL = enddiastolische Länge, ESL = endsystolische Länge*

Gleichung 20

Mit Hilfe der Mikrosphärentechnik war es möglich sowohl den Fluß im gesamten Myokard ( $flow_{Herz}$ ), als auch den Blutfluß im linkem und rechtem Ventrikelmyokard zu bestimmen. Das *myokardiale* Sauerstoffangebot ( $DO_{2myo}$ ) kann dann wie folgt berechnet werden:

$$DO_{2myo} = flow_{Herz} \times CaO_2 \times 10$$

Gleichung 21

Des weiteren wurde die Endo/Epi – Ratio (EER), das Verhältnis aus subendokardialem und subepikardialem Blutfluß berechnet. Eine Endo/Epi – Ratio kleiner 1 reflektiert eine myokardiale Flußumverteilung weg vom Subendokard, und damit eine subendokardiale Myokardischämie [40].

$$EER = \frac{flow_{endo}}{flow_{epi}}$$

Gleichung 22

Die Daten der Mikrodialyse wurden durch eine Zeitcodierung den einzelnen Meßzeitpunkten zugeordnet und ebenfalls offline analysiert. Hierbei wurde die interstitielle Laktatkonzentration durch einen enzymatischen Test<sup>51</sup> bestimmt.

## 4.3 Statistische Datenverarbeitung

### 4.3.1 Allgemeine Auswertung

Die erhobenen und abgeleiteten Daten wurden computergestützt unter Verwendung eines Statistiksoftware-Pakets (SAS-System<sup>52</sup>) ausgewertet.

Die Veränderungen der einzelnen Parameter mit Beginn der Hyperoxämie sind für die Beantwortung der ersten Fragestellung von Bedeutung, die Veränderungen nach hyperoxischer Hämodilution auf KH<sub>2</sub> für die zweite Fragestellung. Daher wurden die Veränderungen von „KH<sub>1</sub>“ auf „HOX“, und von „HOX“ auf „KH<sub>2</sub>“ mit dem Wilcoxon Vorzeichentest auf signifikante Veränderungen getestet. Da hierdurch derselbe Datensatz zweimal für die Verifizierung einer statistischen Hypothese verwendet wurde, wurden die Ergebnisse für die einzelnen Tests nach Bonferroni-Holm korrigiert. Hierbei werden die Tests wiederholter Messungen mit adaptierter Signifikanzschränke angewendet. Der  $\alpha$ -Fehler für den Test mit dem größeren p-Wert wird auf 0,05, und der  $\alpha$ -Fehler für den Test mit dem kleineren p-Wert auf 0,025 festgelegt. Im Text wird trotz der oben genannten Korrektur weiterhin die Bezeichnung “ $p \leq 0,05$ ” für signifikante Ergebnisse verwendet. Gemeint ist damit allerdings das adaptierte Gesamtsignifikanzniveau.

---

51 CMA 600, Axel Semrau GmbH

52 SAS-System, Version 6.12, SAS Institute, Cary, NC, USA

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit der Software SigmaPlot 4.0<sup>53</sup>. Da nicht alle Parameter normalverteilt waren, wurden die Daten als „Box-Plots“ dargestellt. Die „Box“ umfaßt den Bereich der 25. und der 75. Perzentile. Der Median wird durch den Balken in der Mitte der Box angegeben. Die Markierungen oberhalb und unterhalb der „Box“, die sogenannten „Whiskers“ geben die 10. und 90. Perzentile an.

In den Grafiken wurden signifikante Änderungen von „KH<sub>1</sub>“ zu „HOX“ und von „HOX“ zu „KH<sub>2</sub>“ mit einer Raute (#) markiert. In den Tabellen sind die signifikanten Veränderungen von „KH<sub>1</sub>“ zu „HOX“ und von „HOX“ zu „KH<sub>2</sub>“ grau hinterlegt.

#### 4.3.2 Gewebe-Sauerstoffpartialdruck (tpO<sub>2</sub>)

Unterschiede im tpO<sub>2</sub> wurden aufgrund der andersgearteten Datenstruktur gesondert getestet. Ein tpO<sub>2</sub> - Histogramm ist definiert durch seine Lage entlang der x-Achse, seine Form und die Anzahl der sog. hypoxischen Werte (0-10 mmHg), also durch drei verschiedene Qualitäten [38, 89]. Aus diesem Grund, und aufgrund der unterschiedlichen Datenstruktur (8×15 Messungen pro Meßzeitpunkt) wurden die tpO<sub>2</sub>-Daten zwischen „KH<sub>1</sub>“ und „HOX“ und „HOX“ und „KH<sub>2</sub>“ mit Hilfe von speziellen statistischen Tests auf signifikante Veränderung untersucht.

Zunächst wurde für jedes Tier zu jedem Meßzeitpunkt der Median der gemessenen tpO<sub>2</sub>-Werte errechnet. Diese Mediane wurden dann mit dem Wilcoxon signed rank Test auf Unterschiede zwischen „KH<sub>1</sub>“ und „HOX“ sowie „HOX“ und „KH<sub>2</sub>“ getestet. Hierdurch läßt sich eine Aussage über die Lage des Histogramms entlang der x-Achse treffen.

Anschließend wurde der Prozentsatz hypoxischer Werte (tpO<sub>2</sub> < 10 mmHg) jeweils für jeden Meßzeitpunkt errechnet. Diese wurden mit dem  $\chi^2$  - Quadrat – Test nach McNemar auf Veränderungen im Zeitverlauf getestet.

---

Um die Art der Verteilung der einzelnen  $tpO_2$ -Werte zu untersuchen wurden diese auf den Mittelwert eines der beiden Meßzeitpunkte normiert. Anschließend wurde die Gleichartigkeit der Verteilung mit Hilfe des Kolmogorov Smirnov – Tests überprüft.

#### 4.4 Methodische Probleme

Insgesamt wurden 18 Versuche durchgeführt. Drei Tiere verstarben aufgrund von präparatorischen Problemen, vier Tiere verstarben am ersten kritischen Hämatokrit vor der vollständigen Registrierung des kompletten Datensatzes. Ein Tier mußte aufgrund eines bereits bestehenden Ventrikelseptumdefektes, und ein weiteres aufgrund eines linksventrikulären Pumpversagens am ersten kritischen Hämatokrit („KH<sub>1</sub>“) ausgeschlossen werden (LVEDP >35). Somit gingen letztendlich 9 komplette Datensätze in die statistische Auswertung ein.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 EKG – Analyse, Blutvolumen

Der kritische Hämatokrit trat während normoxischer Hämodilution (KH<sub>1</sub>) bei  $7,2 \pm 1,2$  % auf (Abbildung 11). Definitionsgemäß fanden sich im EKG aller 9 Tiere zu diesem Zeitpunkt Anzeichen einer Myokardischämie.

	VES	ST-Segment	Arrhythmien
KH <sub>1</sub> (n)	4	6	0
HOX (n)	2	2	0
KH <sub>2</sub> (n)	4	6	2

Tabelle 3: EKG-Veränderungen zu den Meßzeitpunkten KH<sub>1</sub>, HOX und KH<sub>2</sub>. Angegeben ist die absolute Anzahl der Tiere (n), bei denen die jeweilige Veränderung aufgetreten ist.

Mit Beginn der Hyperoxämie waren die Ischämiezeichen im EKG bei 5 Tieren vollständig, und bei 4 Tieren teilweise reversibel (Abnahme der ST-Streckensenkung, Rückgang der VES, Beispiel Abbildung 9).

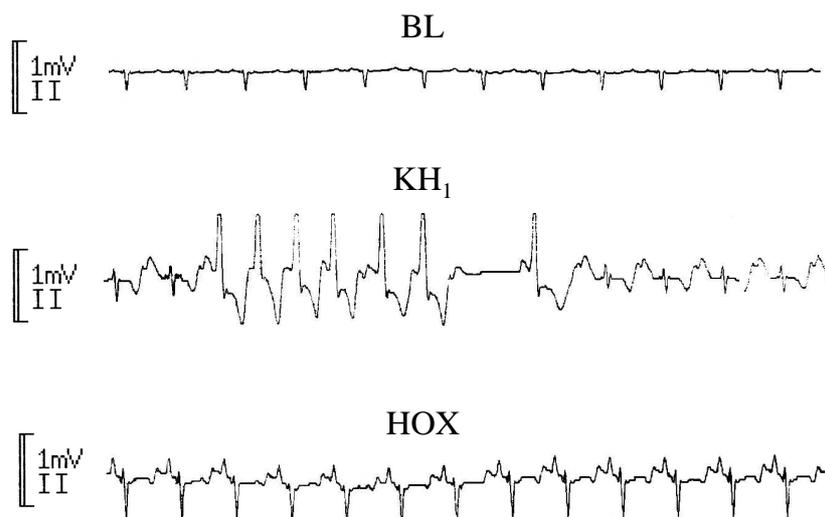


Abbildung 9: EKG-Ausdrucke eines Experiments zu den Meßzeitpunkten BL, KH<sub>1</sub> und HOX. Die bei KH<sub>1</sub> beobachteten EKG-Veränderungen (T-Wellennegativierung mit selbstlimitierender ventrikulärer Tachykardie) waren während hyperoxischer Beatmung reversibel.

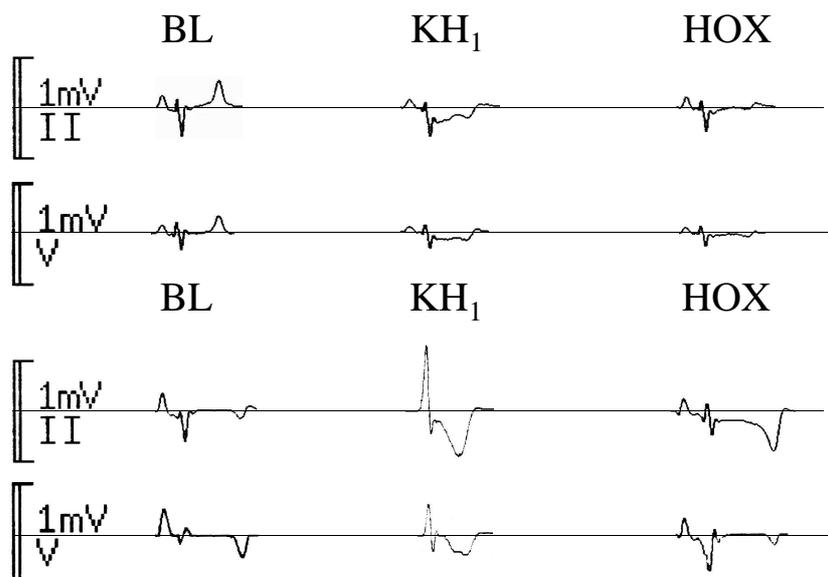


Abbildung 10: Zwei weitere Beispiele für die EKG-Veränderungen am Meßzeitpunkt  $KH_1$  und anschließender hyperoxischer Beatmung. Auch in diesen beiden Beispielen lassen sich zum Zeitpunkt  $KH_1$  signifikante ST-Streckenveränderungen erkennen, die im ersten Beispiel durch die hyperoxische Beatmung komplett, im zweiten Beispiel teilweise revidiert werden können.

Während Hyperoxämie konnten weitere  $300 \pm 250$  ml/kg Blut durch HAES 6% ausgetauscht werden, bevor erneut ein kritischer Hämatokrit ( $KH_2$ ) bei  $3,5 \pm 0,6$  % erreicht wurde.

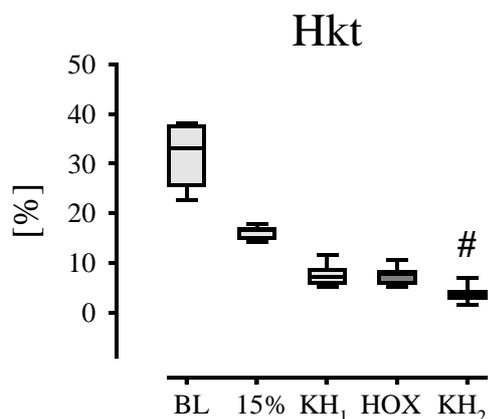


Abbildung 11: Änderung des Hämatokrit (Hkt) im Verlauf der Experimente. „ $KH_1$ “ nach normoxischer Hämodilution lag bei 7,2%, „ $KH_2$ “ nach hyperoxischer Hämodilution lag bei 3,2%. Zwischen „ $KH_1$ “ und „HOX“ änderte sich der Hämatokrit nicht. Der kritische Hämatokrit während Hyperoxämie war mit  $3,5 \pm 0,6$  % signifikant niedriger als der kritische Hämatokrit nach normoxischer Hämodilution.

Das Blutvolumen der Tiere blieb während des gesamten Protokolls konstant (Abb. 12)

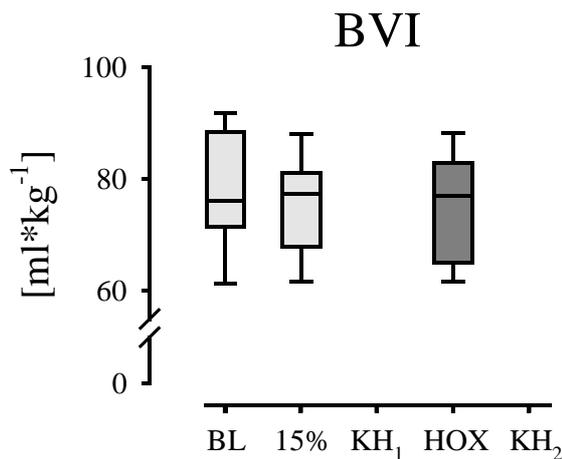


Abbildung 12: Der konstante Blutvolumenindex (BVI) der Tiere reflektiert die Aufrechterhaltung von Normovolämie.

## 5.2 Ergebnisse (I)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Protokollteile getrennt voneinander dargestellt: der erste Abschnitt (Ergebnisse I) umfaßt die Veränderungen während der normoxischen Hämodilution bis KH<sub>1</sub> sowie die Effekte der anschließenden hyperoxischen Beatmung; im zweiten Abschnitt (Ergebnisse II) sind die Veränderungen während hyperoxischer Hämodilution bis KH<sub>2</sub> dargestellt.

### 5.2.1 Sauerstofftransport

Der CaO<sub>2</sub> fiel am kritischen Hkt während Normoxämie (KH<sub>1</sub>,  $7,2 \pm 1,2$  %) auf 27,6 % seines Ausgangswertes ab, stieg aber mit Beginn der Hyperoxämie um 21,3 % wieder an ( $p < 0,05$ ). Das Herzzeitvolumen nahm während normoxischer Hämodilution bis zu „KH<sub>1</sub>“ bis auf 128% des Ausgangswertes zu (Abbildung 13), und fiel mit Beginn der Hyperoxämie um 14 % ab ( $p < 0,05$ ).

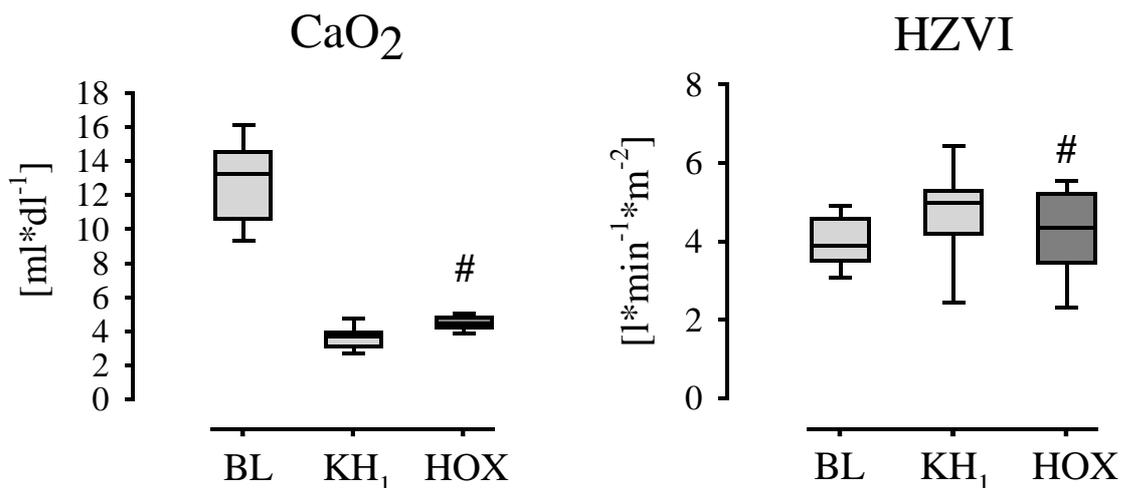


Abbildung 13: Sauerstoffgehalt (CaO<sub>2</sub>) und Herzzeitvolumenindex (HZVI) nach normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“ und nach Beginn der Hyperoxämie (HOX).

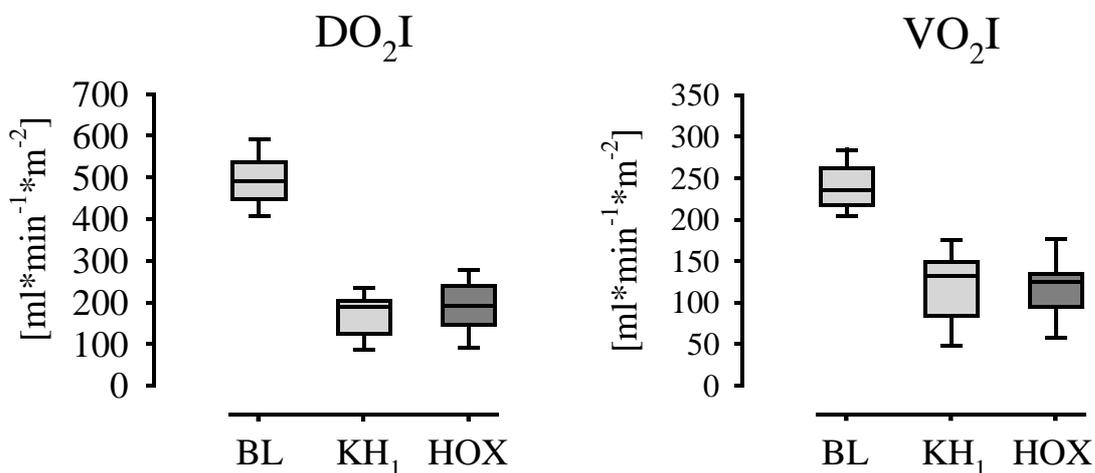


Abbildung 14: Das Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>I) und der Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>I), während normoxischer Hämodilution und nach Beginn der Hyperoxämie.

Die während der normoxischen Hämodilution bis „KH<sub>1</sub>“ abgefallene DO<sub>2</sub> stieg nach Beginn der Hyperoxämie nicht wieder an. Gleiches galt für die VO<sub>2</sub> (Abbildung 14), für avDO<sub>2</sub> und die Gesamt-Sauerstoffextraktion (O<sub>2</sub>-ER) (Abbildung 15).

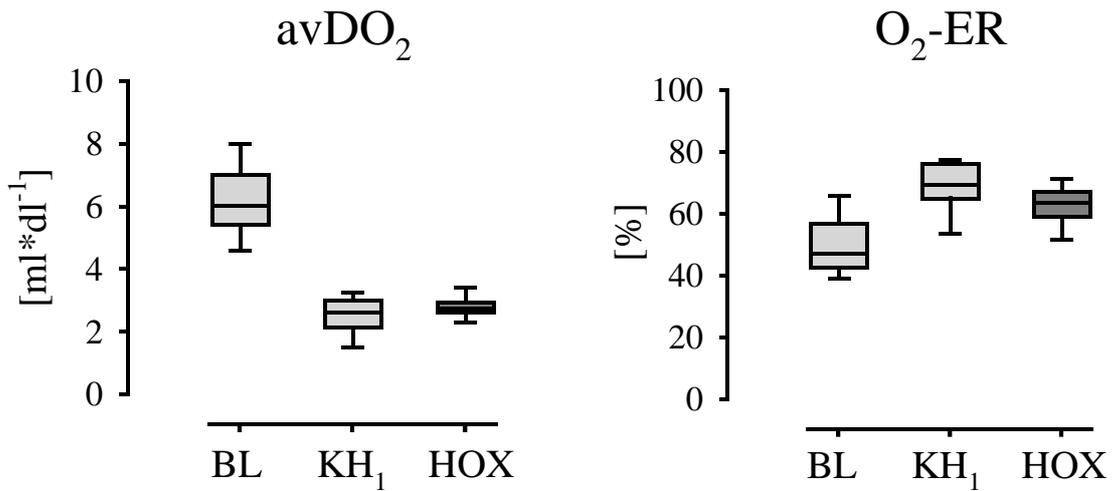


Abbildung 15: Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (avDO<sub>2</sub>) und die Gesamt-Sauerstoffextraktionsrate während normoxischer Hämodilution bis „KH<sub>1</sub>“ und nach Beginn der Hyperoxämie „HOX“.

Der tendenzielle Anstieg der avDO<sub>2</sub>, bzw Abfall der O<sub>2</sub>-ER während Hyperoxämie ist statistisch nicht signifikant.

<i>Variable</i>	<i>BL</i>	<i>Hkt 15%</i>	<i>KH<sub>1</sub></i>	<i>HOX</i>	<i>KH<sub>2</sub></i>
<b>Med±½(Q3-Q1)</b>					
paO <sub>2</sub>	80 ± 6	79 ± 9	92 ± 19	464 ± 66	504 ± 80
[mmHg]					
pvO <sub>2</sub>	34 ± 4	29 ± 4	23 ± 2	37 ± 2	38 ± 4
[mmHg]					
SaO <sub>2</sub>	93 ± 2	95 ± 1	96 ± 2	98 ± 1	99 ± 1
[%]					
SvO <sub>2</sub>	49 ± 7	40 ± 7	30 ± 5	50 ± 8	65 ± 10
[%]					
avDO <sub>2</sub>	6,0 ± 0,7	4,2 ± 0,5	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,1	2,2 ± 0,3
[ml/dl]					
avDO <sub>2 Ery</sub>	5,9 ± 0,7	3,8 ± 0,6	2,2 ± 0,3	1,5 ± 0,5	0,6 ± 0,4
[ml/dl]					
avDO <sub>2 Plasma</sub>	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2
[ml/dl]					
O <sub>2</sub> – ER	47,3 ± 6,5	58,5 ± 5,6	69,4 ± 5,6	63,4 ± 3,5	68,5 ± 4,2
[%]					
O <sub>2</sub> – ER <sub>Ery</sub>	47,2 ± 6,6	57,8 ± 5,2	68,6 ± 5,6	45,9 ± 8,8	37,3 ± 12,1
[%]					
O <sub>2</sub> – ER <sub>Plasma</sub>	57,2 ± 2,8	64,3 ± 2,6	75,1 ± 5,3	92,2 ± 0,8	92,5 ± 1,4
[%]					

*Tabelle 4: Der arterielle (paO<sub>2</sub>) und der venöse Sauerstoffpartialdruck (pvO<sub>2</sub>), arterielle (SaO<sub>2</sub>) und gemischtvenöse Sättigung (SvO<sub>2</sub>), arterieller (CaO<sub>2</sub>) und gemischtvenöser Sauerstoffgehalt (CvO<sub>2</sub>), sowie die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (avDO<sub>2</sub>) und die Sauerstoffextraktionsrate (O<sub>2</sub> – ER), aufgegliedert in erythrozytären und plasmatischen Anteil. Jeweils grau unterlegt sind signifikante Änderungen im Vergleich zum vorangehenden Meßzeitpunkt.*

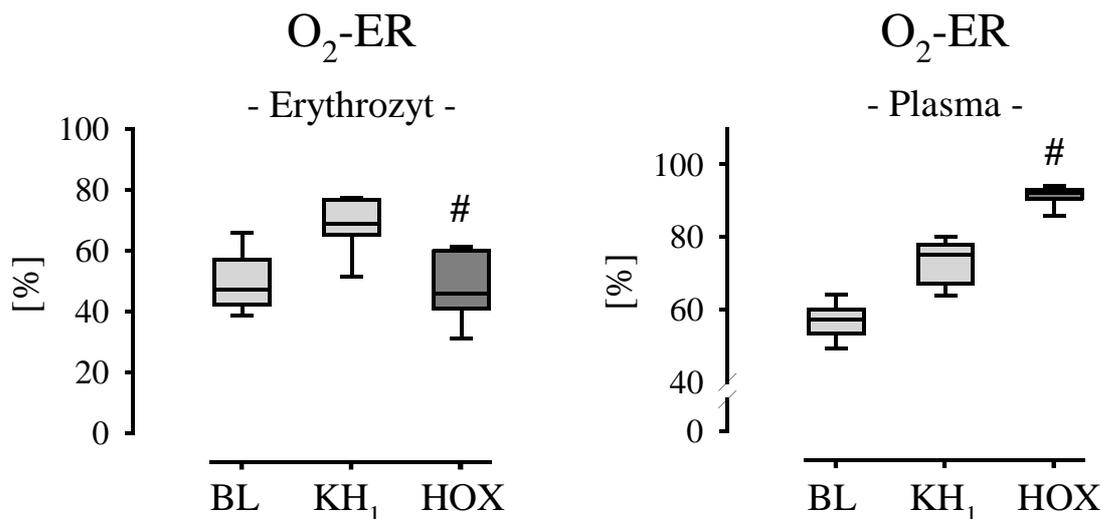


Abbildung 16: Die Sauerstoffextraktionsrate (O<sub>2</sub>-ER) aus den Erythrozyten, bzw. aus dem Plasma

Bei getrennter Betrachtung von erythrozytärer und plasmatischer O<sub>2</sub>-Extraktion (Abbildung 16) zeigt sich, daß während normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“ die O<sub>2</sub>-ER aus beiden Kompartimenten ansteigt. Mit Beginn der hyperoxischen Beatmung wird der physikalisch im Plasma gelöste O<sub>2</sub> nahezu vollständig ausgeschöpft, während die O<sub>2</sub>-Extraktion aus dem Erythrozyten sogar abnimmt. Während hyperoxischer Beatmung wird am kritischen Hämatokrit also bevorzugt der physikalisch im Plasma gelöste Sauerstoff für die Oxygenierung der Organgewebe herangezogen.

<i>Variable</i>	<i>BL</i>	<i>Hkt 15%</i>	<i>KH<sub>1</sub></i>	<i>HOX</i>	<i>KH<sub>2</sub></i>
<b>Med±½(Q3-Q1)</b>					
Hkt	33 ± 6	17 ± 1	7 ± 1,2	8 ± 1	4 ± 1
[%]					
Hb <sub>art</sub>	10,4 ± 1,8	4,9 ± 0,6	2,6 ± 0,3	2,3 ± 0,2	1,2 ± 0,4
[g/dl]					
CaO <sub>2</sub>	13 ± 2	6 ± 0	4 ± 0	4 ± 0	3 ± 0
[ml/dl]					
CvO <sub>2</sub>	7 ± 1	3 ± 1	1 ± 0	2 ± 0	1 ± 0
[ml/dl]					
CpO <sub>2</sub>	9 ± 2	4 ± 1	1 ± 0	2 ± 0	1 ± 0
[ml/dl]					
DO <sub>2</sub> I	492 ± 38	323 ± 37	189 ± 40	192 ± 32	103 ± 16
[ml/(min*m <sup>2</sup> )]					
DO <sub>2</sub> I <sub>ery</sub>	480 ± 36	314 ± 35	175 ± 35	115 ± 27	46 ± 14
[ml/(min*m <sup>2</sup> )]					
DO <sub>2</sub> I <sub>phys</sub>	10 ± 1	13 ± 2	15 ± 3	63 ± 19	53 ± 21
[ml/(min*m <sup>2</sup> )]					
VO <sub>2calc</sub> I	235 ± 20	211 ± 27	133 ± 32	125 ± 13	69 ± 17
[ml/(min*m <sup>2</sup> )]					
VO <sub>2calc</sub> I <sub>ery</sub>	231 ± 20	201 ± 32	113 ± 28	50 ± 12	22 ± 9
[ml/(min*m <sup>2</sup> )]					
VO <sub>2calc</sub> I <sub>phys</sub>	6 ± 1	8 ± 2	11 ± 3	58 ± 18	49 ± 19
[ml/(min*m <sup>2</sup> )]					
pH art	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,3 ± 0,0	7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,1
Laktat <sub>art.</sub>	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,5	4,2 ± 1,4	4,1 ± 2,4	6,1 ± 2,1
[mmol*l <sup>-1</sup> ]					
BE art	-1,8 ± 1,2	-3,7 ± 0,5	-9,4 ± 3,1	-12,8 ± 5,2	-13,4 ± 5,4
[mmol/l]					

*Tabelle 5: Übersicht über Veränderungen von Parametern des Sauerstofftransportes. Jeweils grau dargestellt ist eine signifikante Änderung zum vorherigen Meßzeitpunkt.*

### 5.3 Gewebeoxygenierung

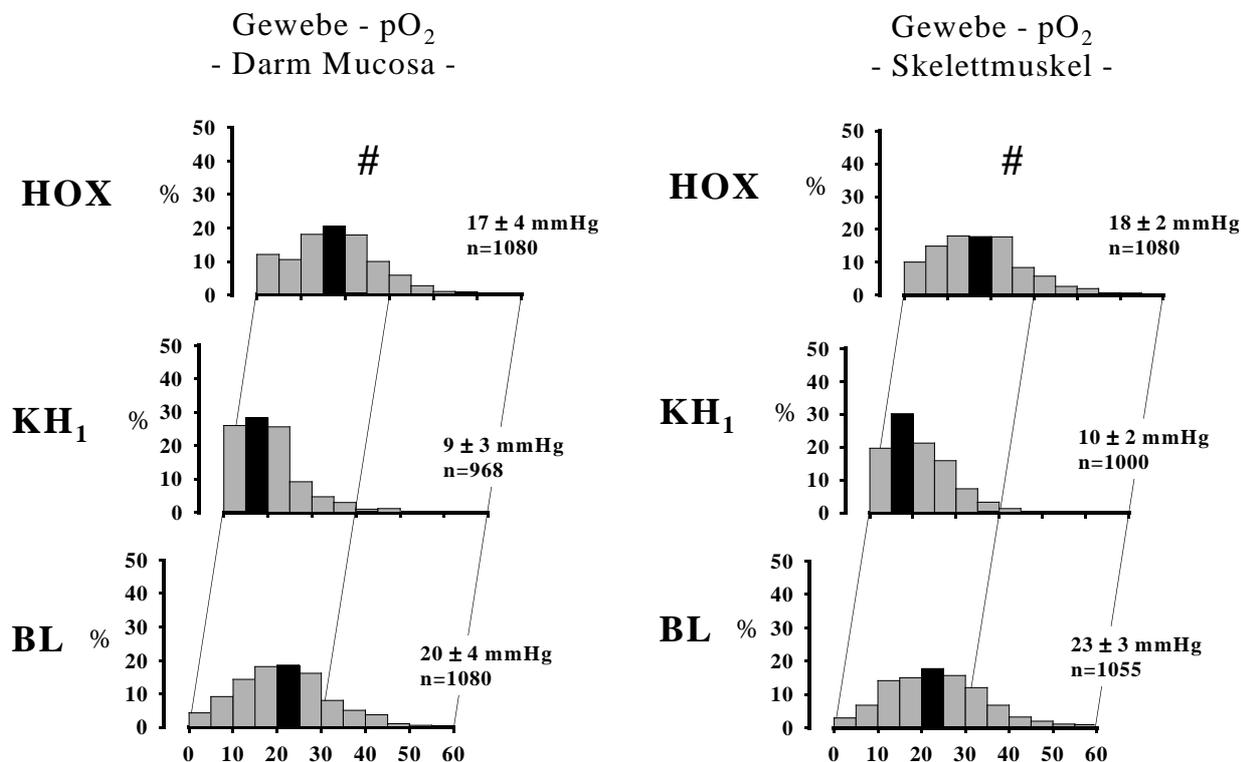


Abbildung 17: Darstellung der Verteilung der auf der Mucosa des Darms und auf dem Skelettmuskel gemessenen Gewebe-Sauerstoffpartialdrücke in Form von Summenhistogrammen. x-Achse: Gewebesauerstoffpartialdrücke in Klassen von 5mmHg; y-Achse: relative Häufigkeit in %. n=Anzahl der registrierten Einzelwerte; für jeden Meßzeitpunkt ist der Median und der halbe Interquartilsabstand angegeben. #:  $p < 0,05$  für  $KH_1$  vs. 100%

Der mittlere Gewebe-Sauerstoffpartialdruck ( $tpO_2$ ) war bei Erreichen des kritischen Hkt sowohl auf der jejunalen Mucosa, als auch auf dem Skelettmuskel während normoxischer Hämodilution im Median auf 45 % bzw auf 44 % des Ausgangswertes abgefallen. Die Histogramme beider Organe sind zum Zeitpunkt  $KH_1$  deutlich nach links verschoben; der Anteil hypoxischer Werte hat auf beiden Organen auf über 50 % zugenommen. Dies muß als Ausdruck einer manifesten Gewebehypoxie gewertet werden.

Mit Beginn der Hyperoxämie stieg der  $tpO_2$  auf beiden Organen um 88 % bzw. 75 % wieder an ( $p < 0,05$ ), die Anzahl der hypoxischen Werte ging auf 23 % bzw. 25 % zurück ( $p < 0,05$ ), und die Form der Histogramme veränderte sich wieder im Sinne einer Normalverteilung ( $p < 0,05$ ) der

Einzelwerte. Diese Beobachtungen können im Sinne einer verbesserten Gewebeoxygenierung während Hyperoxämie interpretiert werden. Auch während der hyperoxischen Beatmung blieb die Glockenform der  $tpO_2$ -Histogramme erhalten.

Für eine verbesserte Gewebeoxygenierung während Hyperoxämie spricht auch der Anstieg des portalvenösen, sowie des gemischtvenösen  $pO_2$  während Hyperoxämie ( $p < 0,05$ ) (Abb. 18).

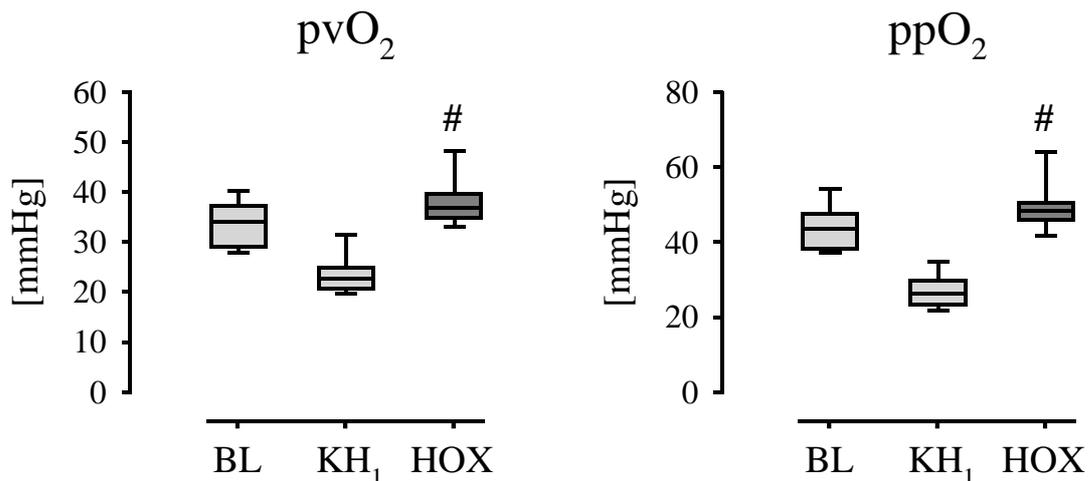


Abbildung 18: Gemischtvenöser ( $pvO_2$ ) und portalvenöser ( $ppO_2$ ) Sauerstoffpartialdruck während normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“ und anschließender Hyperoxämie.

Während Hyperoxämie veränderte sich die arterielle Laktatkonzentration nicht, die portalvenöse Laktakonzentration stieg dagegen an ( $p < 0,05$ ).

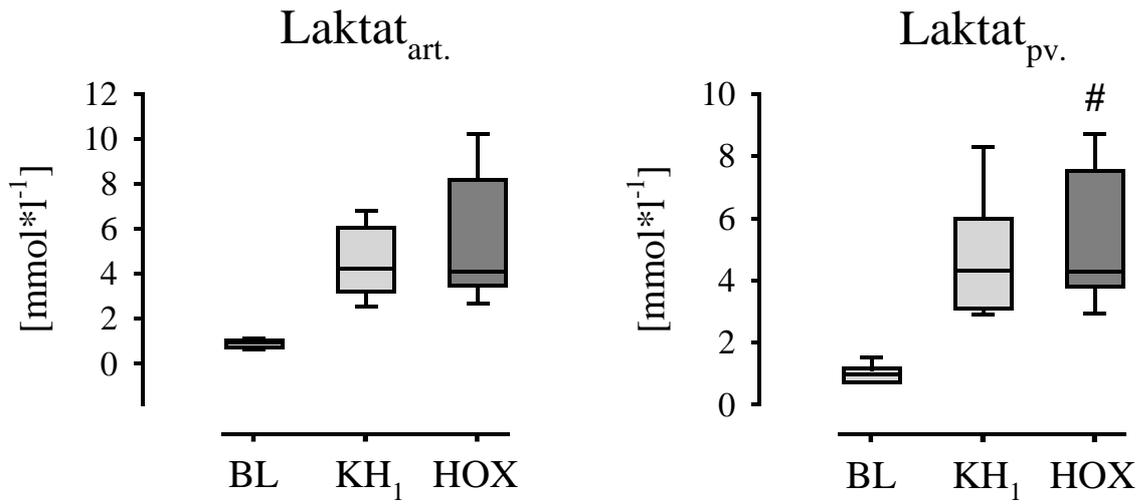


Abbildung 19: Arterielle und portalvenöse Laktatkonzentration während normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“ und anschließender Hyperoxämie

<i>Variable</i>	<i>BL</i>	<i>Hkt 15%</i>	<i>KH<sub>1</sub></i>	<i>HOX</i>	<i>KH<sub>2</sub></i>
<b>Median<math>\pm\frac{1}{2}(Q3Q1)</math></b>					
tpO <sub>2</sub> MUCOSA [mmHg]	20,4 ± 3,8	21,0 ± 2,8	9,2 ± 2,9	17,3 ± 4,3	9,6 ± 1,9
tpO <sub>2</sub> Muskel [mmHg]	23,2 ± 3,3	24,6 ± 6,0	10,2 ± 2,4	17,9 ± 2,0	6,5 ± 4,7
Flow <sub>Darm</sub> [ml/(min*g)]	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,6	0,3 ± 0,4
Flow <sub>Muskel</sub> [ml/(min*g)]	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,3	1,3 ± 0,7	0,9 ± 0,9	1,0 ± 0,8
ppO <sub>2</sub> [mmHg]	43,5 ± 3,7	36,6 ± 4,2	26,2 ± 2,3	48,5 ± 2,2	53,5 ± 9,1
pvO <sub>2</sub> [mmHg]	34,1 ± 3,9	28,6 ± 3,7	22,8 ± 2,0	36,8 ± 1,5	38,4 ± 4,0
Laktat <sub>portal</sub> [mmol*l <sup>-1</sup> ]	1,0 ± 0,2	1,5 ± 0,6	4,4 ± 1,4	4,4 ± 1,9	5,9 ± 2,7

*Tabelle 6: Übersicht über Veränderungen von Parametern der regionalen Organperfusion und Gewebeoxygenierung. tpO<sub>2Mucosa</sub> = pO<sub>2</sub> auf der Mucosa für jedes einzelne Tier zusammengefaßt; tpO<sub>2Muskel</sub> = pO<sub>2</sub> auf dem Skelettmuskel; Flow<sub>Darm</sub> = mit Hilfe der Mikrosphärentechnik bestimmter Blutfluß des Darmes, Flow<sub>Muskel</sub> = mit Hilfe der Mikrosphärentechnik bestimmter Blutfluß des Skelettmuskels; ppO<sub>2</sub>, pvO<sub>2</sub> = portalvenöser und gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck; Laktat<sub>portal</sub>=Konzentration des Laktats im portalven. Blut; jeweils grau dargestellt ist eine signifikante Veränderung im Vergleich zum vorherigen Meßzeitpunkt*

Sowohl der regionale Blutfluß des Darms, als auch der regionale Blutfluß des Skelettmuskels stiegen während normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“ an (Tabelle 6). Mit Beginn der Hyperoxämie fielen die Blutflüsse - im Gegensatz zum Herzzeitvolumen – nicht wieder ab. Relativ zum Herzzeitvolumen stieg somit die Durchblutung des Splanchnikusgebietes und des Musculus rectus abdominis signifikant an.

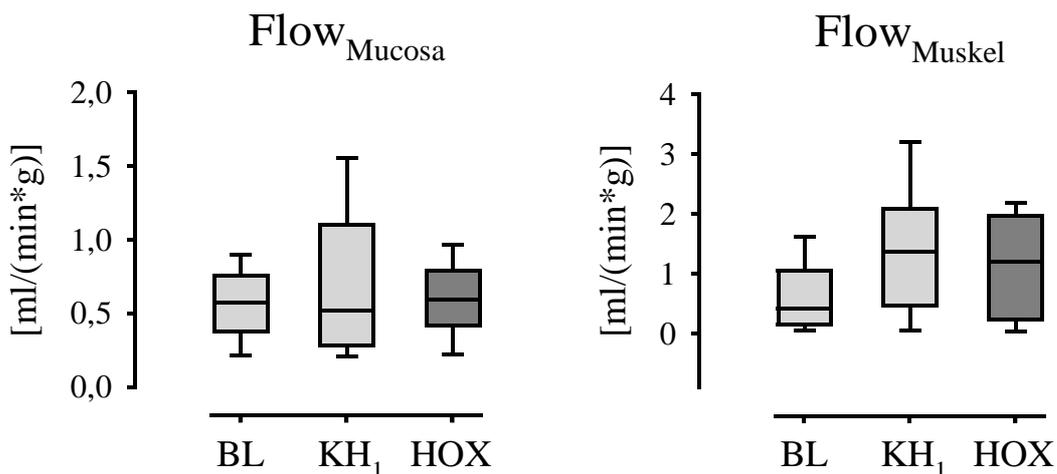


Abbildung 20: Der regionale Blutfluß in Darmmucosa und Skelettmuskel.

Absolut betrachtet änderte sich der regionale Blutfluß im portalen Stromgebiet während normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“ und anschließender Hyperoxämie nicht (Tabelle 6, Seite 49).

### 5.3.1 Myokardiale Perfusion und Funktion

Die Veränderungen von Parametern der myokardialen Perfusion und Funktion sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Die Herzfrequenz veränderte sich weder während normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“, noch während der anschließenden Hyperoxämie. Das HZV stieg bei „KH<sub>1</sub>“ hämodilutionsbedingt auf 130% des Ausgangswertes an, und fiel mit Beginn der Hyperoxämie um 30 % ab ( $p < 0,05$ ).

Der SVRI fiel bei „KH<sub>1</sub>“ auf 47 % des Ausgangswertes bis zum ersten kritischen Hämatokrit ab, und stieg nach hyperoxischer Beatmung auf 56 % wieder an ( $p < 0,05$ ).

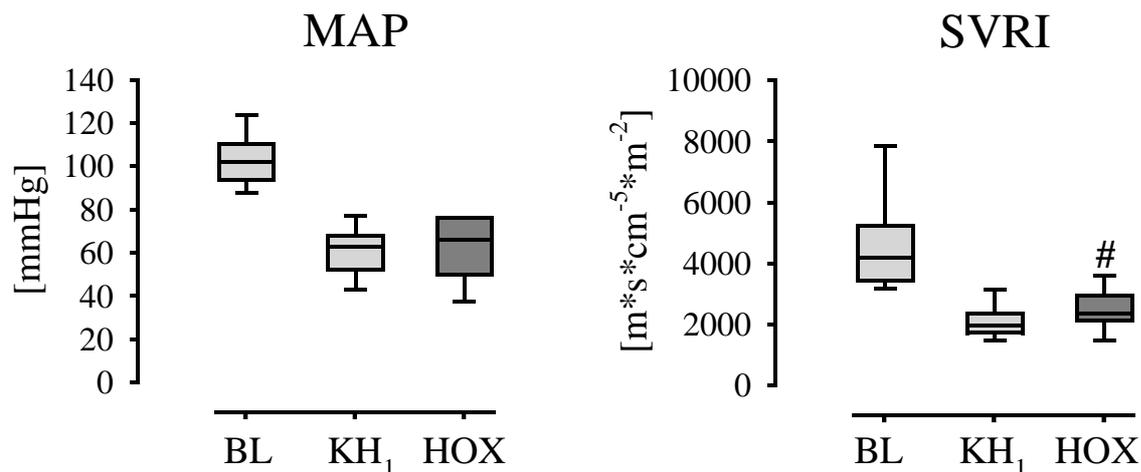


Abbildung 21: Aortaler Mitteldruck (MAP) und systemischer Gefäßwiderstandsindex während normoxischer Hämodilution und anschließender Hyperoxämie

MAP und LVP fielen am Meßzeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ ab. Dies ist zum einen bedingt durch die hämodilutionsinduzierte Vasodilatation, zum anderen durch die beginnende kardiale Dekompensation. Mit Beginn der Hyperoxämie stiegen beide Parameter lediglich tendenziell wieder an.

Die Veränderungen in der koronaren Gefäßstrombahn verliefen parallel zu den Veränderungen in der systemischen Gefäßstrombahn. Auch hier fielen der Gefäßwiderstand und der koronare Perfusionsdruck am Meßzeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ ab (Abbildung 22). Während Hyperoxämie blieb der CPP konstant, der koronare Gefäßwiderstandsindex stieg um 16% an ( $p < 0,05$ ).

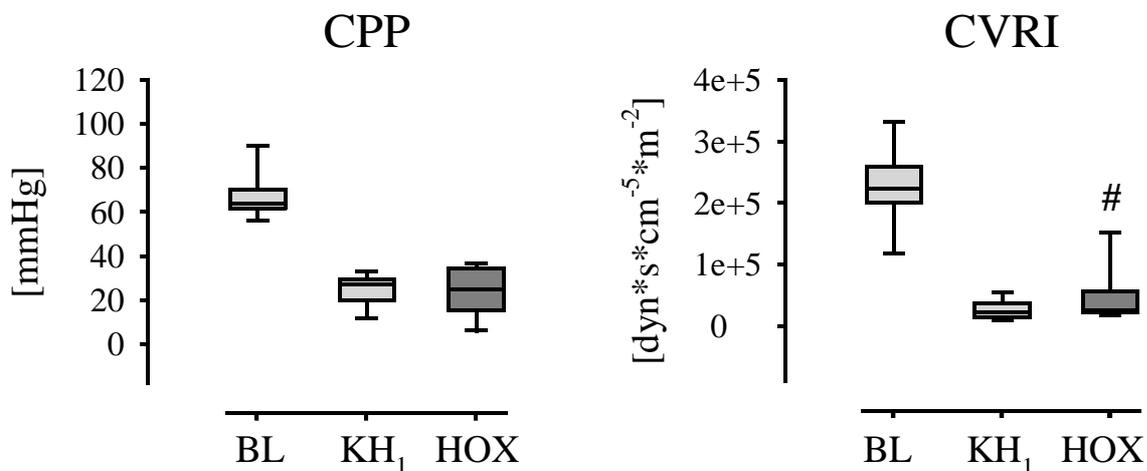


Abbildung 22: Koronarer Perfusionsdruck (CPP) und Gefäßwiderstand (CVRI) während normoxischer Hämodilution und anschließender Hyperoxämie

Der koronare Blutfluß stieg parallel mit dem HZV während normoxischer Hämodilution auf „KH<sub>1</sub>“ an, und fiel während Hyperoxämie wieder ab ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 23). Der Anstieg des koronaren Gefäßwiderstandsindex könnte die signifikante Abnahme des koronaren Blutflusses während Hyperoxie erklären. Eine andere Möglichkeit wäre, daß der koronare Blutfluß abnimmt, weil das HZV insgesamt abnimmt. Um diese beiden Effekte zu differenzieren wurde der Blutfluß in der LAD (KBF) zum HZV ins Verhältnis gesetzt ( $KBF_{rel}$ ). Eine Zunahme dieses Quotienten ( $KBF_{rel}$ ) reflektiert eine koronare Vasodilatation, eine Abnahme eine echte koronare Vasokonstriktion.

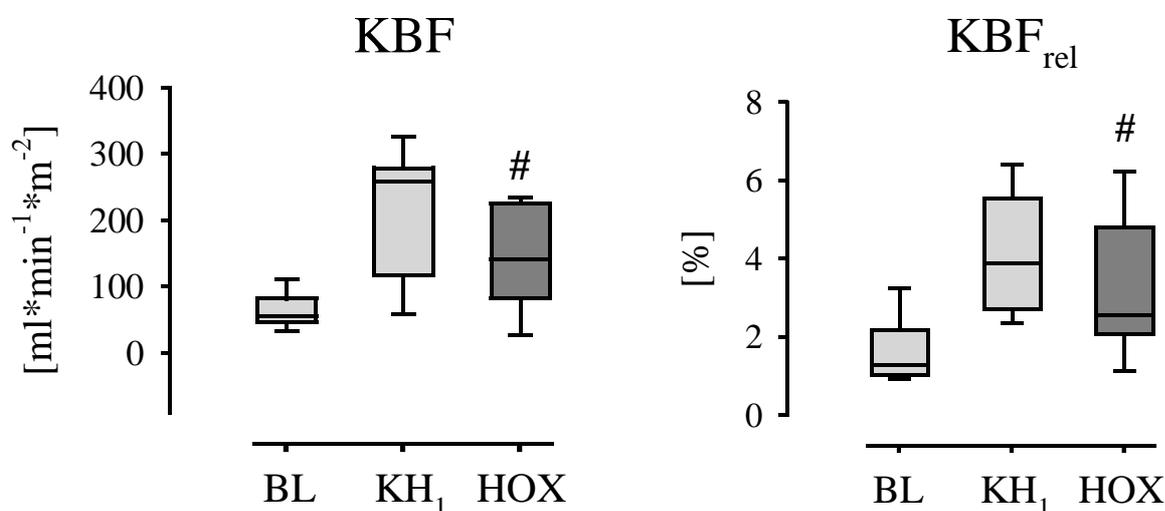


Abbildung 23: Der koronare Blutfluß (KBF) dargestellt als Fluß in der LAD und das Verhältnis aus koronarem Blutfluß und Herzzeitvolumen, der „relative koronare Blutfluß“ ( $KBF_{rel}$ ) während normoxischer Hämodilution bis „KH<sub>1</sub>“ und anschließender Hyperoxämie. Zum Zeitpunkt KH<sub>1</sub> ist die Koronarreserve voll ausgeschöpft, erkennbar an den hohen Werten von  $KBF_{rel}$  zum Zeitpunkt KH<sub>1</sub>.

Auch am Herzen kam es während Hyperoxämie trotz angestiegenem  $CaO_2$  zu keiner Zunahme der myokardialen  $DO_2$  ( $myoDO_2$ ). Das subendokardiale Sauerstoffangebot ( $endoDO_2$ ) änderte sich während Hyperoxämie nicht. Der Abfall des KBF wirkte dem Anstieg der  $myoDO_2$ , und der  $endoDO_2$  entgegen (Abbildung 24).

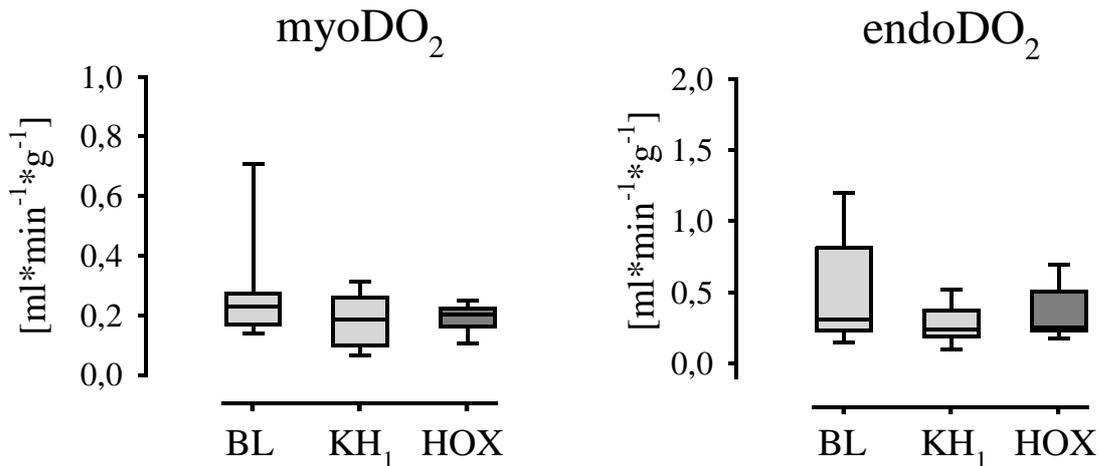


Abbildung 24: Das Sauerstoffangebot an das gesamte Herz (myoDO<sub>2</sub>) und das Sauerstoffangebot an das subendokardiale Myokard (endoDO<sub>2</sub>) während normoxischer Hämodilution und anschließender Hyperoxämie. Durch Hyperoxämie ließ sich keiner der Parameter signifikant steigern. Dies läßt sich durch den überproportionalen Abfall des koronaren Blutflusses während Hyperoxämie erklären.

Trotz der gleichbleibenden myokardialen O<sub>2</sub>-Versorgung während Hyperoxämie kam es weder bei der globalen, noch bei der lokalen Kontraktilität zu einer Verschlechterung durch die Hyperoxämie.

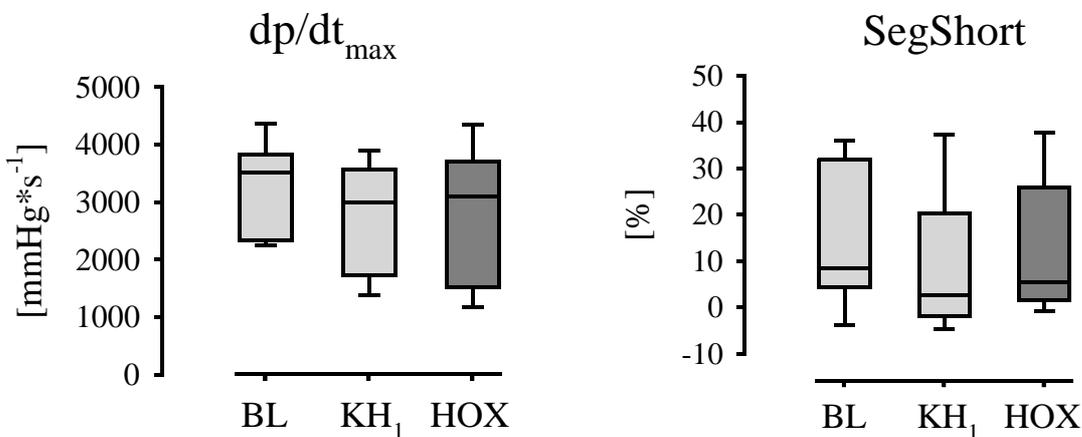


Abbildung 25: Globale (dp/dt<sub>max</sub>) und regionale myokardiale Kontraktilität (SegShort) während normoxischer Hämodilution und anschließender Hyperoxämie

Der Median der Endo/Epi – Ratio fiel bei „KH<sub>1</sub>“ im Vergleich zu BL um 8,3% ab (p<0,05). Dies kann als Anzeichen einer subendokardialen Ischämie gewertet werden. Durch hyperoxische Beatmung stieg sie tendenziell wieder an, ohne jedoch den Ausgangswert von 1,2 wieder zu erreichen (Abbildung 26).

Das myokardiale Laktat stieg bereits bei der Hämodilution bis zum Hämatokrit von 15% auf das Doppelte des Ausgangswertes an. Am Meßzeitpunkt KH<sub>1</sub> erfolgte ein weiterer Anstieg auf den fast siebenfachen Wert. Durch hyperoxische Beatmung war es nicht möglich den interstitiellen Laktat-Gehalt wieder zu reduzieren (Abbildung 26).

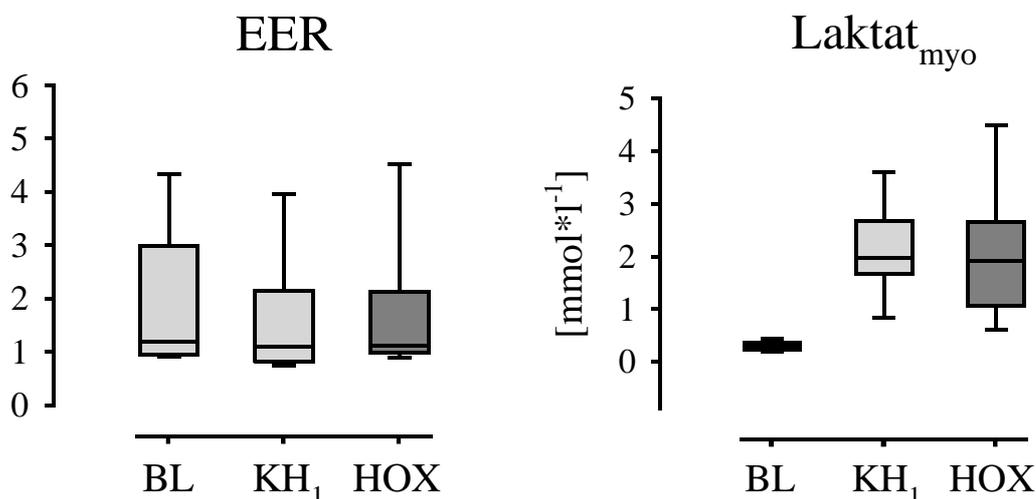


Abbildung 26: Endo-Epi-Ratio (EER) und interstitielle myokardiale Laktatkonzentration während Normoxämie und anschließender Hyperoxämie

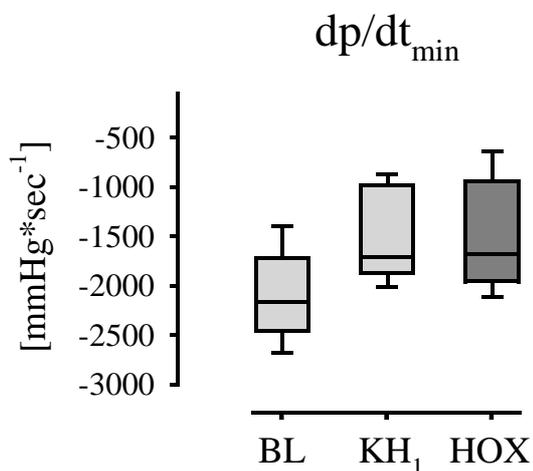


Abbildung 27: Die diastolische Ventrikelfunktion (dp/dt<sub>min</sub>) während Normoxämie und anschließender Hyperoxämie

Ebenso wenig war es möglich durch Hyperoxämie die diastolische Ventrikelfunktion zu verbessern (Abbildung 27).

<i>Variable</i>	<i>BL</i>	<i>Hkt 15%</i>	<i>KH<sub>1</sub></i>	<i>HOX</i>	<i>KH<sub>2</sub></i>
<b>Median<math>\pm\frac{1}{2}</math>(Q3Q1)</b>					
HF [min <sup>-1</sup> ]	147 ± 14	152 ± 14	143 ± 12	135 ± 10	122 ± 38
HZVI [l/(min*m <sup>2</sup> )]	3,9 ± 0,5	4,8 ± 0,4	5,0 ± 0,2	4,3 ± 0,7	3,0 ± 0,8
SVI [ml*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> ]	26 ± 5	35 ± 5	37 ± 4	34 ± 4	27 ± 8
MAP [mmHg]	102 ± 7	98 ± 14	63 ± 6	66 ± 12	38 ± 13
LVP [mmHg]	125 ± 14	125 ± 16	105 ± 9	106 ± 17	88 ± 21
LVEDP [mmHg]	6 ± 4	6 ± 1	5 ± 2	6 ± 1	9 ± 4
SVRI [dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>-2</sup> ]	4202 ± 712	2827 ± 380	1971 ± 212	2349 ± 327	2039 ± 493
LAD <sub>flow</sub> [ml/m <sup>2</sup> ]	55 ± 12	129 ± 44	259 ± 68	141 ± 64	83 ± 58
LAD <sub>VRI</sub> [dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>-2</sup> ]	224284 ± 12981	99071 ± 36369	22541 ± 9182	26206 ± 13210	17451 ± 19716
dp/dt <sub>max</sub> [mmHg/sec]	3515 ± 657	3194 ± 859	3000 ± 872	3092 ± 1037	1726 ± 598
dp/dt <sub>min</sub> [mmHg/sec]	-2166 ± 341	-2205 ± 434	-1713 ± 424	-1684 ± 460	-1235 ± 481
LVSWI [gm*m <sup>-2</sup> ]	370 ± 23	462 ± 74	329 ± 62	280 ± 69	136 ± 47
RVSWI [gm*m <sup>-2</sup> ]	86 ± 6	99 ± 21	95 ± 16	74 ± 5	61 ± 13
CPP [mmHg]	64 ± 3	50 ± 16	27 ± 4	25 ± 9	12 ± 7
SS [%]	8 ± 14	4 ± 16	3 ± 14	5 ± 12	4 ± 14
myoDO <sub>2</sub> [ml/(min*g)]	0,23 ± 0,1	0,27 ± 0,03	0,18 ± 0,1	0,20 ± 0,0	0,11 ± 0,1
EER	1,2 ± 0,9	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,8
Laktat <sub>Myokard</sub> [mmol/l]	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2	2,0 ± 0,6	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,4
Flow <sub>Portal</sub> [l/min]	0,48 ± 0,19	0,59 ± 0,22	0,53 ± 0,26	0,45 ± 0,19	0,41 ± 0,29
p <sub>portal</sub> [mmHg]	8 ± 1	8 ± 2	10 ± 1	9 ± 1	9 ± 2

*Tabelle 7: Übersicht über Veränderungen der Parameter der myokardialen Perfusion und Funktion. HF=Herzfrequenz, HZVI=Herzindex, SVI=Schlagvolumenindex, MAP=mittlerer arterieller Blutdruck, LVP=linksventrikulärer Druck, LVEDP=linksventrikulärer enddiastolischer Druck, PAP=pulmonalarterieller Druck, SVRI=systemischer Gefäßwiderstandsindex; PVRi=pulmonaler Gefäßwiderstandsindex, LAD<sub>flow</sub>=Fluß in der RIVA, LAD<sub>VRI</sub>=Widerstand in der RIVA, dp/dt<sub>max</sub>=maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit, dp/dt<sub>min</sub>=maximale Druckabfallgeschwindigkeit, LVSWI=linksventrikulärer Schlagarbeitsindex, RVSWI=rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex, CPP=koronarer Perfusionsdruck, SS=segmental shortening, myoDO<sub>2</sub>=regionales Sauerstoffangebot an den Herzmuskel, EER=Endo-Epi-Ratio. Jeweils grau unterlegt sind signifikante Veränderungen zum vorherigen Meßzeitpunkt*

### 5.3.2 Anteil des im Plasma physikalisch gelösten Sauerstoffs an der Gewebee-oxygenierung

Die verbesserte O<sub>2</sub>-Versorgung der Mucosa des Darms und des Skelettmuskels, sowie eine konstante myokardiale Funktion bei gleichzeitig reduziertem myokardialen Blutfluß, lassen sich nur durch die bevorzugte Verwertung des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffes zur Gewebeoxygenierung erklären.

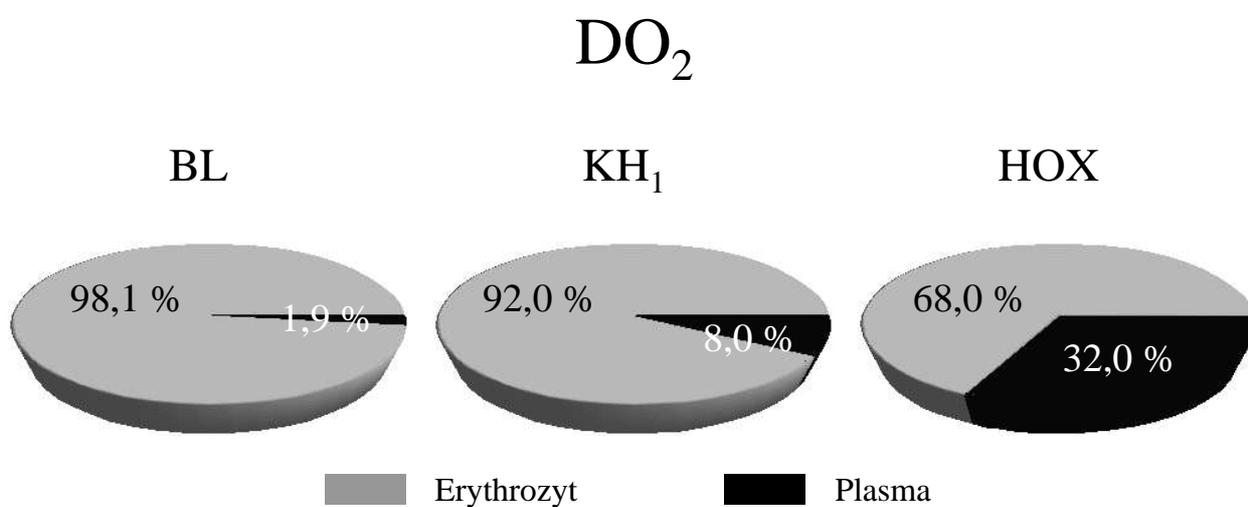


Abbildung 28: Relativer Anteil von Erythrozyten- und Plasma-O<sub>2</sub> an der Gesamtkörper - DO<sub>2</sub>

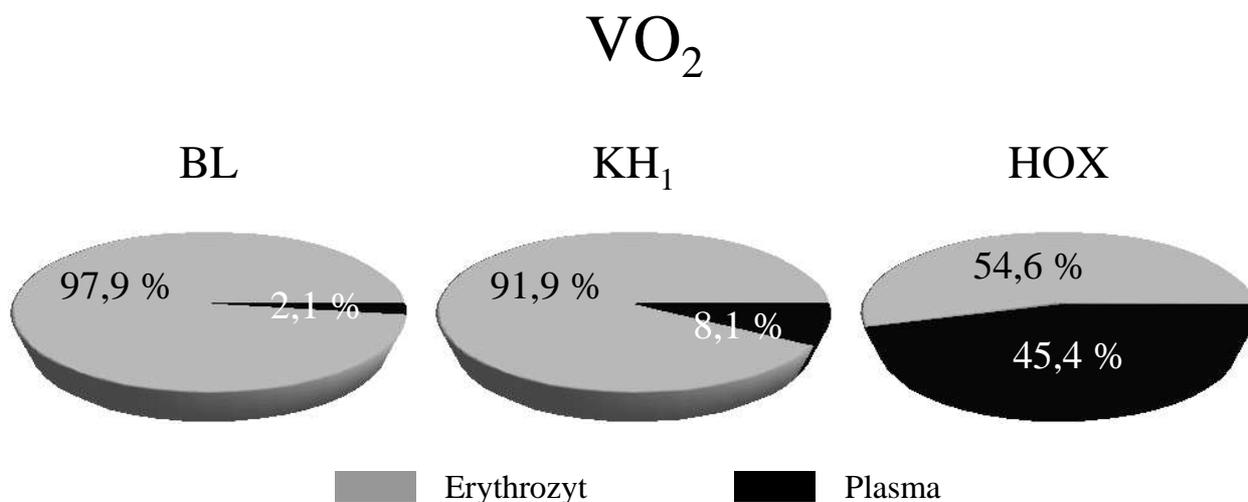


Abbildung 29: Relativer Anteil von Erythrozyten- und Plasma-O<sub>2</sub> an der Gesamtkörper - VO<sub>2</sub>

Mit Beginn der hyperoxischen Beatmung zum Zeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ stieg der relative Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffs an der DO<sub>2</sub> um 300%, der an der VO<sub>2</sub> um 460% an (p<0,05).

## 5.4 Ergebnisse (II)

Während hyperoxischer Beatmung konnte die Hämodilution bis zu Hkt  $3,5 \pm 0,6$  % vertieft werden („KH<sub>2</sub>“), bevor die auf Seite 16 definierten Anzeichen einer myokardialen Dekompensation auftraten, bzw. sich die bei „KH<sub>1</sub>“ durch Hyperoxämie verbesserte Myokardoxygenierung wieder zu verschlechtern begann. Während hyperoxischer Hämodilution bis KH<sub>2</sub> konnten noch einmal  $300 \pm 250$  ml Blut ausgetauscht werden, dies entspricht 18% des zirkulierenden Blutvolumens. Die Menge der hierbei gewonnen Erythrozyten entsprach im Mittel 120 ml eines Erythrozytenkonzentrates mit einem Hämatokrit von 60 %.

### 5.4.1 Myokardiale Funktion

Am Meßzeitpunkt „KH<sub>2</sub>“ war das myokardiale Sauerstoffangebot im Vergleich zum vorherigen Meßzeitpunkt um 45% abgefallen (p<0,05), die Endo/Epi-Ratio lag jetzt nur noch bei  $0,9 \pm 0,8$  (Abbildung 30).

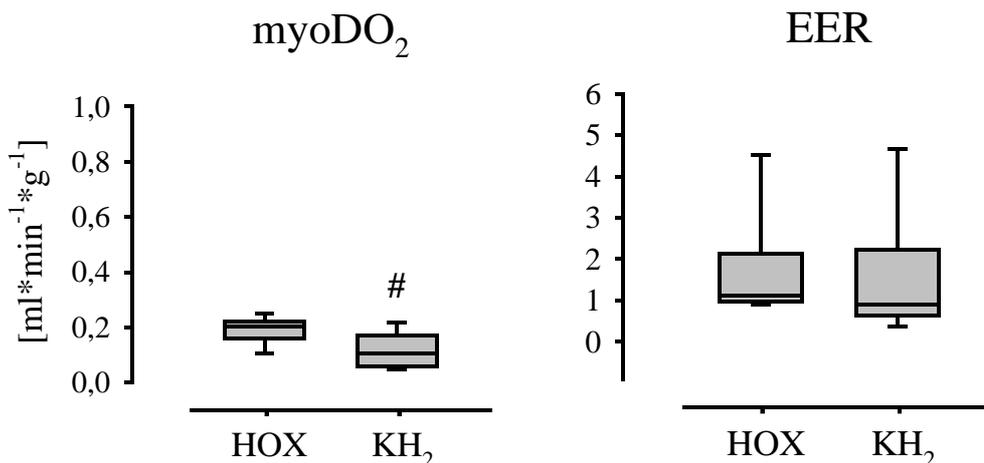


Abbildung 30: Myokardiales Sauerstoffangebot ( $myoDO_2$ ) und endo-epi Ratio (EER) vor Beginn der hyperoxischen Hämodilution und am kritischen Hämatokrit während Hyperoxämie

$dp/dt_{max}$  und LVP fielen bei „KH<sub>2</sub>“ um 44,2% bzw. um 17,0% ab ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 31).

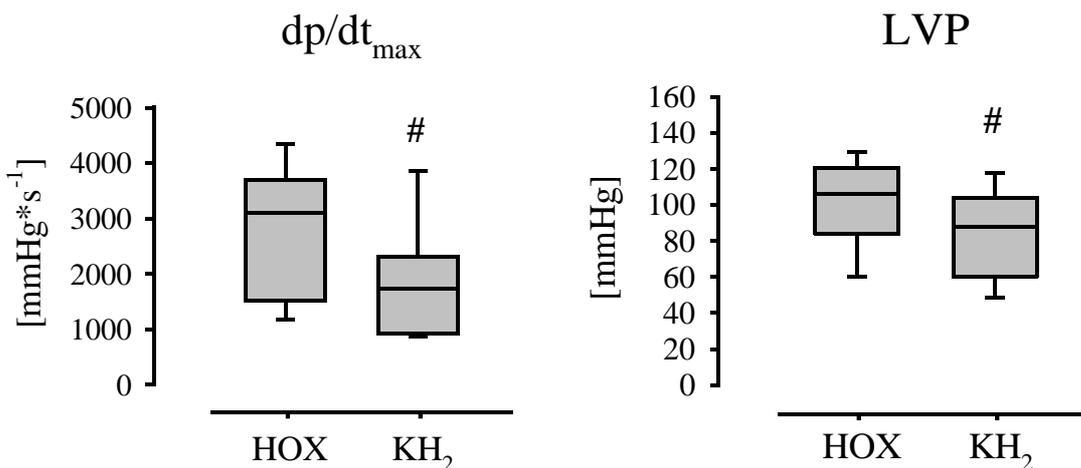


Abbildung 31: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) und linksventrikulärer Druck (LVP) vor Beginn der hyperoxischen Hämodilution und am kritischen Hkt während Hyperoxämie (KH<sub>2</sub>)

#### 5.4.2 Sauerstofftransport

Während hyperoxischer Hämodilution bis auf „KH<sub>2</sub>“ fiel der  $CaO_2$  um 25,7 % ab ( $p < 0,05$ ). Das HZV stieg nicht – wie bei der normoxischen Hämodilution beobachtet – weiter kompensatorisch an, sondern war bei „KH<sub>2</sub>“ um 30,2 % abgefallen ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 32).

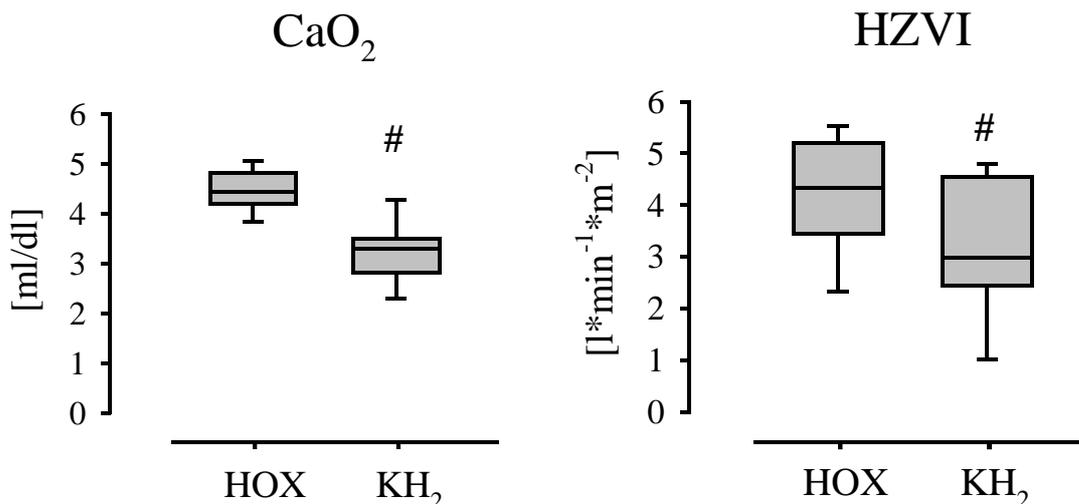


Abbildung 32: Der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO<sub>2</sub>) und der Herzndex (HZVI) vor Beginn der hyperoxischen Hämodilution und am kritischen Hämatokrit während Hyperoxämie

Der Abfall des CaO<sub>2</sub> führte zusammen mit dem Rückgang des HZV zu einem Abfall der Gesamtkörper-DO<sub>2</sub> und -VO<sub>2</sub> bei „KH<sub>2</sub>“ um 50% (Abbildung 33).

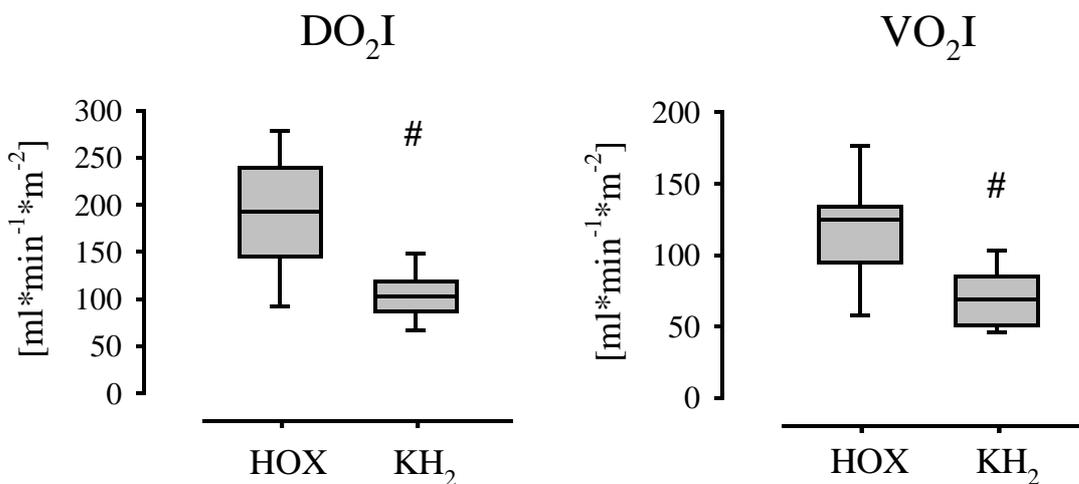


Abbildung 33: Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>) und Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) vor Beginn der hyperoxischen Hämodilution und am kritischen Hkt (KH<sub>2</sub>) während Hyperoxämie

### 5.4.3 Gewebeoxygenierung

Die kardiale Dekompensation zum Meßzeitpunkt „KH<sub>2</sub>“, und die resultierende Einschränkung der O<sub>2</sub>-Versorgung der Gewebe ist an den Veränderungen des tpO<sub>2</sub> auf der Mucosa des Darms und auf dem Skelettmuskel erkennbar.

Der  $tpO_2$  fiel im Median um 44,2% (Darmmucosa) bzw. um 63,8% (Skelettmuskel) ab (Abbildung 34). Die gemessenen Werte waren vergleichbar mit denen zum Meßzeitpunkt „KH<sub>1</sub>“. Die Histogramme waren deutlich nach links verschoben, die relative Anzahl der hypoxischen Werte nahm auf dem Skelettmuskel vom Meßzeitpunkt „HOX“ auf den Meßzeitpunkt „KH<sub>2</sub>“ von 39,6% auf 66,91%, und auf der Mucosa des Darms von 22,6% auf 49,3% zu ( $p < 0,05$ ).

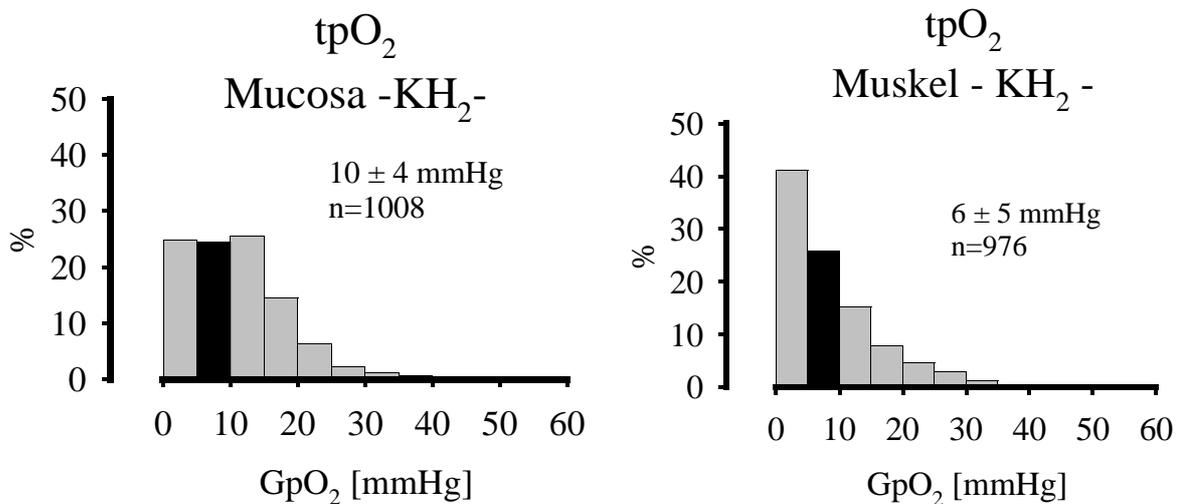


Abbildung 34:  $tpO_2$  von jejunaler Mucosa und Skelettmuskel am kritischen Hämatokrit während Hyperoxämie (KH<sub>2</sub>)

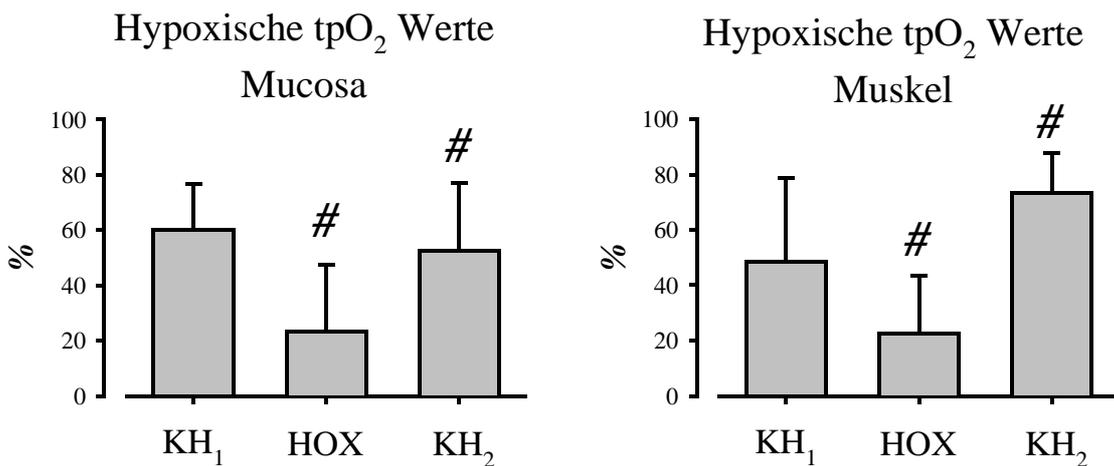


Abbildung 35: Relative Anzahl der hypoxischen Werte des  $tpO_2$  der Mucosa und des Skelettmuskels in Prozent zu den Meßzeitpunkten KH<sub>1</sub>, HOX, KH<sub>2</sub>. (# signifikante Änderung zum vorherigen Meßzeitpunkt)

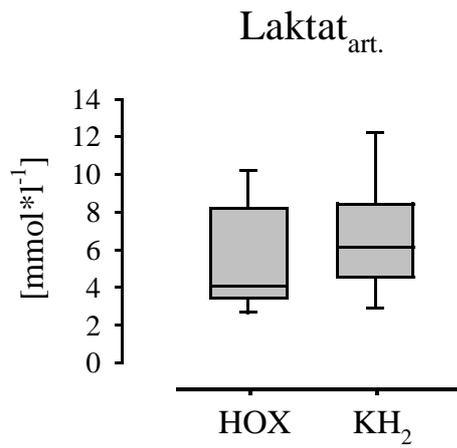


Abbildung 36: Konzentration des arteriellen Laktats vor Beginn der hyperoxischen Hämodilution und am kritischen Hkt ( $Hkt_2$ ) während Hyperoxämie

Während hyperoxischer Hämodilution auf den Meßzeitpunkt „KH<sub>2</sub>“ stieg der Wert des arteriellen Laktats um 48% an (n.s).

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Bei der normoxischen Hämodilution ( $\text{FiO}_2$  0,21) mit HAES 6%<sup>54</sup> wurde der durch signifikante EKG-Veränderungen definierte kritische Hämatokrit ( $\text{KH}_1$ ) bei Hausschweinen in tiefer Allgemeinanästhesie bei  $7,2 \pm 1,2$  % ermittelt. Alle 9 untersuchten Tiere wiesen zu diesem Zeitpunkt die vorher festgelegten Anzeichen einer Myokardischämie, sowie eine deutliche Gewebhypoxie des Darms und der Skelettmuskulatur auf.
2. Durch die hyperoxische Beatmung ( $\text{FiO}_2$  1,0) zum Zeitpunkt „ $\text{KH}_1$ “ waren myokardiale Ischämiezeichen im EKG bei 5 von 9 Tieren vollständig, und bei den restlichen 4 Tieren zumindest teilweise rückläufig.
3. Mit Beginn der Hyperoxämie war eine Abschwächung der durch die normovolämische Hämodilution induzierten Kompensationsmechanismen zu beobachten ( $\text{HZV} \downarrow$ ,  $\text{SVRI} \uparrow$ ,  $\text{KBF} \downarrow$ ).
4. Trotz Zunahme des koronarvaskulären Widerstandes und Abnahme des koronaren Blutflusses blieb die myokardiale Funktion während Hyperoxämie erhalten.
5. Die zum Zeitpunkt „ $\text{KH}_1$ “ bestehende Gewebhypoxie des Darms und des Skelettmuskels war während Hyperoxämie rückläufig.
6. Der teilweise Rückgang von Myokardischämie und Gewebhypoxie während Hyperoxämie erlaubte die Fortsetzung der Hämodilution (jetzt: „hyperoxische Hämodilution“) bis letztendlich eine finale kardiale Dekompensation eintrat. Der zu diesem Zeitpunkt ermittelte Hkt („ $\text{KH}_2$ “) lag bei  $3,5 \pm 0,6$  %.
7. Das während hyperoxischer Hämodilution von „ $\text{KH}_1$ “ bis „ $\text{KH}_2$ “ zusätzlich austauschbare

---

<sup>54</sup> HAES 6%, MW 200 000, Sub.: 0,5; Fresenius, Bad Homburg, Deutschland

Blutvolumen betrug  $300 \pm 250$  ml.

	BL	KH <sub>1</sub>	HOX	KH <sub>2</sub>
HZV	•	↑	↓	↓↓
SVRI	•	↓	↑	↓↓
CaO <sub>2</sub>	•	↓	↑	↓↓
DO <sub>2</sub>	•	↓	↔	↓↓
tpO <sub>2</sub> Mucosa	•	↓↓	↑	↓↓
tpO <sub>2</sub> Muskel	•	↓↓	↑	↓↓
dp/dt <sub>max</sub>	•	↓	↔	↓
dp/dt <sub>min</sub>	•	↓	↔	↔

*Tabelle 8: Schematische Übersicht wichtiger Parameter. Dargestellt ist jeweils die Änderung zum vorherigen Meßzeitpunkt.*

## 6.2 Diskussion der Methoden

### 6.2.1 Diskussion des Versuchsprotokolls

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, herauszufinden, ob durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff eine Verbesserung der myokardialen Funktion und der Gewebeoxygenierung am kritischen Hämatokrit zu erreichen ist. Hierzu ist es notwendig den kritischen Hämatokrit unter Normoxämie zu definieren, und anschließend die Effekte der hyperoxischen Beatmung auf myokardiale Funktion und Gewebeoxygenierung an diesem Hämatokrit zu untersuchen (intraindividuelle Veränderungen). Um die Effekte der hyperoxischen Beatmung auf den Organismus zu identifizieren, ist nur eine Versuchsgruppe notwendig (intraindividuellem Vergleich über die Zeit; jedes Tier stellt seine eigene Kontrolle dar). Dies entspricht auch dem klinischen Vorgehen; erst bei kritischer Einschränkung der systemischen und myokardialen Sauerstoffversorgung wird man mit der hyperoxischen Beatmung beginnen.

Zur Überprüfung der klinischen Relevanz dieser Veränderungen wurden im vorliegenden Modell alle Tiere anschließend bis zur myokardialen Dekompensation weiter hämodiluiert, und dieser Zeitpunkt als zweiter kritischer Hämatokrit bezeichnet. Unter der Vermutung, daß Hyperoxämie zu einer Verbesserung von myokardialer Funktion und Gewebeoxygenierung führt, sollte eine Vertiefung der Hämodilution über  $KH_1$  hinaus bis zu deutlich niedrigeren Hkt-Werten ( $KH_2$ ) möglich sein.

Allerdings können  $KH_1$  und  $KH_2$  nicht direkt miteinander verglichen werden, die Kriterien für den ersten kritischen Hämatokrit weisen eine wesentlich höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität auf, als die Kriterien für den zweiten kritischen Hämatokrit (Seite 16). Hätte anstelle des Nachweises einer möglichen Vertiefung der Hämodilution während Hyperoxämie die zusätzliche Anämietoleranz, bzw. das zusätzlich austauschbare Blutvolumen untersucht werden sollen, wäre es notwendig gewesen, das Versuchsprotokoll um wenigstens zwei Versuchsgruppen zu erweitern:

In einer Kontrollgruppe wäre nach Erreichen des kritischen Hkt keine weitere Intervention vorgenommen worden, in der zweiten Kontrollgruppe von Beginn an unter dem Schutz der hyperoxischen Beatmung bis zum Auftreten der myokardialen Ischämiezeichen hämodiluiert worden. Hierbei wären der kritische Hämatokrit unter normoxischer Beatmung und der kritische Hämatokrit unter Hyperoxie direkt vergleichbar gewesen. Es ist allerdings nicht bekannt, ob in einem derartigen Versuchsprotokoll die Sensitivität und die Spezifität von EKG-Veränderungen für das Auftreten von myokardialen Ischämiezeichen für normoxische und hyperoxische Beatmung vergleichbar sind.

Zur Beantwortung der Frage, welchen Einfluß die Beatmung mit reinem Sauerstoff auf die myokardiale Funktion und die Gewebeoxygenierung am kritischen Hämatokrit hat, ist das durchgeführte Vorgehen ausreichend, und weitere Versuchsgruppen sind nicht notwendig.

### 6.2.2 Diskussion des Modells

Die vorliegende Untersuchung wurde am Modell des narkotisierten, laparotomierten und sternotomierten Hausschweines durchgeführt. Lediglich bei der Hälfte der Versuche konnten vollständige Datensätze erhoben werden. Drei Tiere verstarben aufgrund von präparatorischen Problemen, vier Tiere verstarben am ersten kritischen Hämatokrit vor der vollständigen Registrierung des kompletten Datensatzes. Ein Tier mußte aufgrund eines vorbestehenden Ventrikelseptumdefektes, und ein weiteres aufgrund eines linksventrikulären Pumpversagens am ersten kritischen Hämatokrit („KH<sub>1</sub>“) ausgeschlossen werden (LVEDP >35).

Die hohe Ausfallsrate von 50% ist kennzeichnend für die Schwere des gewählten Tiermodells. 20 % aller Tiere die den Meßzeitpunkt KH<sub>1</sub> erreichten, verstarben während der nachfolgenden Datenaquisition. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß bei einem weniger extremen Tiermodell (ohne Thorako-, bzw. Laparotomie) akzentuiertere Effekte der hyperoxischen Beatmung auf die myokardiale Funktion und die Gewebeoxygenierung beobachtet werden könnten.

Es ist somit allerdings allerdings davon auszugehen, daß die Wahl des extremen Modells eher zu einer systematischen Unterschätzung der Effekte der hyperoxischen Beatmung führte.

### 6.2.3 Anästhesie

Da in der dargestellten Versuchsserie die Effekte von hyperoxischer Beatmung ( $\text{FiO}_2$  1,0) am kritischen Hämatokrit in Vollnarkose untersucht werden sollten, wurde als Narkoseform die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Midazolam und Fentanyl gewählt. Somit war es nicht erforderlich, der Beatmungsluft ein volatiles Anästhetikum beizumischen, was zwangsläufig zu einer  $\text{FiO}_2 < 1,0$  geführt hätte. Außerdem ist bei Zumischen eines volatilen Anästhetikums zur Inspirationsluft die direkte Messung der  $\text{VO}_2$  mit dem Deltatrac Metabolic Monitor aus technischen Gründen unmöglich [125].

Fentanyl ist ein Morphinagonist aus der Klasse der 4 – Anilinopiperidine mit einer mittleren Wirkdauer von 20 - 30 min. Der Einfluß auf die Hämodynamik und insbesondere die myokardiale Kontraktilität ist selbst bei hoher Dosierung gering [26, 31].

Midazolam ist ein Hypnotikum aus der Reihe der Benzodiazepine mit einer Wirkdauer von ca. 45 min [26]. Trotz negativ inotroper und gefäßdilatierender Wirkung werden bei kreislaufgesunden Individuen mit adäquaten intravasalen Füllungsdrücken nur geringe Veränderungen des Blutdruckes und eine leichte Abnahme der Herzfrequenz beobachtet.

Die Muskelrelaxation wurde mit Pancuronium aufrechterhalten. Pancuroniumbromid ist ein Ammoniumderivat des Androstan. Es wirkt als kompetitiver Antagonist der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren der quergestreiften Muskulatur. Es besitzt eine Wirkdauer von ca. einer Stunde, und führt zu einer Vagolyse, wodurch es über eine Steigerung der HF zu einer leichten Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfes kommt [26].

Insgesamt sind die Kreislaufwirkung der verwendeten Substanzen und insbesondere die supprimierende Wirkung auf die kardialen Kompensationsmechanismen der Hämodilution als

gering einzustufen [149].

#### 6.2.4 Wahl des Diluens

Zur Hämodilution wurde 6% - Hydroxyethylstärke (HAES) mit einem Molekulargewicht von 200 000 Dalton, und einem Substitutionsgrad von 0,5 verwendet. HAES wird von der körpereigenen Amylase abgebaut [34, 101]. Über die Nieren können nur Stärkeanteile mit einem Molekulargewicht unter 70 000 D ausgeschieden werden. Bei der verwendeten Stärkelösung mit einem mittlerem Molekulargewicht von 200 000 D werden aus dem "großmolekularen Pool" durch  $\alpha$ -Amylase ständig kleinere, onkotisch wirksame Stärkemoleküle enzymatisch abgespalten [66, 110, 130].

Bei der verwendeten Stärkelösung stellt sich so ein Gleichgewicht zwischen der Ausscheidung von Spaltprodukten unter 70 000 D und dem Abspalten von Teilen über 70 000 D ein. Die verwendete Lösung verhält sich daher über einen längeren Zeitraum trotz kontinuierlichen Abbaus isoonkotisch, ihr Volumeneffekt bleibt über einen längeren Zeitraum erhalten (2-4 h). Große Volumenverschiebung zwischen intravasalem und interstitiellen Raum sind nicht zu erwarten.

6% HAES 200 000/0,5 ist auch in der klinischen Praxis eine häufig gewählte Infusionslösung zur Kompensation von akuten Blutverlusten [101].

### 6.3 Diskussion der Meßmethoden

#### 6.3.1 Messung des Blutvolumens

Das Volumen verschiedener Flüssigkeitskompartimente läßt sich beim Menschen nur durch die Analyse einer Farbstoffverdünnungskinetik bestimmen [50, 54, 69]. Die verwendeten Farbstoffe müssen für die Volumenmessung verschiedener Kompartimente unterschiedliche Eigenschaften

erfüllen. So darf sich ein Farbstoff mit dem das Blutvolumen gemessen werden soll nur im Vollblut verteilen. Er darf das Gefäßsystem nicht verlassen, und sollte mit einer definierten Kinetik verstoffwechselt werden [14].

Der Farbstoff Indocyaningrün verbleibt nach Injektion an Albumin gebunden im Plasma und extravasiiert nicht. Ein Übertritt in den Intrazellularraum von Erythrozyten ist ebenfalls unmöglich. Nach entsprechender Eichung des Photometers mit Vollblut kann mit dem „Plasmamarker“ ICG auch das (Voll-)Blutvolumen ermittelt werden. Da eine Eichung des Systems vor jeder Messung stattfindet, wird entsprechenden Hkt-Schwankungen, die zwangsläufig auch mit Veränderungen des Plasmavolumens vergesellschaftet sind, Rechnung getragen. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Leberfunktion unter 10 min. Somit sind repetitive Blutvolumenmessungen auch in kurzen Zeitabständen möglich. Nach 6 Halbwertszeiten sind mehr als 98 % des injizierten Indocyaningrüns abgebaut. Da die Meßzeitpunkte, bei denen das Blutvolumen bestimmt wurde, länger als eine Stunde auseinanderlagen, darf davon ausgegangen werden, daß sich die Messungen gegenseitig nicht beeinflussten [51, 122].

Auf die Messungen des Blutvolumens zu den Meßzeitpunkten „KH<sub>1</sub>“ und „KH<sub>2</sub>“ wurde verzichtet, um eine zusätzliche Kreislaufbelastung der Tiere am kritischen Hämatokrit durch die Messung selbst zu vermeiden. Außerdem kann am kritischen Hämatokrit nicht von einer homogenen Verteilung des gesamten Blutvolumens im Körper ausgegangen werden. So könnte eine Kreislauf-Zentralisation zu einem systematischen Unterschätzen des Blutvolumens führen.

### 6.3.2 Sauerstofftransport

Für die Berechnung der Parameter des Sauerstofftransportes wurden die Hb-Konzentration, der pO<sub>2</sub>, und die SO<sub>2</sub> jeweils arteriell, gemischt-venös und portal-venös gemessen, und der jeweilige O<sub>2</sub>-Gehalt aus diesen Werten errechnet. Bei der Bestimmung des Sauerstoffgehaltes mit dem CO – Oximeter wird der physikalisch im Plasma gelöste Sauerstoff nicht berücksichtigt, und der O<sub>2</sub>-

Gehalt damit vor allem während Hyperoxämie falsch niedrig eingeschätzt.

Zusätzlich wurden sämtliche Berechnungen für die Konzentrationen von Methämoglobin und Kohlenmonoxid – Hämoglobin korrigiert, da diese beiden Hämoglobinspezies nicht am Sauerstofftransport und somit nicht an der Gewebeoxygenierung teilnehmen.

### 6.3.3 Gewebeoxygenierung

Die Gewebeoxygenierung wurde sowohl direkt auf Skelettmuskel und Darmmucosa bestimmt, als auch indirekt von Parametern des Sauerstofftransportes bzw. -metabolismus abgeleitet.

#### 6.3.3.1 Globale Parameter der Gewebeoxygenierung

Der Sauerstoffpartialdruck im gemischtvenösen Blut ( $p_{vO_2}$ ) kann unter der Annahme zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung des Gesamtorganismus herangezogen werden, daß sich der  $pO_2$  des postkapillären Blutes bei Durchströmen eines Organs in derselben Weise an den  $pO_2$  des angrenzenden Gewebes angleicht, wie der  $pO_2$  des pulmonalarteriellen Blutes beim Durchströmen der Lunge an den alveolären  $pO_2$ . Der Gewebe- $pO_2$  und der  $p_{vO_2}$  korrelieren zwar schlecht, Veränderungen des  $p_{vO_2}$  reflektieren jedoch approximativ Veränderungen des Gewebe- $pO_2$ . Der  $p_{vO_2}$  ändert sich darüberhinaus gleichsinnig mit Veränderungen des Herzzeitvolumens und gegensinnig zu Veränderungen der  $VO_2$ , unter der Voraussetzung, daß der Anteil der peripheren Shuntdurchblutung am Herzzeitvolumen gering ist; er sollte jedoch nicht isoliert interpretiert werden [75].

Die Serum-Laktatkonzentration, der pH und der BE - ermittelt in Proben aus der Aorta, bzw. der A. pulmonalis – reflektieren global den zellulären Stoffwechsel und die Sauerstoffversorgung des Gesamt-Organismus. Im Falle von Gewebeischämie und -hypoxie steigt infolge des anaeroben Glucosemetabolismus die Serum-Laktatkonzentration. Die Gasanalyse der portalvenösen Blutproben reflektiert Veränderungen der Gewebesauerstoffversorgung im Splanchnikusgebiet.

### 6.3.3.2 Lokale Gewebeoxygenierung

Zur Bestimmung der lokalen Gewebeoxygenierung wurden die Mucosa des Jejunum, und der Musculus rectus abdominis gewählt.

Die lokale  $tpO_2$ -Messung wurde mit Mehrkanal-Dortmund-Oberflächenelektroden (MDO) durchgeführt, um die Verfälschung der Meßwerte durch Gewebetrauma so gering wie möglich zu halten. Es ist bekannt, daß  $tpO_2$ -Werte, die mit Hilfe von Stichelektroden ermittelt wurden, sich signifikant von mit MDO – Elektroden erhobenen Werten unterscheiden [32]. Die Ursache hierfür ist am ehesten in dem durch die Stichelektroden verursachten Gewebetrauma mit konsekutiver Blutung und Ödem zu sehen [158].

Das Gewicht der MDO-Elektroden kann durch den Verschuß von Mikrogefäßen die mukosale Mikrozirkulation verändern. Aus diesem Grund wurde beim Aufsetzen der Sonde darauf geachtet, daß möglichst wenig Druck auf das Gewebe ausgeübt wird [32]. Da die Meßwerte online registriert wurden, konnte eine fehlerhafte Auflage der Sonde sofort erkannt, und korrigiert werden. Sie zeigte sich durch eine atypische Einstellungskinetik der Elektrodensignale.

Um mit Hilfe der MDO-Elektroden Aussagen über die lokale Gewebeoxygenierung treffen zu können ist es wichtig, die Mikrozirkulation, und damit den regionalen Blutfluß des betreffenden Gewebes nicht durch Präparation, Lagerung, oder die Messung selbst zu beeinflussen. Die ermittelten Summenhistogramme zeigen daraus folgende Veränderungen der Mikrozirkulation sensitiv an [87]. Aus diesem Grund wurden sowohl der Darm, als auch der Muskel äußerst vorsichtig präpariert. Der Darm wurde antimesenterial inzidiert. Da die jejunale Gefäßversorgung vom Mesenterium ausgeht, ist auf diese Weise eine geringe Verletzung der versorgenden Gefäße zu erwarten. Gemessen wurde dann immer auf den mesenteriumsnahen Abschnitten des Darms, um die Sonden möglichst weit entfernt von der Inzision aufsetzen zu können.

Die verwendeten MDO-Elektroden „verbrauchen“ während der Messung kontinuierlich Sauerstoff, um einen entsprechenden Diffusionsgradienten für Sauerstoff an der Elektrode aufrecht zu erhalten. Nur dieser Diffusionsgradient ermöglicht es, einen Stromfluß zu messen, der dann proportional zum Sauerstoffpartialdruck des unter der Elektrode befindlichen Gewebes ist. Der O<sub>2</sub>-Verbrauch der Meßsonden beeinflusst die Messung allerdings kaum [38, 39].

Der tpO<sub>2</sub> ist abhängig von der Temperatur des untersuchten Gewebes, von den die Sondenspitze überziehenden Materialien, und vor allem vom Oxidationszustand der Sondenspitze [95]. Insbesondere der Grad der Oxidation an der Sondenspitze verändert sich während des Versuchsablaufs. Die Dicke der Oxidschicht nimmt kontinuierlich zu, was zu einer sogenannten „Elektroden-Drift“ führt, d.h. bei konstantem pO<sub>2</sub> (z.B. einer Eichlösung) werden mit zunehmender Zeitdauer unterschiedliche Stromstärken gemessen. Um diese systematischen Fehler gering zu halten wurden die Sonden zwischen zwei Meßzeitpunkten immer mit drei verschiedenen Gasgemischen (O<sub>2</sub> – Konz.: 0%, 5%, 21%) geeicht.

Bei der Messung des tpO<sub>2</sub> mit Hilfe von MDO–Elektroden wird der pO<sub>2</sub> an der *Oberfläche* eines Gewebes bestimmt. Die Diffusion von O<sub>2</sub> aus tieferen Gewebeschichten an die Organoberfläche ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Im Vordergrund stehen die regionale Durchblutung des Gewebes, die lokale Kapillardichte, regionale Inhomogenitäten der Kapillarweite und die Partialdruckdifferenz zwischen Gewebe und kapillärem Blut [88]. Ein Maß für die Güte der erhobenen Meßwerte ist der Wertebereich der gemessenen Sauerstoffpartialdrücke. Durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff steigt der arterielle Sauerstoffpartialdruck bei intakter Lungenfunktion zwar auf Werte deutlich über 400mmHg an, würde man jedoch mit Hilfe der MDO–Elektroden ähnlich hohe Werte messen, entsprächen diese nicht dem Wert des Sauerstoffpartialdruckes des Gewebes,

sondern es müßte davon ausgegangen werden, daß z.B. metabolisch inaktive Faszien-schichten, Gewebeflüssigkeit, Arteriolen etc. einen erheblichen Anteil an der Messung hätten. Der  $pO_2$  der metabolisch aktiven Zelle liegt zwischen 4 und 25mmHg, abhängig vom Gewebe, der einzelnen Zelle und dem gemessenen Zellorganell [114]. Aus diesem Grund würde ein gemessener  $pO_2$  von z.B. 400 mmHg nicht den Partialdruck eines metabolisch aktiven Gewebes anzeigen, sondern müßte vielmehr als Fehlmessung interpretiert werden [62].

Mißt man nur an einer definierten Stelle auf der Organoberfläche, so erhält man einen Wert, der repräsentativ für diese Position, nicht aber für das benachbarte Gewebe, und vor allem nicht für das gesamte Organ ist. Aus diesem Grund wurden für jedes Organ und jeden Meßzeitpunkt 120 Meßwerte erhoben. Die Stelle, auf der die Elektrode plaziert wurde, wurde nach dem Zufallsschema für jeden Meßzeitpunkt verändert. Hierdurch sollte eine systematische Beeinflussung der Messung vermieden werden. Die einzelnen Werte wurden in Summenhistogrammen dargestellt. So kann neben dem Median auch die Form und die Lage der Verteilung der Meßwerte beurteilt werden. Anhand der Streuung der Meßwerte und dem Auftreten von hypoxischen Werten (0-10 mmHg) können eine Gewebehypoperfusion und -hypoxie erkannt werden (Abbildung 37).

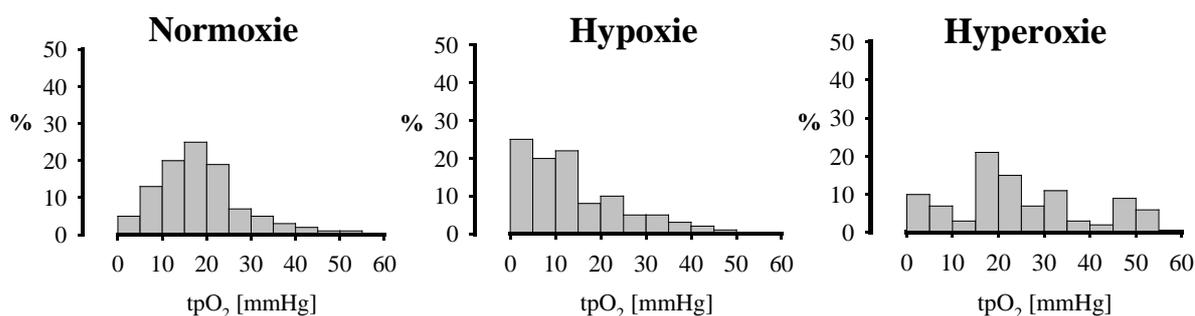


Abbildung 37: Drei schematische Beispiele für typische  $tpO_2$ -Histogramme, jeweils mit deutlichen, für die angegebene  $O_2$ -Versorgung typischen Veränderungen.

#### 6.3.4 Regionaler Organblutfluß

Das regionale Sauerstoffangebot eines Organs ergibt sich aus dem arteriellen Sauerstoffgehalt

und dem regionalen Organblutfluß [3, 109, 118, 119].

Die Organperfusion läßt sich mit einer hohen räumlichen Auflösung mit Hilfe der Injektion von Mikrosphären bestimmen [62, 70]. Wurden hierfür früher radioaktive Mikrosphären verwendet, so wird heute vermehrt auf eine Messung mit fluoreszierenden Mikrosphären übergegangen. Dies vermindert die Strahlenbelastung des Personals und die Kosten für Lagerung und Entsorgung des radioaktiven Kadavers, erfordert aber im Gegenzug eine aufwendige Aufbereitung der Proben vor der eigentlichen Messung. Es konnte gezeigt werden, daß die mit den beiden Methoden ermittelten regionalen Blutflüsse gut korrelieren [35, 49, 142].

Grundlage der Messung des regionalen Blutflusses mit Hilfe der Mikrosphären ist die Embolisation von Arteriolen. Mögliche Fehlerquellen sind:

1. Das „Shunting“ von Mikrosphären aus dem Herzen in das venöse Stromgebiet unter Umgehung von Kapillaren.
2. Eine zu geringe Anzahl von Mikrosphären in der Organprobe.
3. Inhomogene Verteilung der Mikrosphären im Gefäßsystem.

Für die Messung des regionalen Blutflusses am Herzen konnte gezeigt werden, daß bei einer Injektion der Mikrosphären in das linke Herzohr keine hohen Shuntvolumina beobachtet werden [15], sofern keine anatomischen Besonderheiten des Herzens vorliegen.

Um den regionalen Blutfluß mit hinreichender Genauigkeit bestimmen zu können, sollte eine Mindestmenge von 400 Mikrosphären in der zu bestimmenden Gewebeprobe enthalten sein. Unter diesen Umständen läßt sich der regionale Blutfluß in einem Konfidenzintervall von 95% bestimmen. Um dies zu gewährleisten, wurde die Menge der zur Injektion benötigten Mikrosphären mit einer Formel des Herstellers abgeschätzt<sup>55</sup>. Durch die Injektion der doppelten Menge Mikrosphären wurde sichergestellt, daß die für eine valide Messung minimale benötigte Menge in einer

---

<sup>55</sup>  $N_{\min} = 400(n)/[Q_{\text{organ}}/Q_{\text{total}}]$

Organprobe sicher überschritten wurde.

Grundvoraussetzung für die korrekte Bestimmung des regionalen Organblutflusses ist die homogene Durchmischung des Blutes mit Mikrosphären vor Eintritt in die Mikrostrombahn [70]. Bei der Injektion der Mikrosphären in das linke Herzohr ist durch die Durchmischung von Blut und Injektat im linken Vorhof und der linken Kammer eine homogene Verteilung gewährleistet. Um nicht nur den relativen Blutfluß, sondern auch den absoluten Blutfluß innerhalb einer Gewebeprobe angeben zu können, wurden aortale Referenzen mit einem definiertem Fluß abgenommen.

Die Bestimmung des regionalen Blutflusses ermöglicht zusammen mit der Bestimmung des  $\text{CaO}_2$  die Beurteilung des regionalen Sauerstoffangebotes innerhalb eines Organs. Darüberhinaus ist am Herzen durch die Beurteilung der sog. Endo – Epi – Ratio, also des Verhältnisses aus subendo- und subepikardialen myokardialen Blutfluß, die Detektion einer subendokardialen Myokardischämie möglich.

### 6.3.5 Myokardiale interstitielle Mikrodialyse

Es bieten sich verschiedene Möglichkeiten an, den myokardialen  $\text{O}_2$ -Metabolismus zu analysieren. Durch das Einbringen eines Katheters in den Sinus coronarius können durch die Bestimmung von koronarvenösen  $\text{pO}_2$ ,  $\text{O}_2$ -Gehalt und der koronarvenösen Serum-Laktatkonzentration Aussagen über den myokardialen Stoffwechsel getroffen werden.

Eine weitere Möglichkeit ist die Drainage von kardialer Lymphflüssigkeit über den Ductus thoracicus [160], bzw. die Bestimmung der Konzentration von Stoffwechselmetaboliten in bioptisch gewonnenen Probematerialien. Nachteil ist die Beeinflussung der Messung durch die Traumatisierung der Gewebeprobe und die Veränderung der Zielparameter durch enzymatischen Abbau [160].

Mit Hilfe von Mikrodialysetechniken ist es möglich die passive Diffusion von interstitieller Flüssigkeit aus dem Gewebe in ein kapilläres Blutgefäß nachzuahmen [99, 100]. Hierdurch läßt sich ein Dialysat gewinnen, dessen Gehalt an Glucose, Laktat und Pyruvat weitestgehend dem der interstitiellen Flüssigkeit entspricht. Ursprünglich wurde die Mikrodialysetechnik zur Erfassung des cerebralen Metabolismus entwickelt. Mit Hilfe spezieller, flexibler Katheter ist aber auch eine Bestimmung der Zusammensetzung von interstitieller myokardialer Flüssigkeit möglich [159].

Die Mikrodialysetechniken wurden mit einer standardisierten Einstichtiefe in das Myokard implantiert, und durch Nähte fixiert, um eine artifizielle Disklokation der Sondenspitze zu verhindern. Hintergrund dieses Vorgehens ist der Nachweis unterschiedlicher Laktatkonzentrationen in Abhängigkeit von der Position der Sondenspitze. So ist im Falle einer Ischämie die Laktatkonzentration im Bereich des Endokards größer als im Bereich des Epikards [22].

Die Laktatkonzentration im Dialysat ist ein akzeptierter Marker für myokardiale Ischämien [161]. Die Höhe der Laktatkonzentration korreliert dabei mit dem Schweregrad der myokardialen Ischämie. Die Mikrodialyse erlaubt die kontinuierliche Bestimmung der interstitiellen myokardialen Laktatkonzentration [160]. Es kann hierbei relativ atraumatisch gearbeitet werden, und im Gegensatz zur Biopsie verändert sich die Konzentration der zu bestimmenden Metaboliten im Dialysat bis zum Zeitpunkt der Probenanalyse durch Kühlung nicht mehr.

## 6.4 Diskussion der Ergebnisse (I)

In Analogie zum Ergebnisteil werden im Folgenden die Ergebnisse der verschiedenen Abschnitte des Protokolls (normoxische Hämodilution bis „KH<sub>1</sub>“, Beginn der Hyperoxämie „HOX“ und hyperoxische Hämodilution bis „KH<sub>2</sub>“) getrennt voneinander diskutiert.

## 6.4.1 EKG-Veränderungen

### 6.4.1.1 Bedeutung des EKG als Indikator für den kritischen Hämatokrit

Am kritischen Hämatokrit sinkt das  $O_2$ -Angebot ( $DO_2$ ) an die Gewebe unter den  $O_2$ -Bedarf, und die Gesamtkörper- $VO_2$  wird abhängig von der  $DO_2$ . Dabei kann der kritische Hämatokrit allerdings für verschiedene Organe und Organsysteme unterschiedlich hoch sein. Gewebe bzw. Organe mit einer niedrigen regionalen  $VO_2$ , wie z.B. Fett, besitzen auch einen niedrigen kritischen Hämatokrit, da die Abhängigkeit der  $VO_2$  von der  $DO_2$  in diesen Geweben erst bei sehr niedrigen Hämatokritwerten eintritt. Im Gegensatz dazu haben die intestinale Mukosa und das Myokard einen sehr viel höheren  $O_2$ - und Energieverbrauch [73, 74]. Während Hämodilution steigen der  $O_2$ -Bedarf und damit die  $VO_2$  insbesondere des Myokards stark an, da das Herz in dieser Situation zum wichtigsten Organ für die Kompensation der Verdünnungsanämie wird.

Bei Erreichen des kritischen Hkt des Myokards, fällt das HZV ab, da das Herz nicht mehr in der Lage ist, seinen Struktur- und vor allem seinen Funktionsstoffwechsel unter anaeroben Bedingungen aufrecht zu erhalten. Die Folge ist eine generalisierte Minderperfusion der Gewebe, eine Abnahme der Gesamtkörper- $DO_2$ , mit einer globalen Gewebehypoxie. Aus diesem Grund definiert der kritische Hämatokrit des Myokards „funktionell“ auch immer den kritischen Hkt des gesamten Organismus.

Als Indiz für das Erreichen des kritischen Hämokrits galt daher in unserer Studie die Manifestation myokardialer Ischämiezeichen in Form von EKG – Veränderungen. Die Ableitung des EKG ist eine einfach durchzuführende, nicht invasive Methode, zur Detektion von myokardialen Ischämien. ST – Streckensenkungen sind dabei Zeichen einer Innenschichtischämie, ST-Streckenhebungen und Rhythmusstörungen Zeichen einer transmuralen Myokardischämie [55, 163].

Wir verwendeten angelehnt an London et al. unter anderem ST-Streckensenkungen der Ableitungen II und V<sub>5</sub> von mindestens 0,1 mV als Indikatoren für eine myokardiale Ischämie [86]. Die Ableitungen II und V<sub>5</sub> werden intraoperativ routinemäßig zur Detektion myokardialer Ischämien verwendet, wobei vor allem V<sub>5</sub> am sensitivsten für myokardiale Ischämien ist [64]. In der Literatur werden als Grenzwerte für signifikante ST-Streckensenkungen teilweise ähnlich strenge Kriterien angegeben. Martin und McConahay konnten zeigen, daß trotz ST-Streckensenkungen >0,5 mm bei 43% der untersuchten Patienten angiographisch keine pathologischen Veränderungen der Koronarien feststellbar waren. Wurde als Grenzwert eine ST-Streckensenkungen >1,0mm gewählt, betrug die Rate dieser falsch positiven Ergebnisse lediglich 11% [93]. Allerdings führte dies zu einer Abnahme der Sensitivität von 84 % auf 62 %. In einer anderen Studie der selben Arbeitsgruppe wurde für ST-Streckensenkungen von 0,5 mm eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 83 % gefunden, und für ST-Streckensenkungen von mehr als 1,0 mm eine Sensitivität von lediglich 35 %, bei allerdings einer Spezifität von 100 % [94]. Darüberhinaus wird von anderen Autoren empfohlen, auch ST-Streckensenkungen von bis zu 0,15 mV als normal anzusehen, wenn sie in Kombination mit einem ascendierendem ST-Streckenverlauf auftreten [147]. Auch Extrasystolen und Arrhythmien als Indikatoren für myokardiale Ischämien zeigen eine Sensitivität und Spezifität von deutlich weniger als 70% [94]. Es muß darauf hingewiesen werden, daß alle diese Werte für Ischämien gelten, die durch Stenosen des Koronarsystems verursacht werden. Es ist nicht bekannt, wie sensitiv und wie spezifisch ST-Streckenveränderungen eine myokardiale Sauerstoffunterversorgung im Rahmen einer extremen Anämie anzeigen [83]. Insbesondere muß berücksichtigt werden, daß alleine Änderungen des Hämoglobingehaltes zu signifikanten Veränderungen des EKGs führen können [113].

Genauere Werte für Sensitivität und Spezifität der beschriebenen Indikatoren für eine myokardiale Ischämie existieren für das Modell des thorakotomierten Hausschweines nicht. Es kann aber davon ausgegangen werden, daß die Sensitivität in unserem Modell unter 80 % liegt.

Im Rahmen der klinischen Anwendung der ANH sollte auf eine hohe Sensitivität des Verfahrens zur Detektion myokardialer Ischämien Wert gelegt werden. Dies würde sicherstellen, daß es zu keiner Gefährdung eines Patienten durch die geringe Sensitivität des verwendeten Verfahrens zur Detektion myokardialer Ischämien kommen kann. Werden geringfügige Veränderungen der ST-Strecke oder eine geringfügige Arrhythmogenität als signifikant für eine myokardiale Ischämie betrachtet (hohe Sensitivität, jedoch geringe Spezifität), so besteht ein geringes Risiko eine tatsächlich vorliegende Myokardischämie nicht als solche zu detektieren. Allerdings führt dies zu einem Anstieg der Anzahl der falsch positiv detektierten Myokardischämien.

#### 6.4.1.2 Durch Hyperoxie verursachte EKG-Veränderungen

Mit Beginn der Hyperoxämie waren die ischämietypischen EKG – Veränderungen bei nur 5 von 9 Tieren wieder vollständig rückläufig. Bei den verbleibenden 4 Tieren gingen die Ischämiezeichen zurück, d.h. entweder die ST-Streckensenkung, oder die Anzahl der Extrasystolen nahm deutlich ab. Insgesamt verbesserte sich das EKG während Hyperoxämie bei allen Tieren. Die Effekte der hyperoxischen Beatmung auf die EKG-Veränderungen waren folglich nicht bei allen Tieren gleich stark ausgeprägt. Diese Beobachtungen könnten folgendermaßen erklärt werden:

Aufgrund der unterschiedlich langen Dauer der Experimente könnten manche Tiere mehr als andere belastet worden sein. Allerdings war die Dauer der Experimente bei den Tieren, bei denen die myokardialen Ischämiezeichen nicht vollständig zurückgingen, nicht länger als die der anderen Gruppe. Ein systematischer Fehler aufgrund einer eventuellen "Lernkurve" kann ebenso ausgeschlossen werden, weil die Tiere, bei denen kein Effekt durch die hyperoxische Beatmung zu beobachten war, zufällig über alle Versuche verteilt sind, und nicht etwa zu Beginn der Versuchsserie gehäuft auftraten. Allerdings ist die Dauer der Erfassung aller Daten am Meßzeitpunkt mit durchschnittlich 25-30 Minuten eher als lang zu bewerten. Eine längere Dauer eines Meßvorganges, und die damit verbundene Verzögerung der hyperoxischen Beatmung könnte sich negativ auf den Effekt der Hyperoxämie auswirken. Es muß insbesondere in Frage gestellt werden,

ob von einem „steady state“ zu den Meßzeitpunkten  $KH_1$  und  $KH_2$  ausgegangen werden kann.

Weiterhin sind die von uns verwendeten EKG-Veränderungen als Kriterien für eine myokardiale Ischämie nicht als gleichwertig zu betrachten. So deuten Herzrhythmusstörungen und ST-Streckenhebungen auf eine transmurale Ischämie hin, während ST-Streckensenkungen ein Indikator für eine subendokardiale Myokardischämie sind [86]. In beiden Fällen wird im vorliegenden Protokoll vom Erreichen des kritischen Hämatokrits ausgegangen, obwohl bezüglich des Schweregrades der Myokardischämie demnach durchaus Unterschiede bestehen könnten. Um möglichst frühzeitig relevante Myokardischämien mit Hilfe des EKG detektieren zu können wurden relativ unspezifische ST-Streckenveränderungen als Indikatoren für das Auftreten einer myokardialen Ischämie gewertet. Daher ist von einer geringen Spezifität der gewählten EKG-Veränderungen für eine Myokardischämie auszugehen. Sämtliche beobachteten EKG-Veränderungen können auch durch Elektrolytverschiebungen, Temperaturveränderungen, Infusionslösungen, Reizleitungsstörungen und vielem mehr verursacht, bzw. beeinflusst werden.

Des weiteren waren alle Versuchstiere medial sternotomiert. Inwiefern sich eine mediane Sternotomie auf das Oberflächen-EKG des Schweines auswirkt ist nicht bekannt. Nach Sternotomie fehlt der direkte Kontakt des Herzens mit der Brustwand, dies führt zu einer noch geringeren Sensitivität und Spezifität des EKG als Indikator für eine myokardiale Ischämie. Es ist daher denkbar, daß eine nicht unerhebliche Anzahl Tiere über ihren „eigentlichen“ kritischen Hämatokrit hinaus hämodiluiert wurden, also bei einigen Tieren die myokardiale Ischämie dadurch stärker ausgeprägt war als bei den anderen Tieren, je nachdem ob zum Zeitpunkt der kritischen Einschränkung des myokardialen Sauerstoffangebotes EKG-Veränderungen erkennbar waren oder nicht. Auf eine direkte Ableitung des EKGs auf dem Myokard wurde verzichtet, da ein ähnliches Monitoring in der klinischen Praxis nicht existiert.

Auch dieser Effekt könnte die unterschiedliche Wirksamkeit der hyperoxischen Beatmung auf

die beschriebenen EKG-Veränderungen erklären. Allerdings führt auch dieser Fehler zu einer systematischen Unterschätzung der Effektivität der hyperoxischen Beatmung am kritischen Hämatokrit, keinesfalls zu einer Überschätzung.

Weiterhin ist nicht bekannt, ob der Rückgang einer ST-Streckensenkung im vorliegenden Protokoll gleichzusetzen ist mit einer Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung. Im Rahmen einer Ischämie („stagnant anoxia“) aufgetretene EKG-Veränderungen sind normalerweise nach Reperfusion innerhalb von 60 bis 120 Sekunden vollständig reversibel [65]. Es kann also davon ausgegangen werden, daß sich auch im vorliegenden Fall eine verbesserte myokardiale Sauerstoffversorgung unverzüglich in einem Rückgang der myokardialen Ischämiezeichen widerspiegeln sollte.

Trotz der geringen Spezifität der von uns gewählten EKG-Veränderungen als Parameter für myokardiale Ischämien erreichten wir einen ähnlichen Wert für den kritischen Hämatokrit wie in mehreren anderen vorher und nachher durchgeführten Studien, in denen der kritische Hämatokrit durch verschiedene andere Methoden bestimmt wurde (Tabelle 9).

<i>Autor</i>	<i>Spezies</i>	<i>Narkose</i>	<i>FiO<sub>2</sub></i>	<i>ANH-Lsg.</i>	<i>Hkt<sub>krit</sub></i> [%]	<i>Hb<sub>krit</sub></i> [g/dl]
Cain et al, 1977	Hund	Pentobarbital	0,21	Dextran	9,8	3,3
Trouwborst et al, 1990	Schwein	Midazolam Pancuronium	0,21	Dextran	-	3,3 – 3,6
Räsänen et al, 1992	Schwein	Pentobarbital Pancuronium	0,21	Dextran	-	3,9
Meisner und Kemming et al, 2001	Schwein	Diazepam Morphium Pancuronium	0,21	Albumin	6,1	-
Meier et al, 2002 bisher unveröffentlichte Daten	Schwein	Propfol Fentanyl	0,21	HAES 6%	-	3,0

*Tabelle 9: Übersicht über die Höhe des kritischen Hämatokrits bzw. der kritischen Hb-Konzentration während normovolämischer, normoxischer Hämodilution.*

Trotz der methodischen Einschränkung der geringen Spezifität des EKG als Indikator einer myokardialen Ischämie kann also von der Validität unseres Modells ausgegangen werden.

#### 6.4.2 Effekte der hyperoxischen Beatmung auf Hämodynamik und Sauerstofftransport

Während normoxischer Hämodilution bis „KH<sub>1</sub>“ konnten die aus Voruntersuchungen bereits bekannten Veränderungen des Sauerstofftransportes beobachtet werden. Das HZV stieg als Kompensation für den gefallenen CaO<sub>2</sub> trotz beginnender myokardialer Ischämie am Meßzeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ an. Bei Hkt 7,2% fiel die DO<sub>2</sub> um 34% ab.

Die Sauerstoffextraktionsrate stieg bereits bei Hkt 15% deutlich an. Bei „KH<sub>1</sub>“ wurde dieser Kompensationsmechanismus der Verdünnungsanämie maximal ausgeschöpft. Der Wert lag zu diesem Zeitpunkt um den Faktor drei höher als am Meßzeitpunkt „BL“.

Mit Beginn der Hyperoxämie zum Zeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ nahmen der CaO<sub>2</sub> und insbesondere der Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffs am CaO<sub>2</sub> signifikant zu. Das Sauerstoffangebot blieb jedoch aufgrund des gleichzeitigen Abfalls des Herzzeitvolumens unverändert.

Die Effekte von Hyperoxämie bei normovolämischer Anämie wurden erstmals detailliert von Habler et al. bei hämodiluierten Hunden beschrieben [41]. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde die hyperoxische Beatmung in dieser Studie jedoch bereits bei einem Hkt von 21 % - also weit oberhalb des kritischen Hämatokrits der Tiere - begonnen. Während Hyperoxämie wurden die Kompensationsmechanismen der Verdünnungsanämie teilweise, bzw. vollständig aufgehoben. Es wurde ein Abfall des Herzzeitvolumens und ein gleichzeitiger Anstieg des SVRI beobachtet (Tabelle 10). Mit Beginn der hyperoxischen Beatmung fiel die Herzfrequenz, die während normoxischer Hämodilution leicht angestiegen war, wieder signifikant ab. Der Rückgang des

Herzzeitvolumens lässt sich in diesem Fall durch eine Abnahme der Herzfrequenz erklären. Bei der Hämodilution bis zum kritischen Hämatokrit veränderte sich in der hier vorliegenden Studie allerdings die Herzfrequenz nicht. Auch nach hyperoxischer Beatmung fiel sie nur leicht, nicht aber signifikant ab.

	HD + FiO <sub>2</sub> 0.21	FiO <sub>2</sub> 1.0
HF	↑	↓
CI	↑	↓
SVRI	↓	↑
DO <sub>2</sub>	↓	↔
DO <sub>2 phys</sub>	3 %	15 %
VO <sub>2 phys</sub>	6 %	47 %

Tabelle 10: Hyperoxische Beatmung nach normoxischer Hämodilution bis Hkt 21%. HD<sub>0.21</sub> = normoxische Hämodilution, FiO<sub>2</sub> 1.0 = hyperoxische Beatmung) [41]

Wäre der Blutfluß während Hyperoxämie nicht abgefallen so hätte die DO<sub>2</sub> aufgrund des erhöhten arteriellen Sauerstoffgehaltes ansteigen müssen.

Diese Effekte der Hyperoxämie auf die Kompensationsmechanismen einer normovolämischen Anämie lassen sich durch folgende Mechanismen erklären:

1. *Reduktion eines potentiellen, während Hämodilution erhöhten Sympathikotonus.*
2. *Bedarfsadaptierte Reduktion des HZV aufgrund des erhöhten CaO<sub>2</sub>.*
3. *Durch Hyperoxämie induzierte, arterioläre Konstriktion.*

#### 6.4.2.1 Reduktion eines möglicherweise erhöhten Sympathikotonus durch Hyperoxie

Drei Mechanismen werden als Kompensationsmechanismen der Verdünnungsanämie während normovolämischer Hämodilution diskutiert [164]:

- Anstieg des HZV durch eine Erhöhung des ventrikulären Schlagvolumens (vor allem bei moderater Hämodilution)
- Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate
- Anstieg des HZV durch Erhöhung der Herzfrequenz (bei extremer HD)

Die beschriebenen Kompensationsmechanismen treten dabei nicht sequentiell, sondern kombiniert auf, bei moderater Hämodilution (Hkt 20%) steht jedoch der Anstieg des ventrikulären Schlagvolumens im Vordergrund. Die Tachykardie könnte dann Zeichen einer sympathoadrenergen Stimulation sein [157]. Einen Einfluß des sympathischen Nervensystems auf die Steigerung des HZV während moderater normovolämischer Hämodilution konnte aber in verschiedenen tierexperimentellen Studien ausgeschlossen werden [18, 20, 36, 125]. Zudem treten auch bei hämodiluierten Patienten mit chronischer  $\beta$  – Blockertherapie die bekannten Kompensationsmechanismen der Verdünnungsanämie (HZV  $\uparrow$ ,  $avDO_2$   $\uparrow$ ) in Kraft [126, 132, 133, 136]. Bei keinem dieser Patienten traten während normovolämischer Hämodilution bis zu einem Hb von 9,9 g/dl ischämietypische EKG-Veränderungen, oder ein signifikanter  $VO_2$ -Abfall auf. Womöglich spielt der Einfluß des sympathischen Nervensystem erst bei extremster Hämodilution, wie im Fall der vorliegenden Studie, eine Rolle. Untersuchungen, die den Katecholaminspiegel mit der Tiefe der Hämodilution korrelieren existieren allerdings bis jetzt nicht.

#### 6.4.2.2 Anpassung an einen erhöhten Sauerstoffgehalt

Die Anpassung der regionalen Durchblutung an den jeweiligen  $CaO_2$  gewährleistet die Konstanz des lokalen Sauerstoffangebotes. Eine „Überversorgung“ der Gewebe mit Sauerstoff, und

die konsekutive Bildung toxischer Sauerstoffradikale wird so weitgehend verhindert. Gleichzeitig kann eine adäquate Gewebeoxygenierung über einen weiten Verdünnungs-Bereich sichergestellt werden. Tatsächlich scheint die hyperoxische Beatmung am kritischen Hämatokrit über die Erhöhung des  $\text{CaO}_2$  einen derartigen Einfluß auf die Gewebeoxygenierung zu besitzen. Bei der vorliegenden Untersuchung fallen bei steigendem  $\text{CaO}_2$  das HZV und der myokardiale Blutfluß ab. Die  $\text{DO}_2$  bleibt folglich während Hyperoxämie konstant, und stellt somit eine sog. „eingeregelter Größe“ dar.

Der tendenzielle Rückgang der Sauerstoffextraktionsrate mit Beginn der hyperoxischen Beatmung am kritischen Hämatokrit bestätigt diese Theorie, da die geringe Sauerstoffextraktion auf eine verbesserte Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff hindeutet. Auch die Herzfunktion kann trotz sinkendem myokardialen Blutfluß aufrecht erhalten werden, ein Mehrbedarf an Sauerstoff scheint daher nicht vorzuliegen. Diese Befunde sprechen dafür, daß das HZV während Hyperoxämie abnimmt, weil durch den angestiegenen  $\text{CaO}_2$  die  $\text{DO}_2$  auch mit einem niedrigerem HZV aufrechterhalten werden kann.

Allerdings stehen mehrere Befunde im Widerspruch zu den obigen Überlegungen.

Sollte die  $\text{DO}_2$  eine „Regelgröße“ sein, so darf erwartet werden, daß unter den verschiedensten Bedingungen bei denen sich diese „Regelgröße“ ändert, sich auch die „Stellgröße“, in unserem Beispiel die Organdurchblutung, verändert. Bleibt die „Regelgröße“ konstant, so ist auch von einer konstanten „Stellgröße“ auszugehen.

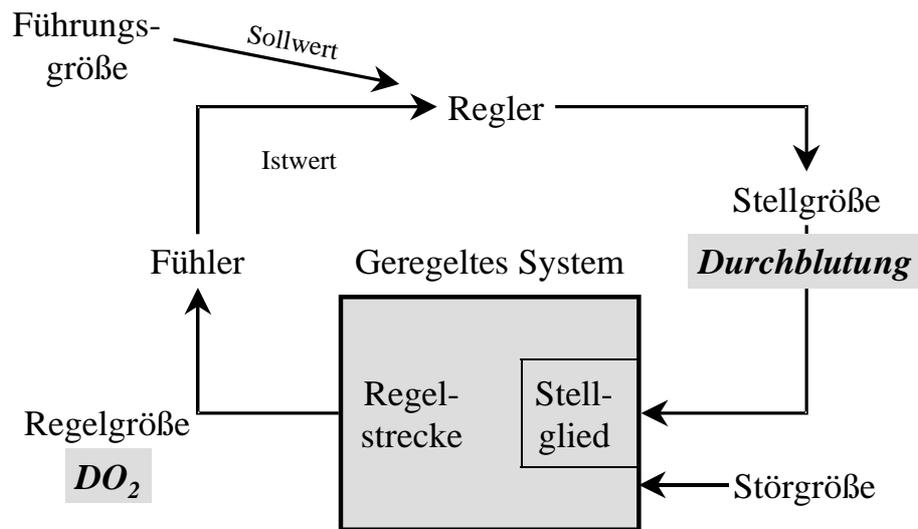


Abbildung 38: Ein allgemeines Schema für einen einfachen Regelkreis. Die „Stellgröße“ würde in unserem Fall dem der Durchblutung entsprechen, die „Regelgröße“ entspricht der DO<sub>2</sub>. (nach Thews et al., 1997)

Folgende Beobachtungen lassen sich nicht mit dieser Theorie in Einklang bringen: Hunde, die unter hyperbaren Bedingungen (drei Atmosphären, pO<sub>2</sub> 1000mmHg) hämodiluiert wurden, wiesen einen vergleichbaren Anstieg des HZV auf, wie bei Hämodilution unter normobaren Bedingungen [21]. Ab einem Umgebungsdruck von drei Atmosphären ist die Menge des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffs so hoch, daß der komplette Sauerstoffbedarf des Organismus aus dem Plasma gedeckt werden kann, ohne daß hierfür an Erythrozyten gebundener Sauerstoff notwendig wäre [11]. Trotz physiologischem CaO<sub>2</sub> stieg das HZV während Hämodilution an, und führte somit sogar zu einer rechnerischen Zunahme der DO<sub>2</sub>. Folglich ist das HZV unabhängig von der Höhe des CaO<sub>2</sub>.

Wurde stattdessen der CaO<sub>2</sub> anstelle von Hämodilution durch die Bildung von Methämoglobin erniedrigt (konstanter Hkt!), so stieg das HZV nicht in dem Maße an, wie es erforderlich gewesen wäre um den Abfall des CaO<sub>2</sub> zu kompensieren und die DO<sub>2</sub> aufrecht zu erhalten. Das HZV blieb konstant, obwohl hierdurch die DO<sub>2</sub> signifikant erniedrigt wurde [111]. Auch dieser Befund spricht dafür, daß die DO<sub>2</sub> keine „eingeregelter Größe“ ist.

Andere Experimente zeigten für das isolierte Herz, daß auch eine Regulation der regionalen

DO<sub>2</sub> vermutlich nicht durch den CaO<sub>2</sub> erfolgt. Baron et al. konnten 1990 am isolierten Herzpräparat nachweisen, daß der koronare Blutfluß nicht durch den CaO<sub>2</sub> bestimmt wird, sondern vielmehr vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) abhängig ist [4]. Dieser Effekt war unabhängig von Einflüssen des autonomen Nervensystems. Baron perfundierte isolierte Kaninchenherzen mit Blut gleichen arteriellen Sauerstoffgehaltes, aber unterschiedlichen Sauerstoffpartialdrucks. Es zeigte sich eine Abhängigkeit des myokardialen Blutflusses vom Sauerstoffpartialdruck, d.h. je höher der paO<sub>2</sub>, desto mehr nahm der myokardiale Blutfluß ab. Die myokardiale DO<sub>2</sub> war somit bei konstantem CaO<sub>2</sub> während Hyperoxämie reduziert, d.h. sie war keine eingeregelt GröÙe.

#### 6.4.2.3 Hyperoxisch bedingte arterioläre Konstriktion

Hyperoxische Beatmung führt zu einem Rückgang des Herzzeitvolumens sowohl am kritischen, als auch am nicht kritischen Hämatokrit. Hauptsächlich scheint hierfür die Konstriktion von WiderstandsgefäÙen verantwortlich zu sein, wobei diese weniger über den arteriellen CaO<sub>2</sub>, als vielmehr über den paO<sub>2</sub> vermittelt wird.

Bereits im Jahre 1919 postulierte Krogh, daß Sauerstoff ein wesentlicher Faktor für die Regulation der regionalen Organdurchblutung sei. Mehrere Studien haben diese Annahme in der Folge bestätigt [16].

1972 beobachtete Duling in der Backentasche des Hamsters eine Konstriktion von Arteriolen in Abhängigkeit vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck [27]. Dieser Effekt ist abhängig von der GröÙe der jeweiligen Arteriole, und unabhängig vom umgebenden Parenchym [63]. Es stand somit fest, daß die beobachtete arterioläre Konstriktion direkt durch Signale aus der GefäÙwand vermittelt wurde [28].

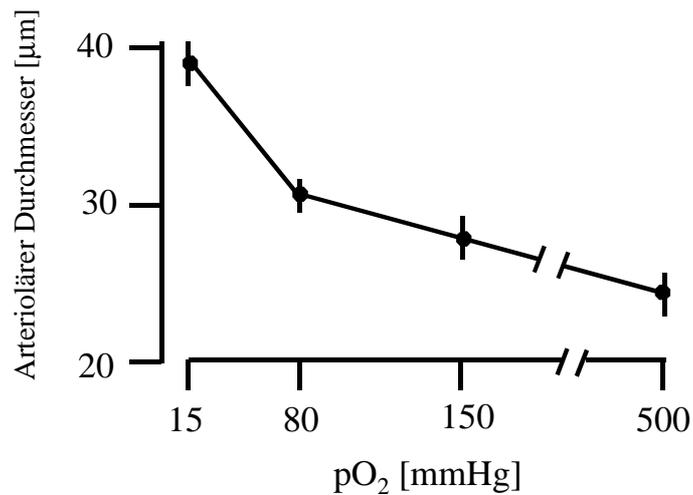


Abbildung 39: *In situ* Bestimmung des Gefäßdurchmessers von Arteriolen der Hamsterbackentasche in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ). Modifiziert nach [63]

Ein ähnliches Phänomen wurden 1977 von Svensjö et al. an der ausgelagerten, superfundierten Backentasche des Hamsters beobachtet. Bei Sauerstoffpartialdrücken von über 115 mmHg nahm die Flußgeschwindigkeit der Erythrozyten, und der Durchmesser der Arteriolen ab [140].

Diese Effekte wurden mehrfach für die Arteriolen verschiedener Organe und Spezies mit verschiedenen Meßmethoden bei normalen Hb-Werten bestätigt [Tabelle 11].

Autor	Modell	Wichtigstes Ergebnis
Carrier et al. 1964	Isolierte Perfusion von Arterienästen ( $\varnothing$ 0,5-1,0 mm) der A. femoralis des Hundes	2,38-facher Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit bei Reduktion des $pO_2$ im Perfusat von 100 auf 30 mmHg.
Duling 1972	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundenen Hamsterbackentasche	Anstieg des $pO_2$ im Superfusat von 11 auf 84 mmHg führte zu 20% Konstriktion der untersuchten Arteriolen
Duling 1974	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundenen Hamsterbackentasche	Anstieg des $pO_2$ im Superfusat von 10 auf 150 mmHg führte zu 41% Abnahme des Gefäßdurchmessers
Svensjö 1977	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundenen Hamsterbackentasche	Abfall des Blutflusses um 44% nach Erhöhung des $pO_2$ im Superfusat von 30 mmHg auf 150 mmHg
Lindbom 1980	IVM; Superfusion des präparierten M. tenuissimus von Kaninchen	Abnahme der funktionellen Kapillardichte bis auf 0 cap/mm <sup>2</sup> bei Anstieg des $pO_2$ im Superfusat auf 150 mmHg
Walker et al. 1980	wache Hunde, $FiO_2$ 1,0 bei 1,2 und 3 atm	Abnahme des renalen Blutflusses um 5-7%, Abnahme der Diureserate um 61-70%, Abnahme der renalen $PGE_2$ -Exkretion um 92-99%
Sullivan and Johnson 1981	IVM, Superfusion des isolierten, autoperfundenen M. sartorius der Katze mit 0-20% $O_2$	$O_2$ -konzentrationsabhängige, arterioläre Vasokonstriktion (20%)
Jackson and Duling 1983	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundenen Hamsterbackentasche in vitro und in vivo mit 0-95% $O_2$	$O_2$ -konzentrationsabhängige, arterioläre Vasokonstriktion (in vitro 16%; in vivo 37%); $O_2$ -Sensitivität unabhängig von umgebenden Bindegewebe und intravasalem Blutfluß; Abnahme, aber kein kompletter Verlust der $O_2$ -Sensitivität nach Verschluss des Gefäßes und Verhinderung des Kontaktes zwischen Superfusat und Gefäß. Schlußfolgerung: $O_2$ -bedingte Vasokonstriktion ist nur teilweise auf lokale Wirkung des $O_2$ an Gefäßwand zurückzuführen.
Ohta 1986	19 mCi 133 Xe-Auswaschmethode. Zerebraler Blutfluß (CBF) bei gesunden Probanden; $FiO_2$ 0,21, 0,5 bzw. 1,0 bei 1,5 und 2 atm	Abnahme des CBF gegenüber baseline ( $FiO_2$ 0,21, 1 atm, 93mmHg) um: 9% ( $FiO_2$ 0,5; 1 atm $paO_2$ 201mmHg) 21% ( $FiO_2$ 1,0; 1 atm $paO_2$ 432mmHg) 23% ( $FiO_2$ 1,0; 1,5 atm $paO_2$ 693mmHg) 29% ( $FiO_2$ 1,0; 2,0 atm $paO_2$ 838mmHg)
Hague et al. 1988	Retina-Gefäße, Freiwillige Probanden, $FiO_2$ 1,0 ( $O_2$ -Maske)	Arteriolen (15,3%) und venoläre (21,8%) Vasokonstriktion
Zamboni et al. 1993	IVM; M. gracilis der Ratte. $FiO_2$ 1,0 bei 2,5 atm	Bei Begutachtung von 101 Arteriolen und 63 Venolen keine signifikanten Veränderungen der Gefäßdurchmesser verglichen mit Baseline
Pakola, Grunwald 1993	Laser Doppler Flowmetrie, monochromatische Fundusphotographie bei freiwilligen Probanden. $FiO_2$ 0,21 und 1,0	Abnahme des venolären Gefäßdurchmessers um 14%, der Erythrozytenfließgeschwindigkeit um 42% und des Blutflusses um 56 %.
Mouren et al. 1994	Isoliertes Kaninchenherz; $paO_2$ 146 mmHg vs 399 mmHg; $CaO_2$ konstant	Koronare Vasokonstriktion. 21% Anstieg des koronaren Perfusionsdruckes bei konstantem Blutfluß. Verstärkung des Effektes nach Vorbehandlung mit Phenylephrin und Serotonin
Pries et al. 1995	IVM; Superfusion des M. spinotrapezius der Ratte. $pO_2$ des Superfusates 15 und 150 mmHg	25% arterioläre Vasokonstriktion
Kawamura, Yasui 1996	IVM; Einfluß von $FiO_2$ 0,3; 0,6 und 1,0 auf Pia-Arteriolen der anästhesierten Ratte.	Arteriolen Vasokonstriktion um 6% ( $FiO_2$ 0,3), 9% ( $FiO_2$ 0,6), 12% ( $FiO_2$ 1,0). Keine venoläre Vasokonstriktion

Kunert et al. 1996	IVM; arteriöler Blutfluß und Gefäßdurchmesser im M. cremaster der Ratte nach pharmakologischer Rechtsverschiebung der HbO <sub>2</sub> -Dissoziationskurve	Anstieg des p <sub>50</sub> von 36 auf 52 mmHg. Abfall des arteriölen Blutflusses um 84%, Reduktion arteriöler Gefäßdurchmesser um 52%
Langhans et al. 1997	Scanning Laser Doppler Flowmetrie; Retinaler Blutfluß bei Probanden bei FiO <sub>2</sub> 0,21 und 1,0 (O <sub>2</sub> -Maske 5l/min)	33-37% Abnahme des Blutflusses bei Hyperoxämie

---

*Tabelle 11: Direkter Effekt von molekularem Sauerstoff auf die glatte Gefäßmuskulatur ohne vorherige Hämodilution. Literaturübersicht aus [45]. IVM=Intravitalmikroskopie*

Hohe arterielle Sauerstoffpartialdrücke wirken auf Arteriolen direkt konstriktorisch, unabhängig von der O<sub>2</sub>-Versorgungslage des umgebenden Gewebes. Dies führt zu einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes und zu einer Abnahme des HZV. Bei Hunden kam es unter hyperbarer Spontanatmung, und unter hyperbarer maschineller Beatmung zu einer Abnahme des HZV bei einem gleichzeitigen Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes [48].

Zwei neuere Untersuchungen beschäftigen sich mit den Mechanismen, die der hyperoxisch bedingten arteriölen Konstriktion zugrundeliegen.

1996 zeigten Harder et al., daß ein Metabolit des Arachidonsäurestoffwechsels, die 20-hydroxy-eicosa-tetraenoische Säure (20 – HETE), die durch die P450 – Cytochromoxidase gebildet wird, direkt konstriktorisch auf die Arteriolen von Niere und Gehirn wirkt [52]. Indometacin, ein Blocker der P450 – Cytochromoxidase, verhindert die Bildung von 20 – HETE. In einem pO<sub>2</sub>-Bereich zwischen 20 und 140 mmHg nimmt die Bildung von 20 – HETE linear zu. Die P450-Cytochromoxidase könnte somit einen sensitiven Sauerstoffsensoren darstellen, der auf Veränderungen des paO<sub>2</sub> anspricht.

In einer Untersuchung aus dem Jahre 1999 wird die Möglichkeit diskutiert, daß physikalisch gelöster Sauerstoff die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) beeinflussen könnte [57]. Bei in-

in vitro Experimenten kam es nach einem Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zu einem Rückgang der Konzentration des gemessenen Stickstoffmonoxids (NO). Umgekehrt führten anoxische Bedingungen zu einer gesteigerten NO-Bildung. Möglicherweise entsteht unter hyperoxischen Bedingungen vermehrt  $\text{NO}_2^-$  und  $\text{NO}_3^-$ . Sauerstoff könnte als "NO – scavenger" auftreten, oder die Wirkung des Hämoglobins als NO-scavenger modifizieren. Hierdurch könnte durch den Mangel an NO, selbst ein äußerst potenter endogener Vasodilatator, eine Vasokonstriktion induziert werden. Dieser Effekt könnte insbesondere während Hämodilution einer hämodilutionsbedingten Vasodilatation [24] entgegenwirken.

Welcher der genannten Mechanismen insbesondere während hyperoxischer Hämodilution zum Tragen kommt, und ob noch andere Effekte eine wesentliche Rolle spielen, kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht sicher beantwortet werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der arterioläre Durchmesser eines Gefäßes, und damit der Strömungswiderstand direkt vom  $\text{pO}_2$  des durchströmenden Blutes abhängig ist. Hierfür sind verschiedene Mechanismen denkbar, die je nach Spezies,  $\text{pO}_2$ , und Versuchsanordnung (in-vivo versus in-vitro) unterschiedlich starken Einfluß haben können. Im vorliegenden Fall kann wohl von einer maximalen Stimulation der p450-Cytochromoxidase nach hyperoxischer Beatmung ausgegangen werden, Daten hierzu wurden allerdings nicht erhoben.

#### 6.4.3 Diskussion der Effekte auf die Gewebeoxygenierung

Hyperoxische Beatmung führt über den Anstieg des  $\text{paO}_2$  zu arteriolarer Konstriktion, und damit zu einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes (Tabelle 11).

Lindbom et al. konnten 1980 an narkotisierten Kaninchen nachweisen, daß die Anzahl der mit Erythrozyten perfundierten Kapillaren, die sog. „funktionelle Kapillardichte“, bei hohen

Sauerstoffpartialdrücken abnimmt [63, 84]. Gleichzeitig stieg die Heterogenität der mikrovaskulären Perfusion des untersuchten Muskelgewebes an: in einigen Bereichen kam die mikrovaskuläre Perfusion regelrecht zum Stillstand, während andere Bereiche überproportional perfundiert wurden. Dieses Phänomen muß als Mikrozirkulationsstörung interpretiert werden.

Im selben Jahr machten Lund et al. eine ähnliche Beobachtung an Patienten, bei denen der  $tpO_2$  eines Unterarmmuskels mit Hilfe von Stichelektroden bestimmt wurde [87]. Lund fand reproduzierbare Formveränderungen der  $tpO_2$ -Histogramme während hyperoxischer Beatmung.

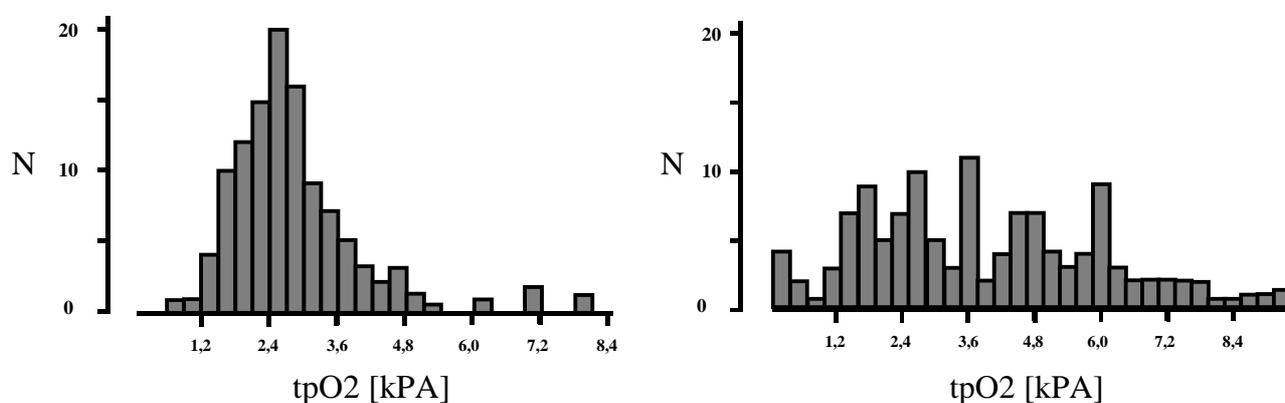


Abbildung 40: Originalhistogramme von Lund et al. aus [87]. Links: relative Häufigkeiten der  $tpO_2$ -Werte eines Patienten bei Normoxämie in Prozent. Rechts: der  $tpO_2$  des selben Patienten bei Hyperoxämie. Der aktuelle Hb des Patienten ist in der Originalpublikation nicht angegeben.

Die Histogramme waren typischerweise verbreitert, und zerklüftet (Abbildung 40). Neben sehr hohen Sauerstoffpartialdruckwerten wurden vermehrt auch hypoxische Werte gemessen. Der Grund für diese typischen Veränderungen der  $tpO_2$ -Histogramme ist der Einfluß von reinem Sauerstoff auf die Mikrozirkulation der einzelnen Gewebe. Neben Gefäßen der Mikrostrombahn, die von Blut mit einem hohem  $pO_2$  durchströmt werden, sind bei hohem  $pO_2$  zunehmend Gefäße vorhanden, die aufgrund der arteriolären Konstriktion vermindert, oder nicht perfundiert sind.

Die mit Hilfe der Intravitalmikroskopie nachgewiesene Mikrozirkulationsstörung während Hyperoxämie kann demnach auch durch die Messung des  $tpO_2$  bestätigt werden.

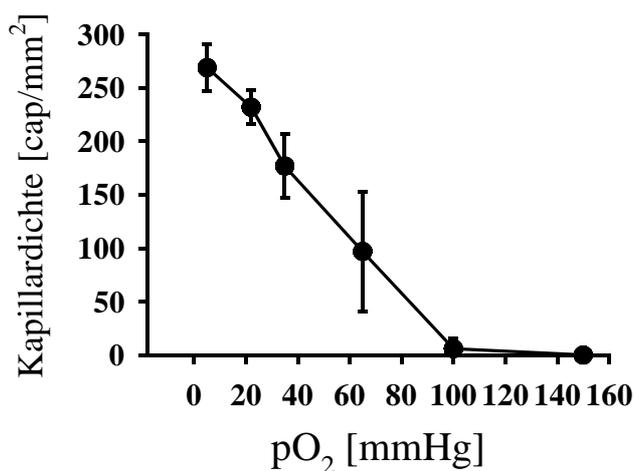


Abbildung 41: Die funktionelle Kapillardichte in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ). Adaptiert nach Lindbom et al. [84]

Sowohl Lindbom et al. als auch Lund et al. führten die Messungen *ohne vorherige Hämodilution durch*. Im Gegensatz dazu bestimmten Habler et al. den  $tpO_2$  bei narkotisierten Hunden vor (Hkt 38 %) und nach normovolämischer Hämodilution auf einen Hämatokrit von 21% (Hb 7 g/dl) und während anschließender hyperoxischer Beatmung [41]. Interessanterweise konnten bei den hämodiluierten Tieren während Hyperoxämie die von Lindbom und Lund beschriebenen Veränderungen von Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung nicht nachgewiesen werden.

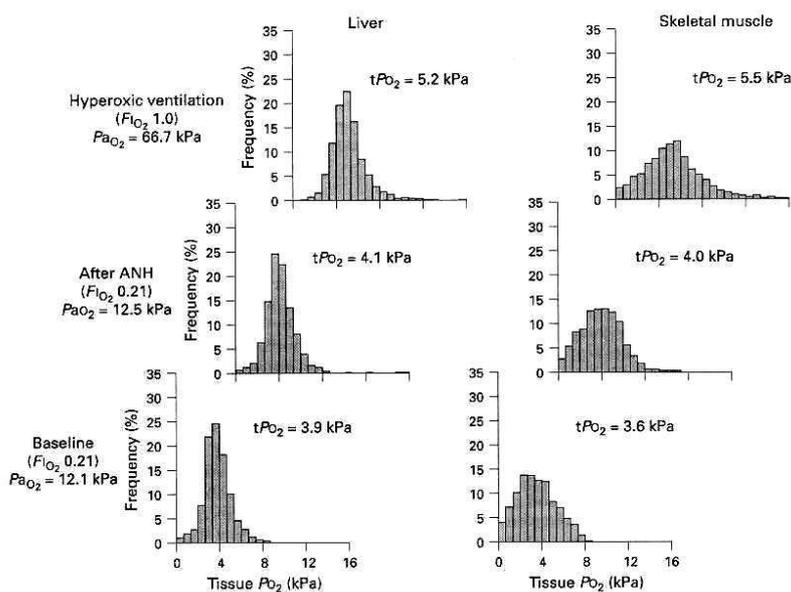


Abbildung 42:  $tpO_2$ -Werte auf der Leber und dem Skelettmuskel zu Baseline-Bedingungen, nach Hämodilution auf einen Hb von 7 g/dl und anschließender hyperoxischer Beatmung. Adaptiert nach Habler et al [41].

Die auf der Leber und einem Skelettmuskel ermittelten Summenhistogramme des  $tpO_2$  blieben auch während Hyperoxämie normalverteilt. Hypoxische  $tpO_2$ -Werte fehlten. Insgesamt war der Median des  $tpO_2$  während Hyperoxämie höher als während Normoxämie (Abbildung 40). Habler et al. folgerten aus ihren Beobachtungen, daß nach Hämodilution keine durch Hyperoxämie induzierte Mikrozirkulationsstörung beobachtet werden kann, und die Gewebeoxygenierung darüberhinaus sogar verbessert wird. Die hämodilutionsbedingte, durch NO vermittelte Vasodilatation scheint die hyperoxische bedingte Vasokonstriktion in dem Maße auszugleichen, daß die  $DO_2$  bei Kombination der beiden Verfahren (hyperoxische Hämodilution) unverändert bleibt.

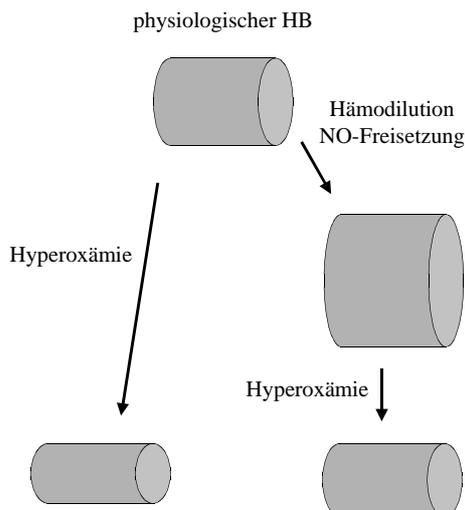


Abbildung 43: Schematische Darstellung der Veränderungen des Gefäßdurchmessers nach Hyperoxämie mit (rechts), und ohne (links) vorherige Hämodilution. Die hämodilutionsbedingte, durch NO vermittelte Vasodilatation kann die hyperoxisch induzierte Vasokonstriktion teilweise kompensieren [47].

Auch in der vorliegenden Studie wurde der  $tpO_2$  vor und nach normoxischer Hämodilution und während anschließender Hyperoxämie bestimmt. Der wesentliche Unterschied zu der Studie von Habler et al. ist jedoch, daß die hyperoxische Beatmung bei extremer Hamödilution bis zum kritischen Hkt, also bei bereits manifester Gewebhypoxie begonnen wurde. Während normoxischer Hämodilution bis „KH<sub>1</sub>“ fielen der  $tpO_2$  der Darmmucosa und des Skelettmuskels deutlich ab. Gleichzeitig nahm der Anteil hypoxischer  $tpO_2$ -Werte zu. Mit Beginn der hyperoxischen Ventilation stieg der  $tpO_2$  auf beiden Organen wieder signifikant an. Die Histogramme nahmen wieder ihre ursprüngliche Form an, wobei jedoch weiterhin mehr hypoxische  $tpO_2$ -Werte zu beobachten waren als am Meßzeitpunkt „BL“ (Abbildung 40). Die Gewebeoxygenierung konnte also durch die hyperoxische Beatmung zwar signifikant verbessert, nicht aber vollständig wieder hergestellt werden. Dies könnte den weiteren Abfall des BE nach hyperoxischer Beatmung erklären.

Die von Lindbom und Lund während Hyperoxämie beschriebenen typischen Veränderungen der mikrovaskulären Perfusion, die zu einer deutlichen Veränderung der  $tpO_2$ -Histogramme hätten führen müssen wurden bei Hämodilution nicht beobachtet.

Die Verbesserung der Gewebeoxygenierung von Skelettmuskel Darmmucosa während Hyperoxämie kann mit dem aufrechterhaltenen Organblutfluß erklärt werden, welcher zusammen mit dem angestiegenem  $\text{CaO}_2$  zu einer Erhöhung des regionalen Sauerstoffangebotes führt. Plewes und Farhi konnten bei normalem Hb (13,7 g/dl) an narkotisierten Hunden zeigen, es durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff zu einem Abfall des HZV kommt, daß allerdings der regionale Blutfluß des Intestinums und des Skelettmuskels unverändert bleibt [117]. Dies deckt sich mit den von uns gemachten Beobachtungen am kritischen Hämatokrit.

In Analogie zu der Studie von Habler et al. war es auch am kritischen Hämatokrit möglich, den  $\text{tpO}_2$  durch hyperoxische Beatmung zu steigern. Ebenso wie bei moderater hyperoxischer Hämodilution fehlten die von Lund und Lindbom beschriebenen Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung, wenngleich offensichtlich im Gewebe mehr Bereiche mit hypoxischen Sauerstoffpartialdruckwerten während Hyperoxämie vorhanden waren als während des Meßzeitpunktes „BL“. Ob dies einen negativen Effekt auf die Sauerstoffversorgung des Organismus hat kann aus den vorliegenden Daten nicht entschieden werden.

#### 6.4.4 Diskussion der Effekte auf die myokardiale Perfusion und Funktion

Während Hyperoxämie kam es auch nach Erreichen des Meßzeitpunktes „KH<sub>1</sub>“ zu keiner Einschränkung der kardialen Pumpfunktion. Der mittlere aortale Druck, der koronare Perfusionsdruck, das Herzzeitvolumen sowie die regionale und die globale myokardiale Kontraktilität blieben unverändert.

Das HZV und der myokardiale Blutfluß fielen mit Beginn der Hyperoxämie ab. Dieses Ergebnis war unabhängig von der zugrundeliegenden Meßmethodik (Ultraschall-Flow-probe, Mikrosphären-Methode). Die Reduktion des Blutflusses war dabei im Ramus interventricularis

proportional stärker ausgeprägt als die gleichzeitige Abnahme des HZV, was als arterioläre Konstriktion der koronaren Gefäßstrombahn gewertet werden muß. Ein derartiger Rückgang des myokardialen Blutflusses während Hyperoxämie wurde auch von Skolasinska et al. an Herzen nicht hämodiluiertes Kaninchen und Katzen beobachtet [129]. Da bei den Kaninchen und Katzen der Abfall der myokardialen Durchblutung geringer ausgeprägt war als bei den Hausschweinen in der vorliegenden Untersuchung, verbesserten sich durch den gleichzeitigen Anstieg des  $\text{CaO}_2$  regionales  $\text{O}_2$ -Angebot und  $\text{tpO}_2$  während Hyperoxämie in dieser Untersuchung. In unserer Versuchsserie blieb das myokardiale Sauerstoffangebot trotz Rückgang des myokardialen Blutflusses konstant.

Bei konstantem, aufrechterhaltenem koronarem Blutfluß, und damit rechnerischem Anstieg des myokardialen Sauerstoffangebotes wäre ein Rückgang der Gewebelaktazidose des Myokards innerhalb von 0,5 bis 2 Minuten zu erwarten gewesen [73, 74]. Dieser Rückgang blieb jedoch wahrscheinlich aufgrund des fehlenden Anstiegs des myokardialen  $\text{DO}_2$  aus. Gleiches galt für die von uns untersuchten Parameter der myokardialen Funktion, sie blieben im wesentlichen unverändert.

Ob die kurzfristige (<30min) myokardiale Sauerstoffunterversorgung am kritischen Hämatokrit bei erhaltenem myokardialen Blutfluß („anemic anoxia“) zu einer längerfristigen kontraktile Dysfunktion im Sinne von „myocardial stunning“ führt, kann aus den vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden [73, 74, 120]. Sollte dies der Fall sein, bleibt fraglich, ob nach Erreichen des kritischen Hämokrits eine Erhöhung der  $\text{FiO}_2$  einen sofortigen Rückgang der systolischen und diastolischen myokardialen Dysfunktion bewirken kann, oder ob es nicht trotz ausreichender Versorgung des Myokards mit Sauerstoff nicht zu einer längerfristigen Einschränkung der myokardialen Funktion kommt. In Analogie hierzu konnte gezeigt werden, daß es nach Reperfusion eines ischämischen Myokardareals („stagnant anoxia“) zwar unmittelbar zu einem Rückgang der bestehenden Gewebsazidose kommt, die myokardiale Funktion aber

längerfristig eingeschränkt bleibt. Mit Hilfe von positiv inotropen Substanzen kann diese Einschränkung zwar abgeschwächt werden [5], es erscheint allerdings unwahrscheinlich, daß es durch hohe Sauerstoffpartialdrücke zwangsläufig zu einer schlagartigen Verbesserung der systolischen und diastolischen Myokardfunktion am kritischen Hämatokrit kommen muß.

Da im Rahmen der vorliegenden Versuchsserie vier Tiere am Meßzeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ noch vor der Registrierung aller Daten verstarben, kann angenommen werden, daß es ohne hyperoxische Beatmung bei den restlichen Tieren kurzfristig am Meßzeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ zu einer Verschlechterung der myokardialen Funktion und der Gewebeoxygenierung gekommen wäre. In einer Voruntersuchung konnte gezeigt werden, daß nach isovolämischer Hämodilution bis zum kritischen Hämatokrit (Hkt 6%) alle Versuchstiere innerhalb der darauffolgenden 30 Minuten versterben (97).

In dieser Untersuchung wurde der kritische Hämatokrit durch die selben EKG-Veränderungen definiert, wie in der vorliegenden Studie. Es kann also davon ausgegangen werden, daß auch in der vorliegenden Untersuchung alle Tiere am Meßzeitpunkt „KH<sub>1</sub>“ ohne die Beatmung mit reinem Sauerstoff kurzfristig verstorben wären.

In einer weiteren eigenen Studie konnte gezeigt werden, daß am kritischen Hämatokrit 100% der beobachteten Tiere ohne weitere Intervention regelhaft innerhalb von höchstens drei Stunden versterben [96]. In dieser Studie lag der mit Hilfe indirekter Kalorimetrie bestimmte kritische Hämatokrit jedoch noch deutlich höher als in der vorliegenden Studie ( $\approx 9\%$ ), es kann also davon ausgegangen werden, daß alle Tiere der vorliegenden Studie noch wesentlich schneller verstorben wären.

## 6.5 Diskussion der Ergebnisse (II)

Um den durch Hyperoxämie am kritischen Hkt potentiell entstandenen Sicherheitsbereich für die Gewebeoxygenierung zu quantifizieren, wurden alle Tiere unter Beatmung mit reinem

Sauerstoff weiter bis zum Auftreten einer kardialen Dekompensation („KH<sub>2</sub>“) hämodiluiert (hyperoxische Hämodilution).

„KH<sub>2</sub>“ (krit. Hkt bei Hyperoxämie) lag signifikant niedriger als KH<sub>1</sub> (kritischer Hämatokrit während normoxischer Beatmung). Während der hyperoxischen Hämodilution stieg das HZV nicht kontinuierlich weiter an, sondern fiel sogar noch unter die Ausgangswerte ab. Dies muß als Zeichen einer kardialen Dekompensation bei KH<sub>2</sub> gewertet werden. Diese Dekompensation läßt sich auch an anderen Parametern (dp/dt<sub>max</sub>, CI, MAP und andere) erkennen. Zwangsläufig fielen bei Erreichen von „KH<sub>2</sub>“ sowohl das systemische als auch das kardiale Sauerstoffangebot auf die niedrigsten Werte ab. Auch an den Veränderungen des Säure – Basenhaushaltes konnte eine Gewebeazidose abgelesen werden (pH ↓).

Die tpO<sub>2</sub>-Histogramme waren im Sinne einer ausgeprägten Gewebehypoxie verändert (Linksverschiebung, Abnahme des tpO<sub>2</sub>-Median, Zunahme der Anzahl der hypoxischen Werte auf 70 % im Skelettmuskel, 52 % in der Darmmucosa).

Es muß betont werden, daß die Meßzeitpunkte „KH<sub>1</sub>“ und „KH<sub>2</sub>“ nicht verglichen werden können (vgl. 6.2.1). Durch die hyperoxische Beatmung waren die EKG-Veränderungen nicht bei allen neun ausgewerteten Tieren vollständig rückläufig. Es ist also nicht sicher, daß sich vor der Fortsetzung der Hämodilution alle Tiere in einem vergleichbaren Zustand befanden. So können zum Beispiel Tiere mit noch weiterhin bestehenden ventrikulären Extrasystolen weit weniger belastbar sein, als Tiere bei denen die hyperoxische Beatmung zu einem vollständigen Rückgang der EKG-Veränderungen geführt hätte.

Dennoch wird die Rolle des Beginns der hyperoxischen Beatmung bei Erreichen des für die Gewebeoxygenierung kritischen Hkts gerade durch die während des zweiten Hämodilutionsschritts

beobachteten Veränderungen besonders deutlich.

In keiner der bisher veröffentlichten Studien konnte eine normovolämische Hämodilution mit einer nicht spezifisch O<sub>2</sub>-transportierenden Blutersatzlösung bis auf einen Hkt von 3,5 % ausgedehnt werden, ohne daß die Anzeichen einer myokardialen Dekompensation aufgetreten wären. Es existieren lediglich Fallberichte über eine derart extreme Abnahme der Anzahl der zirkulierenden Sauerstoffträger, allerdings auch hier nur in Kombination mit hyperoxischer Beatmung [167].

Ohne den Beginn der hyperoxischen Beatmung wäre eine Fortsetzung der Hämodilution über „KH<sub>1</sub>“ hinaus nicht möglich gewesen. In einer Untersuchung von Meisner et al. traten die von uns zur Detektion einer myokardialen Ischämie definierten EKG-Veränderungen nach Hämodilution auf einen Hkt von 6% auf [97].

Mit den vorliegenden Daten kann nicht geklärt werden, ob bei ausschließlicher hyperoxischer Hämodilution (FiO<sub>2</sub> 1,0 ab Beginn des Protokolls) der Hkt von 3,5% noch weiter hätte unterschritten werden könnte. Theoretisch wäre denkbar, daß die kardiale Kompensation der Verdünnungsanämie dann bis zu niedrigeren Hkt-Werten aufrecht erhalten werden könnte, wenn das Herz nicht wie in der vorliegenden Versuchsserie zunächst durch normoxische Hämodilution bis zum Auftreten einer Myokardischämie im Sinne von myocardial stunning vorgeschädigt wäre.

## 6.6 Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis

Mit Beginn der hyperoxischen Beatmung bei „KH<sub>1</sub>“ war bei allen 9 Tieren eine vollständige, bzw. teilweise Aufhebung der myokardialen Ischämiezeichen zu beobachten. Übertragen auf die klinische Situation würde dies bedeuten, daß selbst bei einem Patienten, der im Rahmen eines intraoperativen Blutverlustes seinen individuellen kritischen Hkt erreicht, nicht unmittelbar durch

eine myokardiale Ischämie, oder ein globales Sauerstoffdefizit gefährdet ist. Durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff läßt sich wahrscheinlich der Zeitraum bis zur Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten überbrücken. Womöglich könnte bei Engpässen in der Versorgung mit Fremdblut die Hämodilution - unter strikter Aufrechterhaltung von Normovolämie - unter dem Schutz der Hyperoxämie fortgesetzt werden, ohne daß die Gefahr der Gewebehypoxie unmittelbar droht. Durch dieses Vorgehen könnte der Beginn der Bluttransfusion bis nach Abschluß der chirurgischen Blutstillung verschoben werden. In der klinischen Situation könnte der Effekt der Hyperoxämie am kritischen Hkt noch ausgeprägter sein als in der vorliegenden tierexperimentellen Studie, da die hyperoxische Beatmung beim ersten Anzeichen einer Erschöpfung der Kompensationsmechanismen der Hämodilution begonnen würde. Der Zeitraum der Datenaquisition am kritischen Hämatokrit (ca. 30 min) würde somit entfallen, folglich wäre der während der Myokardischämie entstandene Gewebeschaden geringer ausgeprägt.

Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die von uns verwendeten Kriterien (EKG-Veränderungen) für das Vorliegen des kritischen Hämatokrits keine Sensitivität von 100% bezüglich einer myokardialen Ischämie besitzen. Dies könnte in der oben beschriebenen klinischen Anwendung eventuell zu einer Gefährdung des Patienten führen. Insbesondere muß darauf hingewiesen werden, daß die von uns erhobenen Daten nur für kardial gesunde Patienten gelten können. Inwiefern eine kritische Einschränkung der Koronarreserve sich auf die von uns beobachteten Veränderungen am kritischen Hämatokrit auswirkt ist nicht bekannt.

Erste Hinweise auf die klinische Effektivität der hyperoxischen Hämodilution geben die Ergebnisse einer klinischen Multizenterstudie, im Rahmen derer die Effektivität eines künstlichen Sauerstoffträgers aus der Gruppe der Perfluorkarbone (PFC) getestet wurde [137]. PFC erhöhen die physikalische Löslichkeit des Plasmas für O<sub>2</sub>. Grundvoraussetzung für eine optimale Ausnutzung der Substanzen ist die Beatmung mit reinem O<sub>2</sub>. In einer der Kontrollgruppen der zitierten

klinischen Studie wurden Patienten, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff unterziehen mußten zunächst präoperativ auf eine Hb-konzentration von 9g/dl hämodiluiert, um Eigenblut zu gewinnen. Im Falle eines intraoperativen Blutverlustes wurde dieser so lange durch Infusion von kristalloiden und kolloidalen Lösungen kompensiert, bis physiologische Parameter (Herzfrequenz, RR,  $p\text{vO}_2$ , ST-Streckensenkungen im EKG) die Indikation zur Bluttransfusion anzeigten. Zu diesem Zeitpunkt wurde mit der hyperoxischen Beatmung begonnen und der anhaltende Blutverlust weiter mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen kompensiert, bis erneut ein physiologischer Transfusionstrigger zu beobachten war. Erst jetzt erhielten die Patienten ihr autologes Blut retransfundiert, d.h. zu einem Zeitpunkt an dem normalerweise bereits mit der Bluttransfusion begonnen wird, konnte durch den Einsatz der hyperoxischen Hämodilution ein Zeitraum von im Median 30 min. überbrückt werden, ohne daß Anzeichen einer Gewebehypoxie auftraten.

In einer neueren Untersuchung konnten Weiskopf et al. zeigen, daß nach Hämodilution auf einen Hb von 5,7 g/dl bei wachen Probanden die durch die Hämodilution bewirkte Verschlechterung verschiedener cerebraler Funktionen durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff reversibel ist [156]. Der Effekt der Beatmung mit entsprach hierbei in etwa einer Steigerung des Hb-Gehaltes von 2-3 g/dl. Dies kann als direkter Hinweis darauf gesehen werden, daß die hyperoxische Beatmung nicht nur positive Effekte auf die myokardiale Funktion und die Oxygenierung von Skelettmuskel und die Mucosa des Darms besitzt, sondern auch positive Effekte auf die zerebrale Gewebeoxygenierung hat.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine am kritischen Hämatokrit aufgetretene myokardiale Ischämie durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff verringert, bzw. teilweise sogar aufgehoben werden kann. Durch dieses Verfahren wird theoretisch eine signifikante Vertiefung der Hämodilution ermöglicht. Allerdings läßt sich die Breite dieses Sicherheitsbereiches mit Hilfe der von uns erhobenen Daten nur sehr schwer abschätzen. Ob, und unter welchen speziellen

Bedingungen in der Klinik sich durch die Kombination von hyperoxischer Beatmung und Hämodilution die Transfusion von Fremdblut reduzieren läßt, muß in randomisierten, prospektiven, klinischen Untersuchungen geklärt werden.

## **7 Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden tierexperimentellen Studie an narkotisierten Hausschweinen war die Untersuchung der Effekte von hyperoxischer Beatmung (Beatmung mit reinem Sauerstoff,  $\text{FiO}_2$  1,0) nach normoxischer Hämodilution bis zum kritischen Hämatokrit, d.h. bei manifester Gewebhypoxie. Der kritische Hämatokrit wurde bei jedem Tier individuell durch EKG-Veränderung im Sinne von ST – Streckenveränderungen, bzw. Arrhythmien identifiziert. Untersucht wurden Veränderungen von Parametern des  $\text{O}_2$ -Transportes, der myokardialen Perfusion und Funktion sowie der globalen und lokalen Gewebeoxygenierung.

Neun gesunde Hausschweine in Allgemeinanästhesie (Fentanyl, Midazolam) wurden während der Beatmung mit Raumluft solange hämodiluiert (Austausch von Vollblut gegen 6% HAES 200 000; 0,5), bis im EKG Zeichen einer myokardialen Ischämie auftraten (normoxische Hämodilution). Dies war im Mittel bei einem Hkt von 7,2 % der Fall (normoxischer kritischer Hämatokrit, „KH<sub>1</sub>“). Unmittelbar nach Erreichen von „KH<sub>1</sub>“ wurde die hyperoxische Beatmung ( $\text{FiO}_2$  1,0) begonnen. Während Hyperoxämie waren bei allen neun Tieren die myokardialen Ischämiezeichen entweder vollständig, oder zumindest teilweise rückläufig, und die Hämodilution konnte bis auf einen mittleren Hkt von 3,5 % fortgesetzt werden (hyperoxischer kritischer Hkt, „KH<sub>2</sub>“), bevor wiederum myokardiale Ischämiezeichen auftraten (hyperoxische Hämodilution).

### ***Sauerstofftransport***

Mit Beginn der hyperoxischen Beatmung bei „KH<sub>1</sub>“ stiegen der  $\text{paO}_2$  und der  $\text{CaO}_2$  zwar signifikant an, das  $\text{O}_2$ -Angebot an die Gewebe ( $\text{DO}_2$ ) blieb aber aufgrund des gleichzeitigen Abfalls des HZV gleich. Der HZV-Abfall ist hierbei am ehesten durch die hyperoxische arterioläre Konstriktion und den konsekutiven Anstiegs des peripheren Gefäßwiderstandes zu erklären.

Bei „KH<sub>1</sub>“ ergab die direkte Messung des  $\text{tpO}_2$  der Darmmukosa und des Skelettmuskels die

typischen Zeichen einer Gewebhypoxie. Mit Beginn der hyperoxischen Beatmung konnte der  $tpO_2$  auf beiden Organen wieder signifikant gesteigert werden, ohne daß die während Hyperoxämie bei normalen Hämatokritwerten typischen Anzeichen für eine Verschlechterung der mikrovaskulären Gewebepfusion (Zunahme der Anzahl hypoxischer Werte) zu beobachten waren.

### ***Myokardiale Perfusion und Funktion***

Während hyperoxischer Beatmung nahm die myokardiale Perfusion proportional stärker ab, als das HZV. Aus diesem Grund fiel das myokardiale Sauerstoffangebot während Hyperoxämie tendenziell ab. Die Parameter der Myokardfunktion blieben jedoch unbeeinträchtigt.

### ***Fortsetzung der Hämodilution während Hyperoxämie***

Aufgrund der offensichtlich effektiven Nutzung des physikalisch im Plasma gelösten  $O_2$  für die Gewebeoxygenierung konnte die Hämodilution während Hyperoxämie bis zu einem Hkt von 3,5 % fortgesetzt werden, bevor die Anzeichen einer myokardialen Dekompensation auftraten (Abfall des HZV mit Anstieg der kardialen Füllungsdrücke LVEDP, ZVD). In der Folge resultierte eine globale und eine lokale Gewebhypoxie.

### **Übertragung der Ergebnisse in die Praxis**

Der Beginn der Beatmung mit reinem Sauerstoff bei manifester Gewebhypoxie ( $KH_1$  7,2%) verbesserte ischämietypische EKG – Veränderungen und die lokale Gewebeoxygenierung. Für die klinische Praxis bedeutet dies, daß während eines intraoperativen Blutverlustes selbst bei Auftreten von Anzeichen einer manifesten Gewebhypoxie im Notfall eine sofortige Transfusion von Erythrozyten durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff ersetzt werden kann. Eine Fortführung der Hämodilution erscheint unter dem Schutz der Hyperoxämie theoretisch möglich, sollte aber aufgrund der unvollständigen Datenlage vermieden werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Perioperative Red Blood Cell Transfusion.** JAMA 1988; 260:2700-2703
2. AuBuchon JP, Birkmeyer JD. **Controversies in transfusion medicine; Is autologous blood transfusion worth the cost?** Transfusion 1993; 34:79-83
3. Baer RW, Vlahakes GJ, Uhlig PN, Hoffman JIE. **Maximum myocardial oxygen transport during anemia and polycythemia in dogs.** Am J Physiol 1990; 258:1388-1394
4. Baron JF, Vicaut E, Hou X, Duvelleroy M. **Independent role of arterial O<sub>2</sub>-tension in local control of coronary blood flow.** Am J Physiol 1990; 258:1388-1394
5. Ballantyne C, Veraqni M, Short H, Hyatt C, Noon G. **Delayed recovery of severely stunned myocardium with the support of a left ventricular assist device after coronary artery bypass surgery.** J Am Coll Cardiol 1987; 10:710-712
6. Beris P. **Autotransfusion.** Med et Hyg 1994; 52:1025-1030
7. Beris P, Mermillod B, Levy G, Laubriat M, Soulier-Lauper M, Tuller E, Hugli A, Miescher PA. **Recombinant human erythropoetin as adjuvant treatment for autologous blood donation.** Vox Sang 1993; 65:212-218
8. Biesma DH, Marx JJM, Kraaijenhagen RJ, Franke W, Messinger D, Wiel A. **Lower homologous blood requirement in autologous blood donors after treatment with recombinant human erythropoetin.** Lancet 1994; 344:367-370
9. Biro GP, Beresford-Kroeger D. **Myocardial blood flow and O<sub>2</sub>-supply following dextran-hemodilution and methemoglobinemia in the dog.** Cardiovasc Res 1979; 13:459-468
10. Blumberg N, Heal JM. **Transfusion and host defences against cancer recurrence and infection.** Transfusion 1989; 29: 236-245
11. Boerema A, Meyne NG, Brummelkamp WK, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, Stern Hanf M, Aalderen W. **Life without blood.** J Cardiovasc Surg 1960; 1:133-145
12. Bombardini T, Borghi B, Zaca F, Picano E, Caroli GC. **Short-term cardiac adaption to severe hemodilution: an echocardiographic study in normal and hypertensive subjects.** Eur Heart J 1994; 15:637-640
13. Bormann BV, Friedrich M. **Der kritische Hämatokrit aus klinischer Sicht.** Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1991; 26:219-223
14. Bradley EC, Barr JW. **Determination of blood volume using Indocyanine Green (Cardio-Green) Dye.** Life Sci 1968; 7:1001-1007
15. Buckberg GD, Luck JC, Payne B, Hoffman JIE, Archie JP, Fixler DE. **Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres.** J Appl Physiol 1971; 31:598-604

16. Carrier O, Walker J, Guyton A. ***Role of oxygen in autoregulation of blood flow in isolated vessels.*** Am J Physiol 1964; 206:951-954
17. Clark LC, Clark EW. ***A personalized history of the Clark Oxygen Electrode.*** Int Anesthesiol Clin 1987; 25:1-29
18. Clarke TNS, Foex P, Roberts JG, Saner A, Bennett MJ. ***Circulatory response of the dog to acute isovolemic anaemia in the presence of high-grade adrenergic  $\beta$ -receptor blockade.*** Br J Anaesth 1980; 52:337-341
19. Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, MacVeigh I. ***Minimum hematocrit for normothermic cardiopulmonary bypass in dogs.*** Circulation 1997; 96:200-204
20. Crystal GJ, Ruiz JR, Rooney MW. ***Regional hemodynamics and oxygen supply during isovolemic hemodilution in the absence and presence of high-grade  $\beta$ -adrenergic blockade.*** J Cardiothorac Vasc Anesth 1988; 2:772-779
21. Dedichen H, Race D, Schenk WG. ***Hemodilution and concomitant hyperbaric oxygenation.*** J Cardiothorac Vasc Surg 1967; 53:341-348
22. Delyani JA, van Wylen DGL. ***Endocardial and epicardial interstitial purines and lactate during graded ischemia.*** Am J Physiol 1994; 266:1019-1026
23. Desmond MJ, Thomas MJG, Gillon J, Fox MA. ***Perioperative Red Cell Salvage.*** Transfusion 1996; 36: 644-651
24. Doss DN, Estafanous FG, Ferrario CM, Brum JM, Murray PA. ***Mechanism of systemic vasodilatation during normovolemic hemodilution.*** Anesth Analg 1995; 81:30-34
25. Dube S, Canty J. ***Shear stress-induced vasodilatation in porcine coronary conduit arteries is independent of nitric oxid release.*** Am J Physiol 2001; 280:2581-2590
26. Dudziak R. ***Intravenöse Narkose.*** In: Lehrbuch der Anästhesiologie. Stuttgart: Schattauer Verlag 1985; 269-328
27. Duling BR. ***Microvascular responses to alterations in oxygen tension.*** Circ Res 1972; 31:481-489
28. Duling BR. ***Oxygen sensitivity of vascular smooth muscle. II. In vivo studies.*** Am J Physiol 1974; 227:42-49
29. Ely EW, Bernard GR. ***Transfusions in critically ill patients.*** N Engl J Med 1999; 340:467-468
30. Feldman JM, Roth JV, Bjoraker DG. ***Maximum blood savings by acute normovolemic hemodilution.*** Anesth Analg 1995; 80:108-113
31. Fischer KJ. ***Einfluß der limitierten isovolämischen Hämodilution (LIHD) auf die Kontraktilität des isolierten Warmblüterherzens.*** Anaesthesist 1976; 25:143-149
32. Fleckenstein W, Schäffler A, Heinrich R, Petersen C, Günderoth-Palmowski M, Nollert G. ***On the differences between muscle  $pO_2$  measurements obtained with hypodermic needle probes and with multiwire surface probes. Part I.*** In: Clinical Oxygen Pressure

Measurement, edited by A.M. Ehrly. Berlin: Springer 1990; 256-267

33. Forst H. *Abhängigkeit der O<sub>2</sub>- Aufnahme vom O<sub>2</sub>- Transport - Mythos oder Wirklichkeit?* Infusionsther Transfusionsmed 1993; 20:186-192
34. Förster H. *Physical and chemical properties of hydroxyethyl starches.* Plasma Volume Expansion 1992; 105-121
35. Glenn RW, Bernard S, Brinkley M. *Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion.* JAppl Physiol 1993; 2585-2597
36. Glick G, Plauth WH, Braunwald E. *Role of the autonomic nervous system in the circulatory response to acutely induced anemia in unanesthetized dogs.* J Clin Invest 1964; 43:2112-2124
37. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Au Buchon JP. *Blood Transfusion.* N Engl J Med 1999; 340:438-447
38. Groebe K. *Relating measuring signals from pO<sub>2</sub> electrodes to tissue pO<sub>2</sub>: a theoretical study.* Oxygen Transport to Tissue 1992; 13:61-69
39. Grunewald W. *Diffusionsfehler und Eigenverbrauch der Pt - Elektrode bei pO<sub>2</sub> - Messungen im steady state.* Pflügers Arch 1970; 320:24-44
40. Habler O, Kleen M, Pape A, Meisner F, Kemming G, Messmer K. *Diaspirin-crosslinked hemoglobin reduces mortality of severe hemorrhagic shock in pigs with critical coronary stenosis.* Crit Care Med 2000; 28:1889-1898
41. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Batra S, Keipert PE, Faithfull NS, Messmer KF. *Effects of hyperoxic ventilation on hemodilution-induced changes in anesthetized dogs.* Transfusion 1998; 38:135-144
42. Habler OP, Kleen MS, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Messmer K. *The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs.* Anesth Analg 1996; 83:451-458
43. Habler O, Messmer K. *The physiology of oxygen transport.* Transfus Sci 1997; 18:425-435
44. Habler O, Messmer K. *Hyperoxaemia in extreme haemodilution.* Br J Anaesth 1998; 81:79-82
45. Habler O. *Hyperoxämie bei normovolämischer Anämie.* Medizinische Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians Universität München 1998
46. Habler O, Messmer K. *Verfahren zur Reduktion von Fremdbluttransfusionen in der operativen Medizin.* Anaesthesist 1997; 46:915-926
47. Habler O, Messmer K. *Hyperoxia in extreme hemodilution.* TATM 2001; 1:10-15
48. Hahnloser PB, Domanig E, Lamphier E, Schenk WG. *Hyperbaric oxygenation: Alterations in cardiac output and regional blood flow.* J Thorac Cardiovasc Surg 1966;52:223-231.
49. Hale SL, Alker KJ, Kloner RA. *Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for*

- measurement of regional myocardial blood flow in dogs.* Circulation 1988; 78:428-434
50. Haller M, Akbulut C, Brechtelsbauer H, Fett W, Briegel J, Peter K. *Determination of plasma volume with Indocyanine Green in man.* Life Sci 1993; 53:1597-1604
51. Haller M, Brechtelsbauer H, Finsterer U, Forst H, Bein Th, Peter K. *Bestimmungen des Plasmavolumens mit Indocyaningrün beim Menschen.* Anaesthesist 1992; 41:115-120
52. Harder DR, Narayanan J, Birks EK, Liard JF, Imig JD, Lombard JH, Lange AR, Roman RJ. *Identification of a putative microvascular oxygen sensor.* Circ Res 1996; 79:54-61
53. Hardy JF, Belisle S. *Natural and synthetic antifibrinolytics in adult cardiac surgery: efficacy, effectiveness, and efficiency.* Can J Anaesth 1994; 41:1104-1112
54. Henschen S, Busse MW, Zisowsky S, Panning B. *Determination of plasma volume and total blood volume using Indocyanine Green: A short review.* J Med 1993; 24:10-27
55. Herregods L, Moerman A, Foubert L, Blauwen N, Mortier E, Poelaert J, Struys M. *Limited intentional normovolemic hemodilution: ST-segment change and use of homologous blood products in patients with left main coronary artery stenosis.* J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11:18-23
56. Heyman MA, Payne B, Hoffman JIE, Rudolph AM. *Blood flow measurement with radionuclide labeled particles.* Prog Cardiovas Dis 1977; 20:55-77
57. Heyman SN, Goldfarb M, Darmon D, Brezis M. *Tissue Oxygenation Modifies Nitric Oxide Bioavailability.* Microcirculation 1999; 6:106-203
58. Hint H. *The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex.* Acta Anaesth Belg 1968; 19:119
59. Hoefft A, Wietasch JKG, Sonntag H, Kettler D. *Theoretische Grenzen einer „permissiven Anämie“.* Zentralbl Chir 1995; 120:604-613
60. Hogue CW, Goodnough LT, Monk TG. *Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy.* Transfusion 1998; 38:924-931
61. Holt J, Rhode E, Kines H. *Ventricular volumes and body weight in mammals.* Am J Physiol 1968; 215:704-715
62. Hutter J, Habler O, Kleen M, Tiede M, Podtschaske A, Kemming G, Corso C, Batra S, Keipert PE, Faithfull NS, Messmer K. *Effect of acute normovolemic hemodilution on distribution of blood flow and tissue oxygenation in dog skeletal muscle.* J Appl Physiol 1999; 86:860-866
63. Jackson WF, Duling BR. *The oxygen sensitivity of hamster cheek pouch arterioles.* Circ Res 1983; 53:515-525
64. Jain U. *An electrocardiographic lead system for coronary artery bypass surgery.* J Clin Anesth 1996; 8:19-24

65. Jennings R, Schaper J, Hill M. *Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury: changes in cell volume, electrolytes, metabolites and ultrastructure.* Circ Res 1981; 49:892-900
66. Jung F, Koscielny J, Förster H, Schimetta W, Kiesewetter H, Wenzel E. *Einfluß der Molekülstruktur von Hydroxyäthylstärke auf die Eliminationskinetik und die Fließfähigkeit des Blutes bei Probanden.* Drug Res 1993; 43:99-105
67. Kessler M, Höper M, Krumme BA. *Monitoring of tissue perfusion and cellular function.* Anesthesiology 1976; 45:184-197
68. Kick O, Daniel E. *Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic hemodilution.* Transfusion 1997; 37:141-143
69. Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M, Pfeiffer UJ. *Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system.* Crit Care Med 1995; 23:885-893
70. Kleen M, Zwissler B, Messmer K. *Determination of regional pulmonary blood flow with systemically injected nonentrapped microspheres.* J Appl Physiol 1996; 81:695-706
71. Klein H. *Allogenic transfusion risks in the surgical patient.* Am J Surg 1995; 170:21-26
72. Klövekorn WP. *Wo liegen die kritischen Grenzen der Hämodilution - kardiovaskuläre Aspekte.* In: Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin. Beitr Infusionsther, edited by Schleinzner W, Singbartl G. Basel: Karger, 1993, 29:70-80
73. Kloner R, Jennings B. *Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 1.* Circulation 2001; 104:2981-2989
74. Kloner R, Jennings B. *Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 2.* Circulation 2001; 105:3158-3167
75. Krafft P, Steltzer H, Heismay M. *Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients.* Chest 1993; 103:900-906
76. Kreimeier U, Messmer K. *Hemodilution in clinical surgery: state of the art 1996.* World J Surg 1996; 20:1208-1217
77. Krieter H, Brückner UB, Kefalianakis F, Messmer K. *Does colloid-induced plasma hyperviscosity in hemodilution jeopardize perfusion and oxygenation of vital organs?* Acta Anesthesiol Scand 1995; 39:236-244
78. Kronecker H. *Kritisches und Experimentelles über lebensrettende Infusionen von Kochsalzlösungen bei Hunden.* Correspondenzblatt für schweizer Ärzte 1886; 16:447-455
79. Krüger GA. *Erfahrungen bei Anwendung der präoperativen isovolämischen Hämodilution an einem mittleren Krankenhaus.* Anaesthesist 1976; 25:170-171
80. Kulier A, Gombotz H. *Perioperative Anämie.* Anaesthesist 2001; 50:73-86

81. Ladenson JH, Miller WV, Sherman LA. ***Relationship of physical symptoms, ECG, Free Calcium, and other blood chemistries in reinfusion with citrated blood.*** Transfusion 1978; 18:670-679
82. Larsen R, Kleinschmidt S. ***Kontrollierte Hypotension.*** Anaesthesist 1995; 44:291-308
83. Leung J, Weiskopf R, Feiner J, Hopf H, Kelley S, Viele M, Lieberman J, Watson J, Noorani M, Pastor D, Yeap H, Ho R, Toy P. ***Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans.*** Anesthesiology 2000; 93:1004-1010
84. Lindbom L, Tuma R, Arfors KE. ***Influence of Oxygen on Perfused Capillary Density and Capillary Red Cell Velocity in Rabbit Skeletal Muscle.*** Microvasc Res 1980; 19:197-208
85. Lipowsky HH, Firrell JC. ***Microvascular hemodynamics during systemic hemodilution and hemoconcentration.*** Am J Physiol 1986; 250:908-922
86. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, Levenson L, Tubau JF, Browner W, Mangano DT. ***Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography.*** Anesthesiology 1988; 69:232-241
87. Lund N, Jorfeldt L, Lewis DH, Ödman S. ***Skeletal muscle oxygen pressure fields in artificially ventilated, critically ill patients.*** Acta Anaesth Scand 1980; 24:347-353
88. Lübbers DW. ***The meaning of the tissue oxygen distribution curve and its measurement by means of Pt electrodes.*** Progr Resp Res 1968; 3:112-123
89. Lübbers DW. ***Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des  $pO_2$  - Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organes.*** Prakt Anästh 1977; 12:184-193
90. Lübbers DW, Baumgärtl H, Fabel H, Huch A, Kessler M, Kunze K, Riemann H, Seiler D, Schuchhardt S. ***Principle of construction and application of various platinum electrodes.*** Progr Resp Res 1969; 3:136-146
91. Maltzan R. ***Möglichkeiten und Grenzen der präoperativen isovolämischen Hämodilution in einem Kreiskrankenhaus.*** Anaesthesist 1976; 25:172-174
92. Martin E, Hansen E, Peter K. ***Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding homologous transfusion.*** World J Surg 1987; 11:53
93. Martin C, McConahay DR. ***Maximal treadmill exercise electrocardiography: correlations with coronary arteriography and cardiac hemodynamics.*** Circulation 1972; 46:956-962
94. McConahay DR, McAllister BD, Smith RE. ***Postexercise electrocardiography: correlations with coronary arteriography and left ventricular hemodynamics.*** Am J Cardiol 1971; 28:1-9
95. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bünger R. ***Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model.*** Anesth Analg 1996; 83:459-465

96. Meier J, Kemming G, Kisch-Wedel H, Wölkhammer S, Habler O. ***Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration.*** Anesthesiology 2004; 100:70-76
97. Meisner F and Kemming G, Habler O, Kleen M, Tillmanns J, Hutter J, Bottino D, Thein E, Meier J, Wojtczyk C, Pape A, Messmer K. ***Diaspirin crosslinked hemoglobin enables extreme hemodilution beyond the critical hematocrit.*** Crit Care Med 2001; 29:829-839
98. Meissner F, Müller-Wiefel H, Drüge H, Uddin N, Wirtz HJ, Bernhard A. ***Klinische Erfahrungen beim Einsatz der induzierten präoperativen Hämodilution in der Gefäßchirurgie.*** Anaesthesist 1976; 25:161-166
99. Mertes PM. ***Cardiac Microdialysis.*** Adv Pharmacol 1998; 42:544-547
100. Mertes PM, Carteaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, El Abassi K, Dopff C, Atkinson J, Villemot JP, Burlet C, Boulange M. ***Estimation of myocardialinterstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis.*** Transplantation 1994; 57:371-377
101. Messmer K. ***The use of plasma substitutes with special attention to their side effects.*** World J Surg 1987; 11:69-74
102. Messmer K. ***Acceptable hematocrit levels in surgical patients.*** World J Surg 1987; 11:41-46
103. Messmer KF. ***Hämodilution.*** Anaesthesist 1976; 25:123
104. Messmer K. ***Zusammenfassung des Round-Table-Gespräches über präoperative Hämodilution.*** Anaesthesist 1998; 25:188
105. Messmer K, Frey L. ***Das Prinzip der Hämodilution.*** Chirurg 1991; 62:769-774
106. Messmer KF, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K. ***Hemodilution in peripheral occlusive Disease: A hemorheological approach.*** Clin Hemorheol 1982; 2:721-731
107. Messmer KF, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K. ***Circulatory significance of hemodilution: rheological changes and limitations.*** Adv Microcirc 1972; 4:1-77
108. Messmer, K. ***Acute Preoperative Hemodilution: Physiological Basis and Clinical Application.*** In: The Role of Hemodilution in Optimal Patient Care, edited by R.F. Tuma, J.V. White and K. Messmer. München: Zuckerschwerdt Verlag, 1989, p. 54-74
109. Mirhashemi S, Ertefai S, Messmer K, Intaglietta M. ***Model analysis of the enhancement of tissue oxygenation by hemodilution due to increased microvascular flow velocity.*** Microvasc Res 1987; 34:290-301
110. Mishler JM. ***Pharmakokinetik mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke.*** Infusionstherapie und klinische Ernährung 1980; 7:1-7
111. Murray JF, Escobar E. ***Circulatory Effects of blood viscosity: comparison of methemoglobinemia and anemia.*** J Appl Physiol 1968; 25:594-599
112. Ödman S, Lund N. ***Data acquisition and information processing in MDO oxygen electrode measurement of tissue oxygen pressure.*** Acta Anaesth Scand 1980; 24:161-165

113. Oreto G, Luzza F, Donato A, Satullo G, Calabro M, Consolo A, Arrigio F. ***Electrocardiographic changes associated with hematocrit variations.*** Eur Heart J 1992; 13:634-637
114. Nunn JF. ***The oxygen cascade.*** In: Nunn's applied respiratory physiology. Fourth edition, edited by Nunn JF. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1993, p.255-268
115. Penner M, Sibrowski W, Fingerhut D, Lawin P. ***Eigenblutspende und isovolämische Hämodilution - Indikationen und praktische Durchführung.*** Infusionsther Transfusionsmed 1993; 20:307-315.
116. Peterman T, Jaffe H, Feorino P, Getchell J, Warfield D, Haverkos H, Stoneburner T, Curran J. ***Transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in the United States.*** JAMA 1985; 254:2913-2917
117. Plewes JL, Farhi LE. ***Peripheral circulatory responses to acute hyperoxia.*** Undersea Biomed Res 1983; 10:123-129
118. Pohl U, Guggi M, Höper M, Kessler M. ***Oxygen supply of skeletal muscle after extreme hemodilution with fluosol.*** Bibl Anat 1981; 20:399-402
119. Pries AR, Fritzsche A, Ley K, Gaehtgens P. ***Redistribution of red blood cell flow in microcirculatory networks by hemodilution.*** Circ Res 1992; 70:1113-1121
120. Przyklenk K. ***Pharmacologic treatment of the stunned myocardium: the concepts and the challenges.*** Coron Artery Dis 2001; 12:363-369
121. Raab S, Thein E, Harris AG, Habler O, Kleen M, Pape A, Meisner F, Messmer K. ***Validierung eines Filtrationsgefäßes, um den regionalen Blutfluss des Herzens mittels fluoreszierender Mikrosphaeren zu bestimmen.*** Biomed Tech Berl 1998; 43:538-539
122. Schad H, Haider M, Brechtelsbauer H. ***Bestimmung des Plasmavolumens mit Indocyaningrün.*** Anaesthesist 1987; 36:608-614
123. Schou H, Kongstad L, Perez-de SV, Werner O, Larsson A. ***Uncompensated blood loss is not tolerated during acute normovolemic hemodilution in anesthetized pigs.*** Anesth Analg 1998; 786-794
124. Schulze H. ***Plasmaersatzstoffe.*** Krankenhauspharmazie 1991; 12:551-556
125. Scheeren TW, Krossa M, Meriläinen P, Arndt JO. ***Error in measurement of oxygen and carbon dioxide concentrations by the DeltatracII metabolic monitor in the presence of desflurane.*** Br J Anaesth 1998; 80:521-524
126. Shinoda T, Smith CE, Khairallah PA. ***Effects of propranolol on myocardial performance during acute normovolemic hemodilution.*** J Cardiothorac Vasc Anesth 1991; 5:15-22
127. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon JP, Cooper ES, DeChristopher PJ, Glenn GC, Gould SA, Harrison CR, Milam JD, Moise KJ, Rodwig FR, Sherman LA, Shulman IA, Stehling L. ***Practice Parameter for the use of red blood cell transfusions.*** Arch Pathol Lab Med 1998; 122:130-138

128. Singbartl G, Schleinzner W. **Monitoring bei Hämodilution.** Infusionsther Transfusionsmed 1993; 20:166-171
129. Skolasinska K, Harbig K, Lübbers DW, Wodick R.  **$pO_2$  and microflow histograms of the beating heart in response to changes in arterial  $pO_2$ .** Basic Res Cardiol 1978; 73:307-319
130. Sommermeyer K, Cech F, Schmidt M, Weidler B. **Klinisch verwendete Hydroxyethylstärke: Physikalisch-chemische Charakterisierung.** Krankenhauspharmazie 1987; 8:271-278
131. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. **Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution. A review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions.** Anesth Analg 1994; 78:1000-1021
132. Spahn DR, Schanz U, Pasch T. **Perioperative Transfusionskriterien.** Anaesthesist 1998; 47:1011-1020
133. Spahn DR, Schmid E, Seifert B, Pasch T. **Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic  $\beta$ -adrenergic blocker therapy.** Anesth Analg 1994; 78:1000-1021
134. Spahn DR, Seifert B, Pasch T, Schmid E. **Haemodilution tolerance in patients with mitral regurgitation.** Anaesthesia 1998; 53:20-24
135. Spahn DR, Smith LR, McRea RL, Leone BJ. **Effects of acute isovolemic hemodilution and anesthesia on regional function in left ventricular myocardium with compromised coronary blood flow.** Acta Anaesth Scand. 1992; 36:628-636
136. Spahn DR, Smith LR, Schell RM, Hoffman RD, Gillespie R, Leone BJ. **Importance of severity of coronary artery disease for the tolerance to normovolemic hemodilution. Comparison of single-vessel versus multivessel stenoses in a canine model.** J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 10:231-239
137. Spahn DR, van Bremp R, Theilmeier G, Reibold JP, Welte M, Heinzerling H, Birck KM, Keipert PE, Messmer KF. **Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery.** Anesthesiology 1999; 91:1195-1208
138. Spahn DR, Waschke KF, Standl T, Motsch J, van Huynegem L, Welte M, Gombotz H, Coriat P, Verkh L, Faithfull S, Keipert P, the European Perflubron Emulsion in Non-Cardiac Surgery Study Group. **Use of perflubron emulsion to decrease allogenic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery.** Anesthesiology 2002; 97:1338-1349
139. Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Messmer K. **Blutviskosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel.** Anaesthesist 1971; 20:172-180
140. Svensjö E, Tuma R, Arfors KE. **Comparison of arteriolar blood flow in the hamster cheek pouch at two different oxygen tensions.** Acta Physiol Scand 1977; 100:404-411
141. Thein E, Raab S, Harris AG, Kleen M, Habler O, Pape A, Meisner F, Messmer K. **Validierung eines Roboters zur Bestimmung der regionalen Perfusion mittels fluoreszierender Mikrosphären.** Biomed Tech Berl 1998; 43:536-537

142. Thein E, Raab S, Harris A, Kleen M, Habler O, Meisner F, Messmer K. ***Comparison of regional blood flow values measured by radioactive and fluorescent microspheres.*** Eur Surg Res 2002; 34:215-223
143. Thomas MJG, Gillon J, Desmond MJ. ***Perioperative Autologous Donation.*** Transfusion 1996; 36:633-639
144. Tiede, M. ***Hyperoxische Beatmung bei extremer Hämodilution: Auswirkungen auf Häodynamik und Gewebeoxygenierung.*** Medizinische Dissertation, Ludwig - Maximilians - Universität München 1999
145. Thomas M, Gillon J, Desmond M. ***Consensus conference on autologous transfusion. General background paper.*** Transfusion 1996; 36:628-632
146. Tipple M, Bland L, Murphy J. ***Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with Yersinia enterocolica.*** Transfusion 1990; 30:207-213
147. Trappe HJ, Löllgen H. ***Leitlinien zur Ergometrie.*** Z Kardiol 2000; 89:821-837
148. Vamvakas EC, Taswell HF. ***Epidemiology of blood transfusion.*** Transfusion 1994; 34:464-470
149. Van der Linden P, Schmartz D, Gilbert E, Engelman E, Vincent J. ***Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery.*** Crit Care Med 2000; 28:2492-2499
150. van Bommel J, Trouwborst A, Schwarte L, Siegemund M, Ince C, Henny P. ***Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model.*** Anesthesiology 2002; 97:660-670
151. Viele MK, Weiskopf RB. ***What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's witnesses.*** Transfusion 1994; 34:396-401
152. Vincent JL. ***The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply.*** Intensive Care Med 1990; 16:145-148
153. Weidringer G, Hasselbring H, Steinlein H. ***Wie groß ist der Nutzeffekt der präoperativen Hämodilution wirklich?*** Anaesthesist 1976; 25:189-192
154. Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, Femes SE, Ivanov J, Mickle DA, Teasdale SJ, Glynn MF, Scully HE, Goldman BS. ***Limitations of blood conservation.*** J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88:26-38
155. Weiskopf RB. ***Hemodilution and Candles.*** Anesthesiology 2002; 97:773-775
156. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, Ho R, Toy P. ***Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia.*** Anesthesiology 2002; 96:871-877
157. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Viele MK, Watson JJ, Lieberman J, Kelley S, Toy P. ***Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia.*** Transfusion 2003;

43:235-240

158. Whalen WJ, Riley J, Nair P. *A microelectrode for measuring intracellular pO<sub>2</sub>*. J Appl Physiol 1967; 23:798-801
159. Wikström BG. *Myocardial protection with special reference to ischemic preconditioning*. Scand Cardiovasc 1997; 31:55-56
160. Wikström BG, Ronquist G, Nilsson S, Maripu E, Waldenström A. *Continuous monitoring of energy metabolites using microdialysis during myocardial ischaemia in the pig*. Eur Heart J 1995; 16:339-347
161. Wikström BG, Ronquist G, Waldenström A. *Dynamics of myocardial metabolism in the preconditioned porcine heart studied using continuous microdialysis*. Eur Heart J 1995; 16:563-569
162. Wise W, Head L, Morse M, Allen J. *The physiological effects of acute anemia produced by the replacement of serial hemorrhages with dextran, plasma, and whole blood*. Surg Forum 1957; 8:18-22
163. Yokoyama M, Fujikura I, Yokoyama K, Sakakibara S. *Transient Hypopotassemia and ECG Changes Following Hemodilution Perfusion*. Arch Surg 1972; 104:640-643
164. Zander R. *Die kritischen Grenzen der Hämodilution: Theoretische Grundlagen*. In: Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin. Beitr Infusionsther., edited by Schleinzner W, Singbartl G. Basel: Karger, 1993; 29:51-69
165. Zander R, Mertzlufft FO. *Physikalisch gelöster Sauerstoff*. In: Der Sauerstoff-Status des arteriellen Blutes, edited by Zander R, Mertzlufft F. Basel: Karger, 1988, p.203-206
166. Zetterström H, Wiklund L. *A new nomogram facilitating adequate hemodilution*. Acta Anesthesiol Scand 1986; 30:300-304
167. Zollinger A, Hager P, Singer T, Friedl H, Pasch T, Spahn D. *Extreme hemodilution due to massive blood loss in tumor surgery*. Anesthesiology 1997; 87:985-987

## 9 Lebenslauf

Name: *Meier*, Jens Markus Harald  
Adresse: Apianstrasse 5  
83022 Rosenheim  
Tel.: 08031-353 247  
Geburtsdatum: 23. Februar 1975  
Geburtsort: Marktredwitz, Oberfranken  
Familienstand: verheiratet seit 29. August 1997  
mit Anne-Marie Meier-Haaima  
Kinder: Lea Maren, 8. Februar 2002

### Schulbildung

1981-1985 Grundschole, Marktredwitz  
1985-1990 Otto-Hahn-Gymnasium, Marktredwitz  
1990-1994 Finsterwalder Gymnasium, Rosenheim  
Juli 1994 Abitur (Note 1,0)  
seit 1994 Stipendiat der Bayerischen Begabtenförderung  
  
1994-1996 Zivildienst als Rettungssanitäter und Ausbilder  
beim Malteser Hilfsdienst, Rosenheim

### Universitätslaufbahn

1996 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München, im  
Fachbereich Humanmedizin  
  
April 2002 Medizinisches Staatsexamen; Gesamtnote: Sehr gut  
  
Juni 2002 Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-  
Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern

## *Danksagung*

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K. Meßmer für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und für die freundliche Aufnahme an das Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Durch die umfassende Ausbildung, die er mir am Institut für Chirurgische Forschung zukommen ließ, weckte er mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten.

Zu großem Dank bin ich Herrn PD Dr. Oliver Habler und Herrn Dr. Franz Meisner verpflichtet. Ihr kompetenter Rat, ihre tatkräftige Unterstützung und ihre Hilfe bei der Einarbeitung in verschiedenste wissenschaftliche Methodiken waren eine große Hilfe bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke auch den Herren Dr. Gregor Kemming, PD Dr. Martin Kleen und meinem Mit-Doktoranden Herrn J. Tillmanns für die stets kollegiale Zusammenarbeit.

Schließlich danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Chirurgische Forschung, insbesondere Frau Alke Schropp, sowie Frau Brigitte Blount und ihrem Team für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.