

Der Sauerstofftransport von der Arterie zur Kapillare

- Untersuchungen mit der Phosphoreszenz-Quenching-Technik

Oxygen transport from systemic arteries to capillaries

- Studies using the phosphorescence quenching technique

H. Kerger¹, G. Groth¹, A. Kalenka¹, K. F. Waschke¹ und M. Intaglietta²

¹ Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

² Department of Bioengineering, University of California San Diego, La Jolla, USA
(Chairman: Prof. Dr. M. Intaglietta)

Zusammenfassung: Der Sauerstofftransport von der Arterie zur Kapillare stellt ein komplexes physiologisches Geschehen dar. Als wesentliche Determinanten sind der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2) als Funktion von pulmonalem Gasaustausch und Sauerstofftransportkapazität (Hämatokrit) und die makro- und mikrovaskuläre Perfusion als Funktion von Herzzeitvolumen, Blutdruck und Gefäßwiderstand zu berücksichtigen.

Durch die Phosphoreszenz-Quenching-Technik, eine optische Meßmethode, ist es am wachen Versuchstier erstmals gelungen, den Sauerstofftransport bis in die kleinsten Gefäße eines mikrozirkulatorischen Systems zu "verfolgen" und zeitgleich die resultierende (interstitielle) Gewebe-Oxygenierung zu erfassen.

Die auch für den Kliniker äußerst relevanten Untersuchungsergebnisse zeigen im Vergleich zum systemisch-arteriellen Blut ein deutlich niedrigeres Sauerstoffspannungsniveau in den Mikrogefäßen und im Gewebe (ca. 40 - 70% bzw. 30% des paO_2), was auf einen präkapillären "Sauerstoffverlust" schließen und die Funktion der Kapillaren als einziger "Gewebe-Sauerstofflieferant" in Frage stellen läßt.

Unter physiologischen Bedingungen scheint die Gewebe-Sauerstoffversorgung weitgehend autoregulativ und unabhängig vom systemisch-arteriellen pO_2 zu erfolgen, so daß durch diesen Parameter keine direkten Rückschlüsse auf den mikrovaskulären Sauerstofftransport und die Gewebe-Oxygenierung möglich sind. Während einer Allgemeinanästhesie oder im hämorrhagischen Schock ist eine erhöhte Diskrepanz zwischen dem systemisch-arteriellen und mikrozirkulatorischen Sauerstoffspannungsniveau festzustellen. Der periphere Sauerstofftransport und die Gewebe-Oxygenierung werden dabei auch durch die in der klinischen Routine häufig zur Zustandsbeurteilung von kritisch kranken Patienten herangezogenen Parameter Basenüberschuß oder $\text{p}\bar{\text{vO}}_2$ nicht hinreichend in ihrer Qualität erfaßt.

Das simultane Monitoring von intravaskulärem und interstitiellem Gewebe- pO_2 in unterschiedlichen peripheren und zentralen mikrovaskulären Versorgungsgebieten wäre daher gerade bei diesen Patienten von

größtem Vorteil. Dies ist jedoch zur Zeit technisch noch nicht oder nur durch indirekte Verfahren, wie z.B. die Magenmukosa-pH-Metrie, möglich.

Einführung

Die Aufrechterhaltung einer suffizienten zellulären Oxygenierung stellt eine unabdingbare Grundvoraussetzung für den Bestand jeglichen Lebens dar und ist daher das Kernziel einer Vielzahl von anästhesiologischen und intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen. Obwohl aufgrund früherer Untersuchungen an isolierten Mitochondrien und am belasteten quergestreiften Skelettmuskel selbst bei maximaler Sauerstoffverbrauchsrate ($\dot{\text{V}}\text{O}_2 \text{ max}$) für eine intakte Funktion der Atmungsenzyme nur ein pO_2 von weniger als 0,5 mmHg erforderlich ist (16, 17), werden vielfach höhere Sauerstoffspannungen im sauerstoffzuführenden makro- und mikroarteriellen Blut benötigt, um diese minimal notwendigen intrazellulären pO_2 -Werte zu gewährleisten (20, 42).

Eine wesentliche Voraussetzung für die Aufrechterhaltung einer suffizienten Gewebe-Sauerstoffversorgung ist neben einem ausreichenden Blutsauerstoffgehalt (CaO_2) auch in einer adäquaten Perfusion auf systemischer und mikrozirkulärer Ebene zu sehen (31, 32). Während der Blutsauerstoffgehalt weitgehend von der Qualität des pulmonalen Gasaustausches und der Höhe der Sauerstofftransportkapazität, einer wesentlichen Funktion des Hämatokrits, bestimmt wird, stellen Herzzeitvolumen, Blutdruck und Gefäßwiderstand die entscheidenden Determinanten des makro- und mikrovaskulären Blutflusses dar (20, 31, 32, 47).

Eine herausragende Bedeutung bei der Gewebe-Oxygenierung kommt dabei einer intakten mikrovaskulären Perfusion zu, da das mikrovaskuläre Gefäßnetz den Hauptort der Sauerstoffabgabe an das Gewebe darstellt (14, 20, 34, 40, 42, 44). Obwohl dem kapillären Netzwerk lange Zeit die alleinige Rolle bei der Gewebe-Sauerstoffversorgung zugeschrieben wurde (26), scheinen die Ergebnisse jüngerer tierexperimenteller Untersuchungen und auch mathemati-

scher Modellanalysen dieses Konzept nicht mehr zu bestätigen (14, 20, 34, 35, 40, 42, 44). Demnach werden bereits im arteriellen Schenkel der Makro- und Mikrozirkulation erhebliche Anteile des intravasculären Sauerstoffs (40 - 60%) durch Diffusionsvorgänge an das umliegende Gewebe und zum Teil auch an benachbarte venuläre und kapilläre Gefäßstrukturen abgegeben (14, 20, 34, 35, 40, 42, 44).

Während die Bestimmung des systemisch-arteriellen pO_2 und der korrespondierenden Hämoglobinsauerstoffsättigungswerte einen wesentlichen Bestandteil der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Routine darstellt, gestaltet sich die Analyse der mikrovaskulären und Gewebe-Sauerstoffspannungen meßtechnisch wesentlich schwieriger und bleibt daher leider auch heute noch weitestgehend dem tierexperimentellen Sektor vorbehalten (12, 20, 35, 40-42, 44, 45). Andererseits sind die dabei zwischenzeitlich zum Sauerstofftransport erzielten Meßergebnisse auch für den in der Klinik tätigen Anästhesisten von allerhöchster Relevanz.

Konventionelle Meßmethoden beinhalten dabei die spektrophotometrische Bestimmung der Hämoglobinsauerstoffsättigung in Mikrogefäßen (14, 40) sowie die Analyse der perivaskulären Sauerstoffspannungen mit Hilfe von nach dem *Clark'schen* Prinzip konstruierten Mikroelektroden (12). Die Messung des Gewebe-Sauerstoffpartialdruckes kann dagegen mit sog. Platin-Mehrdraht-Oberflächenelektroden durchgeführt werden, die ebenfalls nach dem *Clark'schen* Prinzip aufgebaut sind (12, 20, 42).

Mit der Phosphoreszenz-Quenching-Technik ist in den letzten Jahren jedoch erstmals eine neue Sauerstoffmeßmethode entwickelt worden, die eine simultane Analyse des mikrovaskulären und interstitiellen Gewebe- pO_2 ermöglicht (20, 41, 42, 45, 48). Nicht zuletzt wegen ihres innovativen Charakters und ihrer geringen Invasivität, die erstmals auch eine Anwendung am wachen Versuchstier ermöglicht, soll diese Methode vor der Präsentation und Diskussion der jüngsten Ergebnisse zum Sauerstofftransport kurz erläutert werden.

Methodik

Die Phosphoreszenz-Quenching-Technik beruht auf optischen Meßprinzipien und kann sowohl für in vivo als auch in vitro pO_2 -Analysen eingesetzt werden (20, 33, 41, 42, 44, 48). Nach intravenöser oder intraarterieller Injektion eines Metall-Porphyrin-Komplexes (z.B. Palladium-meso-tetra-(4-carboxyphenyl)-Porphyrin, 10 mg/kg KG) kann dieser im zu untersuchenden Mikrogefäß- oder Gewebeareal mit Hilfe einer Blitzlichtquelle (Impulsrate: 30/sec), die in eine intravitalmikroskopische Einrichtung integriert ist, bei einer Wellenlänge von 420 nm angeregt werden (20, 41, 42, 45, 48). Die emittierte Phosphoreszenz (630 nm) wird mit einem sog. Photomultiplier gemessen und auf einem Oszilloskop als Kurve dargestellt. Die auf dem Oszilloskop sichtbare Abnahmerate der Phosphoreszenz (*Quenching*) ist nach der sog. Stern-

Volmer-Gleichung direkt vom Sauerstoffpartialdruck im Gefäß bzw. Gewebe abhängig:

$$\tau_0/\tau = 1 + kq \cdot \tau_0 \cdot pO_2$$

wobei τ_0 und τ die Phosphoreszenzlebensdauer (μs) in Abwesenheit von molekularem Sauerstoff (600 μsec) bzw. bei einem definierten pO_2 ($x \mu sec$) darstellen. kq repräsentiert die sog. Quenching-Konstante, die wie τ_0 und τ eine Temperatur- und pH-Wert-Abhängigkeit aufweist (20, 41, 45, 48). Aufgrund der Gesetzmäßigkeiten der Stern-Volmer-Gleichung kommt es bei hohen pO_2 -Werten zu einem stärkeren Quenching-Effekt (kürzere Phosphoreszenzlebensdauer bzw. höhere Phosphoreszenzabnahmerate) als bei niedrigen pO_2 -Werten, wobei in biologischen Systemen molekularer Sauerstoff die einzige nennenswerte Quenching-Quelle darstellt. Durch die Anbindung der Metall-Porphyrin-Komplexe an Albumin werden ein sog. self-quenching sowie eine Abhängigkeit der pO_2 -Messung von der Probenkonzentration verhindert (20, 41, 45, 48).

Das Meßareal selbst wird durch einen im Intravitalmikroskop integrierten und in seiner Größe verstellbaren Schlitz festgelegt, wobei Messungen bis in den Kapillarbereich ($< 10 \mu m$) möglich sind. Die Metall-Porphyrin-Komplexe zeigen ca. 10 - 15 Minuten nach Injektion eine zunehmende Extravasationstendenz in das Gewebe, so daß ab diesem Zeitpunkt auch (interstitielle) Gewebe- pO_2 -Messungen durchgeführt werden können (21-24, 42, 44). Die Entwicklung modernster Elektronik erlaubt eine unmittelbare Umrechnung der jeweiligen Phosphoreszenzabnahmeraten in die entsprechenden pO_2 -Werte, die online digital angezeigt werden (21 - 24).

Die Phosphoreszenz-Quenching-Technik kann problemlos auch am wachen Versuchstier wie bei dem von uns verwendeten Hamster-Rückenhautkammer-Modell, das bereits seit vielen Jahren auf dem Gebiet der Mikrozirkulationsforschung etabliert ist, eingesetzt werden (15, 20, 42). Bei diesem Modell wird eine dorsale Hautfalte des Versuchstieres ventral und dorsal durch zwei Titan-Kammerhälften (Gesamtgewicht nur 4 g) eng umschlossen. Nach mikrochirurgischer Resektion der ventralen Hautschichten ist durch ein in der vorderen Kammerhälfte eingelassenes und mit einem Deckglas verschlossenes Fenster eine direkte intravitalmikroskopische Aufsicht auf die dorsalen Hautstrukturen einschließlich des kutanen Bindegewebes und Skelettmuskels mit dem erhaltenen mikrovaskulären System möglich (15, 20, 42). Bei ca. 400facher Vergrößerung ist - wie in Abbildung 1 dargestellt - eine exakte Differenzierung der einzelnen Mikrogefäße nach Aufzweigung im Gefäßnetz in A1- bis A4-Arteriolen, Kapillaren und V1- bis V4-Venolen möglich (21 - 24). Wegen geringer Beeinträchtigung der Versuchstiere kann die Kammer auch für chronische Untersuchungen über einen Zeitraum bis zu zwei Wochen belassen werden (15).

Das Modell erlaubt neben der pO_2 -Analyse auch eine Bestimmung von mikrohämodynamischen Parametern, wie Gefäßdurchmesser, Blutfluß und Blutzellschwwindigkeit (18 - 20, 42). Andererseits können durch

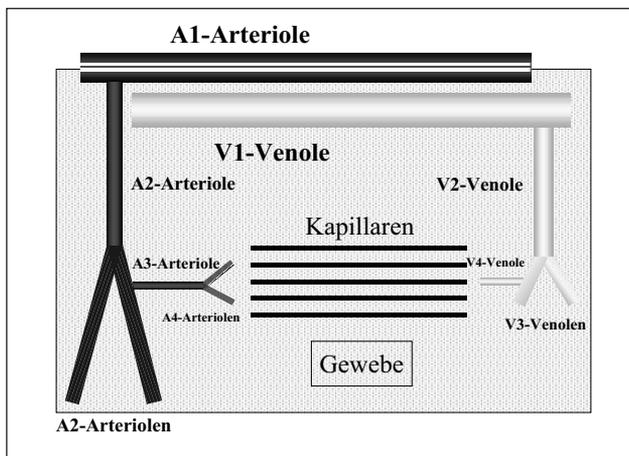


Abbildung 1: Verteilung der Sauerstoffspannungswerte in der Rückenhaulpräparation bei Raumlufatmung.

A1 - A4 = Arteriolen, V1 - V4 = Venolen (nach Aufzweigung im Gefäßnetz klassifiziert; siehe auch Abbildung 1). Kap = Kapillaren; Int = Interstitium des Gewebes. Die Werte der korrespondierenden systemischen Parameter lauten folgendermaßen:

$paO_2 = 75,3 \pm 7,2$ mmHg; $paCO_2 = 45,0 \pm 4,9$ mmHg; paH (arterieller pH) = $7,35 \pm 0,05$; aBE (arterieller Basenüberschuß) = $2,7 \pm 2,1$ mmol/l; $p\bar{v}O_2$ (zentralvenöser pO_2) = $32,1 \pm 3,9$ mmHg.

MAP (mittlerer arterieller Druck) = $98,5 \pm 10,9$ mmHg; Hämoglobinkonzentration = $16,7 \pm 0,9$ g/dl; Hämatokrit = $48,2 \pm 2,6\%$.

Alle Messungen ($n = 30$) wurden im wachen Bewußtseinszustand durchgeführt.

die simultane Anlage eines arteriellen (A. carotis) bzw. venösen (V. jugularis interna) Katheters und die Möglichkeit der Bestimmung von Blutgasen, mittlerem arteriellem, Druck, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit auch die systemischen Determinanten des Sauerstofftransportes erfaßt werden (20 - 24, 42).

Bisherige Untersuchungsergebnisse zum Sauerstofftransport

In den letzten Jahren wurden von Mitarbeitern unseres Institutes in enger Zusammenarbeit mit dem Department of Bioengineering der University of California San Diego zahlreiche Untersuchungen zum Sauerstofftransport mit Hilfe der Phosphoreszenz-Quenching-Technik am o.e. Versuchstiermodell durchgeführt (20 - 24, 41, 42).

Die durchgeführten Untersuchungen erstreckten sich dabei nicht nur auf die "normalen", physiologischen Bedingungen des Sauerstofftransportes, sondern beinhalteten auch die Veränderungen unter verschiedenen experimentellen Bedingungen, wie z.B. während einer Allgemeinanästhesie oder im schweren hämorrhagischen Schock, und sind daher für die in der Klinik tätigen Anästhesisten und Intensivmediziner gleichermaßen von Interesse (21 - 24).

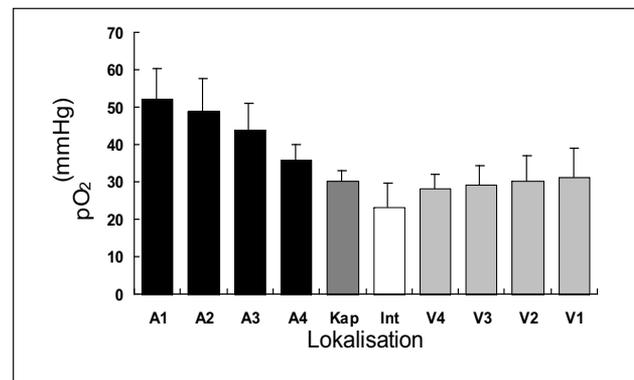


Abbildung 2: Klassifizierung der verschiedenen Mikrogefäße nach ihrer Aufzweigung im Gefäßsystem am Beispiel der Rückenhaulkammer.

A1 = große, speisende Arteriolen (*feeding arterioles*; $\varnothing = 60 - 100 \mu m$).

A2 = kleinere, bogenförmig verlaufende Arteriolen (*arcade arterioles*; $\varnothing = 20 - 40 \mu m$).

A3 = kleine, quer zu den A1- oder A2-Arteriolen verlaufende Arteriolen (*transverse arterioles*; $\varnothing = 10 - 15 \mu m$).

A4 = kleinste, terminale Arteriolen (*terminal arterioles*; $\varnothing = 8 - 12 \mu m$), die den Ausgangspunkt des kapillären Systems bilden.

Kap = Kapillaren, kleinste, parallel verlaufende Blutgefäße ($\varnothing = 7 - 8 \mu m$).

V1 - V4 = Venolen unterschiedlicher Größe ($\varnothing = 10 - 150 \mu m$), jedoch zum Teil weniger homogenes Aufzweigungsbild. Modifiziert nach (21-24).

Sauerstofftransport unter physiologischen Bedingungen

In Übereinstimmung mit den bereits früher an anderen tierexperimentellen und mathematischen Modellen gewonnenen Erkenntnissen (12, 34, 35, 40) konnte auch bei den von uns durchgeführten Studien eine signifikante Verminderung des mikrovaskulären und interstitiellen Gewebe- pO_2 bereits im wachen Bewußtseinszustand und bei "normaler" Raumlufatmung im Vergleich zu den korrespondierenden systemisch-arteriellen Sauerstoffspannungswerten festgestellt werden (20 - 24, 42).

Jüngsten Datums sind die in Abb. 2 dargestellten Ergebnisse, die die Sauerstoffspannungsverteilung in den Mikrogefäßen und im Gewebe der Rückenhaulpräparation zeigen. Deutlich erkennbar ist hierbei die progrediente Abnahme der pO_2 -Werte von den großen A1-Arteriolen mit einem pO_2 von $52,3 \pm 7,9$ mmHg bis hin zu den A4-Arteriolen ($35,9 \pm 4,1$ mmHg) und Kapillaren ($30,4 \pm 2,6$ mmHg). Das interstitielle Gewebe- pO_2 -Niveau ist mit $23,5 \pm 6,3$ mmHg nochmals deutlich niedriger als der kapilläre pO_2 . Andererseits konnte im venulären System eine progrediente Zunahme der pO_2 -Werte bis auf $31,4 \pm 7,7$ mmHg in den großen V1-Venolen festgestellt werden. Die für den Sauerstofftransport relevanten systemischen Parameter sind der Abbildungslegende zu entnehmen.

Klinische Anästhesie

Im direkten Vergleich mit dem systemisch-arteriellen pO_2 , der $75,3 \pm 7,2$ mmHg betrug, konnte also auch in diesem mikrozirkulatorischen Modell bereits in den großen A1-Arteriolen, die die "Eingangspforte" zur Mikrozirkulation darstellen, bereits eine ca. 30%ige Reduktion der Sauerstoffspannung festgestellt werden. Mit zunehmender Aufzweigung der arteriolen Mikrogenäße vergrößerte sich dieses pO_2 -Defizit bis auf etwa 50 - 55% in den terminalen A4-Arteriolen, die ihrerseits den Ausgangspunkt des kapillären Netzwerkes darstellen. Weitere pO_2 -Reduktionen beim Übergang in das kapilläre System und in das Interstitium des kutanen Gewebes führten dazu, daß das pO_2 -Niveau an der "Endstrecke" dieses mikrozirkulatorischen Systems nur noch etwa 30% der entsprechenden systemisch-arteriellen pO_2 -Ausgangswerte betrug.

Diese zum Teil auch mit anderen Untersuchungstechniken an verschiedenen mikrozirkulatorischen Modellen (12, 35, 40) erlangten Erkenntnisse verdeutlichen, daß bereits im sauerstoffzuführenden arteriellen Schenkel der Makro- und Mikrozirkulation ein signifikanter "Sauerstoffverlust" stattfindet (20, 42). Dieser wurde bereits in früheren Studien zum Teil damit begründet, daß die Gefäßwand mit einem Permeabilitäts- oder Krogh'schen Diffusionskoeffizienten - ähnlich dem von Wasser - nur eine sehr begrenzte Barriere für die Diffusion und somit den "Austritt" von molekularem Sauerstoff darstellt (14, 20, 35, 42). Es ist daher davon auszugehen, daß die normale Gewebe-Oxygenierung zu einem wesentlichen Anteil durch eine direkte Sauerstoffdiffusion aus dem arteriellen Makro- und Mikrogefäß-System erfolgt, womit den Kapillaren - im Widerspruch zu früheren Forschungsergebnissen (26), die bis in die Anfänge des letzten Jahrhunderts zurückreichen - wohl nicht mehr die alleinige Rolle bei der Gewebe-Sauerstoffversorgung zugeordnet werden kann (14, 20, 35, 42).

Als entscheidende Faktoren für den präkapillären "Sauerstoffaustritt und -verlust" sind neben dem aktuellen intra-/extravaskulären Sauerstoffkonzentrationsgradienten vor allem die Höhe des Blutflusses, der die Menge des herantransportierten Sauerstoffs bestimmt, und die Blutzellgeschwindigkeit zu berücksichtigen (20, 21). Letztere determiniert die "Kontaktzeit" der sauerstofftransportierenden Blutsäule mit der permeablen Gefäßwand und somit ebenfalls das Ausmaß des Austritts von Sauerstoff aus dem Gefäßsystem (20, 21). So konnte auch in mehreren von uns bereits früher durchgeführten Studien eine signifikante Korrelation zwischen den Parametern intravaskulärer pO_2 , Blutfluß, Blutzellgeschwindigkeit und Gefäßdurchmesser festgestellt werden (20, 21). Der Gefäßdurchmesser stellt dabei eine wesentliche Einflußgröße für die Höhe des Blutflusses dar (20). Aus diesen Zusammenhängen läßt sich also folgern, daß je größer ein (Mikro-) Blutgefäß ist, desto höher auch sein Blutfluß und seine Blutzellgeschwindigkeit und folglich auch sein intravaskulärer pO_2 sind. Für kleine und kleinste Gefäße, wie z.B. die Kapillaren, gilt entsprechend der umgekehrte Sachverhalt.

Andererseits ist ein geringfügiger Anstieg der pO_2 -Werte im venulären und venösen Gefäßsystem auf Werte von ca. 32 mmHg gegenüber dem kapillären pO_2 ($30,4 \pm 2,6$ mmHg) bzw. eine deutliche Erhöhung dieser Werte im Vergleich zum interstitiellen GewebepO₂-Niveau ($23,5 \pm 6,3$ mmHg) ein Indiz dafür, daß der Sauerstoffverlust im arteriellen und arteriolen Gefäß-Schenkel nicht nur ausschließlich der normalen Gewebe-Oxygenierung dient, sondern auch ein signifikanter Sauerstofftransfer („diffusion shunting“) zwischen dem zu- und abführenden Schenkel der Makro- und Mikrozirkulation stattfindet (20, 42). Dieser Prozeß wurde bereits in früheren Studien zum Teil als Schutzmechanismus gewertet, der einer Sauerstoffüberladung der Gewebe bei Hyperoxie bzw. aber auch einer Gewebe-Hypoxie mit den entsprechenden nachteiligen Folgen entgegenwirkt (14, 20, 40). Im letzteren Fall könnte es auf diese Weise kompensatorisch beispielsweise zu einer verstärkten Rückdiffusion von venulärem und venösem Sauerstoff in das Gewebe kommen.

Die von uns mehrfach nachgewiesene fehlende Korrelation der mikrovaskulären und interstitiellen GewebepO₂-Werte mit dem entsprechenden systemisch-arteriellen und -venösen pO_2 sowie verschiedenen makrohämodynamischen Parametern läßt dabei auf eine Autoregulation des mikrozirkulären Sauerstoffspannungsniveaus schließen (20 - 24, 42). Diese gewährleistet im wachen Bewußtseinszustand und in Abwesenheit von schwerwiegenden hämodynamischen und respiratorischen Störungen eine von den systemischen Konditionen weitgehend unabhängige Adaptation des mikrovaskulären Sauerstofftransportes und der Gewebe-Oxygenierung an den jeweiligen aktuellen metabolischen Bedarf der Gewebe (20 - 24, 42). Andererseits legt dieser Sachverhalt aber auch nahe, daß in der Klinik durch die systemischen Blutgase nur sehr begrenzt oder gar keine Aufschlüsse über den mikrovaskulären Sauerstofftransport und die daraus resultierende Gewebe-Oxygenierung in einzelnen peripheren oder zentralen Kreislaufabschnitten möglich sind.

Sauerstofftransport während einer Allgemein-anästhesie

In einer weiteren Studie aus dem Jahre 1997 wurden von uns am gleichen Versuchstiermodell die Auswirkungen einer i.v.-Anästhesie mit dem Barbiturat Natrium-Pentobarbital auf den (peripheren) Sauerstofftransport und die interstitielle Gewebe-Oxygenierung untersucht (23). Die relativen Veränderungen der einzelnen sauerstofftransportrelevanten Parameter sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bei einer gering- bis mittelgradigen Beeinträchtigung der Makrohämodynamik sowie Reduktion des systemisch-arteriellen pO_2 führte die Allgemein-anästhesie bei erhaltener Spontanatmung zu einer ausgeprägten Verminderung des mikrovaskulären und interstitiellen Gewebe-Sauerstoffspannungsniveaus bis fast auf die Hälfte der entsprechenden Ausgangswerte. Entscheidend für die Beeinträchtigung des mikrovaskulären Sauerstofftransportes und der Gewebe-

Tabelle 1: Veränderungen verschiedener sauerstofftransportrelevanter Parameter während einer Allgemeinanästhesie und im hämorrhagischen Schock

	paO ₂	pO ₂ arteriell	pO ₂ interstitiell	p \bar{v} O ₂	MAP	Hb	Hkt	paH	aBE
Allgemeinanästhesie	↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↔	↔	↓	↓
Hämorrhagischer Schock	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓

Versuchstiermodell: Hamsterrückenhautkammer. Allgemeinanästhesie mit Natrium-Pentobarbital bei erhaltener Spontanatmung. Hämorrhagischer Schock (2 und 4 h; MAP = 40 mmHg) im wachen Bewußtseinszustand und in Spontanatmung.

MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; Hb = Hämoglobinkonzentration; Hkt = Hämatokrit; p \bar{v} O₂ = zentralvenöser pO₂ (entspricht annäherungsweise dem gemischtvenösen pO₂); paH = arterieller pH-Wert; aBE = arterieller Basenüberschuß. Modifiziert nach (21 - 24).

Oxygenierung waren vor allem eine signifikante Reduktion des mikrovaskulären Blutflusses und der Blutzellgeschwindigkeit, aber auch eine signifikante Abnahme der funktionellen Kapillardichte (23, 27, 28, 46). Diese Veränderungen sind teilweise durch eine Verminderung von mittlerem arteriellem Druck und Herzzeitvolumen - typische Nebenwirkungen fast aller Anästhetika - zu erklären (23, 25, 46).

Interessanterweise wurde durch eine künstliche Beatmung mit Raumluft, die eine Hypoventilation verhinderte und zu einem deutlichen Anstieg des paO₂ auf Werte von ca. 100 mmHg führte, das mikrozirkuläre Sauerstoffspannungsdefizit nur geringfügig vermindert, so daß sowohl die intravaskulären als auch interstitiellen Gewebe-pO₂-Werte deutlich unter dem jeweiligen Ausgangsniveau blieben (25, 29). Der Schweregrad dieser Veränderungen auf mikrozirkulärer Ebene wurde durch die nur geringe Abnahme der Basenüberschußwerte nicht in vollem Umfang reflektiert (25). Die Allgemeinanästhesie mit Natrium-Pentobarbital führte also auch bei kontrollierter Ventilation zu einer deutlichen Beeinträchtigung des mikrovaskulären Sauerstofftransportes und der Gewebe-Oxygenierung, obwohl dies von den systemischen Konditionen (MAP, paO₂ und Basenüberschuß) sicherlich nicht in diesem Ausmaß zu vermuten gewesen wäre.

Dies sind sowohl für das Tierexperiment als auch für die Klinik wesentliche Ergebnisse, da die Auswirkungen einer Anästhesie per se auf den Sauerstofftransport insbesondere bei weiteren pathophysiologischen Veränderungen, wie zum Beispiel im Schock, zu berücksichtigen sind (23, 28, 36, 50). Vor allem bei gleichzeitiger hämodynamischer Instabilität und Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches kann eine Allgemeinanästhesie dann zu einer weiteren Verschlechterung des Sauerstofftransportes und der Gewebe-Oxygenierung führen (23, 28, 36, 50).

Sauerstofftransport im hämorrhagischen Schock

In weiteren Studien aus den Jahren 1996, 1997 und 1999 haben wir schließlich auch die Auswirkungen

eines schweren hämorrhagischen Schockgeschehens (MAP = 40 mmHg; Blutverlust = 50% des zirkulierenden Blutvolumens) auf den mikrovaskulären Sauerstofftransport und die resultierende interstitielle Gewebe-Oxygenierung untersucht (21, 22, 24). Der hämorrhagische Schock steht auch heute noch - trotz meist initial erfolgreicher Volumentherapie - vor allem wegen seiner potentiell letalen Sekundärkomplikationen, wie ARDS oder Multiorganversagen, weiterhin im Mittelpunkt des Interesses sowohl von Anästhesisten als auch von Intensiv- und Notfallmedizinern (4, 11, 37).

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien sind ebenfalls in Tabelle 1 zusammengefaßt. Als herausragendes Ergebnis konnte dabei sowohl während einer 2- als auch 4-stündigen hämorrhagischen Schockperiode eine signifikante Dissoziation zwischen einem drastisch erhöhten systemisch-arteriellen pO₂ (≥ 100 mmHg) und hochgradig verminderten arteriellen und interstitiellen Sauerstoffspannungswerten auf mikrozirkulärer Ebene festgestellt werden (21, 22, 24). Es gilt dabei zu berücksichtigen, daß die Spontanatmung während der Versuche erhalten blieb und der Anstieg des paO₂ als Ausdruck einer kompensatorischen Hyperventilation aufgrund der bestehenden metabolischen Azidose zu werten ist (21, 22, 24).

Die Beeinträchtigung des mikrovaskulären Sauerstofftransportes war mit zunehmender Dauer des Schockgeschehens derart ausgeprägt, daß am Ende der 2- bzw. 4-stündigen Schockperiode vor allem in den kleinsten Arteriolen und Kapillaren nur noch minimale Sauerstoffspannungswerte von zum Teil unter 5 mmHg (Normalwerte: 35,9 \pm 4,1 bzw. 30,4 \pm 2,6 mmHg) vorgefunden wurden. Dementsprechend konnten auch im Interstitium des kutanen Gewebes weitgehend anoxische Verhältnisse (pO₂ int < 1 mmHg; Normalwert: 23,5 \pm 6,3 mmHg) beobachtet werden.

Die hochgradige Verschlechterung des mikrovaskulären Sauerstofftransportes mit der drastischen Verminderung der intravaskulären und interstitiellen pO₂-Werte ist vor allem auf eine ausgeprägte Reduktion des mikrovaskulären Blutflusses als Folge von

Klinische Anästhesie

Blutdruck- und Herzzeitvolumenabnahme (8, 47), aber auch von kompensatorischer Vasokonstriktion zurückzuführen (5, 7, 21, 22, 24, 43, 49).

Der im Vergleich zu Normalbedingungen deutlich vermehrte "Sauerstoffverlust" im arteriolären Schenkel der Mikrozirkulation - erkenntlich an einer progredienten Abnahme der pO_2 -Werte mit zunehmender Aufzweigung der Mikrogefäße von den A1- bis zu den A4-Arteriolen - ist teilweise mit der begleitenden Abnahme der Blutzellgeschwindigkeit zu begründen (21, 22, 24). Letztere verlängerte die "Kontaktzeit" der sauerstofftransportierenden Blutsäule mit der permeablen Gefäßwand und begünstigte somit den "Gefäßaustritt" von molekularem Sauerstoff in das hypoxische Gewebe (20 - 22, 24). Andererseits sind die dabei "ausgetretenen" Sauerstoffmengen aufgrund der durch den Blutverlust stark verminderten Sauerstofftransportkapazität als sehr gering einzustufen und konnten daher auch nicht zu einer wesentlichen Verbesserung der interstitiellen Gewebe-Oxygenierung beitragen (21, 22, 24, 31, 32).

Als weiterer wichtiger Faktor für die hochgradige Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff ist schließlich noch eine ausgeprägte Abnahme der funktionellen Kapillardichte, d.h. der Kapillaren, die von Erythrozyten perfundiert werden, zu berücksichtigen (1 - 3, 21, 22, 24, 29, 30).

Auf systemischer Ebene war das Schockgeschehen - wie zu erwarten - durch eine schwere metabolische Azidose mit signifikanter Verminderung des arteriellen pH-Wertes und Basenüberschusses gekennzeichnet, wobei jedoch das wahre Ausmaß der Sauerstofftransportstörung und resultierenden Gewebe-Hypoxie auf mikrozirkulärer Ebene durch diese Parameter nicht in vollem Umfang reflektiert wurde (9, 10, 13, 21, 22, 24, 37, 38). Der zentralvenöse pO_2 , der - ähnlich dem gemischt-venösen pO_2 in der Klinik - als Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffverwertung herangezogen wird, zeigte erwartungsgemäß als Folge der vermehrten Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie eine deutliche Abnahme; aber auch durch diese Größe wurde der Schweregrad der peripheren Perfusionsstörungen und Sauerstoffunterversorgung nicht hinreichend erfaßt (21).

Interessanterweise zeigten Versuchstiere, die das 2- bzw. 4-stündige Schockgeschehen auch nach einem differenzierten Volumenersatz mit Sauerstoff- bzw. Nicht-Sauerstoffträgern nicht überlebten, bereits zu Beginn des Schockgeschehens schwerwiegendere Alterationen verschiedener systemischer und mikrozirkulatorischer Parameter als die überlebenden Tiere (21, 24). Neben der Höhe des arteriellen Basendefizits war dabei das Ausmaß der Beeinträchtigung des peripheren Sauerstofftransports - angezeigt durch die Verminderung der mikrovaskulären und interstitiellen Gewebe- pO_2 -Werte - der wesentliche Outcome-Prädiktor (21, 24).

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse muß gefolgert werden, daß im hämorrhagischen Schock, auch - wie in der Klinik üblich - bei kontrollierter Ventilation, keine direkten Rückschlüsse vom systemisch-arteriellen pO_2 auf den peripheren Sauerstofftransport und

die resultierende Gewebe-Oxygenierung möglich sind, wenngleich natürlich die Bedingungen in diesem mikrozirkulatorischen System nicht direkt auf andere Systeme (z.B. zentrale Organe) übertragbar sind (21, 24). Aber auch mit den systemischen Parametern Basenüberschuß und $p\bar{v}O_2$ können wohl nur globale Veränderungen der Gewebesauerstoffversorgung und -verwertung erfaßt werden, was auch in anderen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (9, 10, 13, 37, 38).

Klinische Relevanz der Ergebnisse

Auch wenn die hier dargestellten und mit Hilfe der Phosphoreszenz-Quenching-Technik am Mikrozirkulationsmodell der Hamster-Rückenhautkammer gewonnenen Erkenntnisse zum Sauerstofftransport sicherlich nicht direkt auf andere tierexperimentelle Modelle und insbesondere die Patienten in der Klinik übertragen werden können, so legen sie doch nahe, daß durch die in der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Routine häufig zur Zustandsbeurteilung vor allem von kritisch kranken Patienten herangezogenen Parameter paO_2 und $p\bar{v}O_2$ nur sehr begrenzt Rückschlüsse auf die periphere Gewebe-Sauerstoffversorgung und die zugrundeliegenden mikrozirkulatorischen Konditionen möglich sind (20, 21).

So zeigen die intravaskulären und interstitiellen pO_2 -Werte in der Mikrozirkulation bereits physiologischerweise eine deutliche Diskrepanz zum systemisch-arteriellen Sauerstoffspannungsniveau (20, 42), die z.B. unter den Bedingungen einer Allgemeinanästhesie oder im hämorrhagischen Schock im Rahmen gleichgerichteter oder gegensinniger pO_2 -Veränderungen noch drastisch verstärkt werden kann (21 - 24). Aber auch andere, häufig zur Zustandsbeurteilung von schwerstkranken Patienten verwendete Parameter, wie z.B. Basenüberschuß, $p\bar{v}O_2$ oder Laktat, reflektieren nur globale Veränderungen des Sauerstofftransports und der Gewebe-Oxygenierung, wobei unter Umständen schwerste regionale Störungen auf mikrozirkulärer Ebene nicht oder nur unzureichend erfaßt werden (6, 9, 10, 13, 21, 22, 24, 37, 38).

Diese Beeinträchtigungen des mikrovaskulären Sauerstofftransports und die daraus resultierende Gewebe-Hypoxie stellen jedoch die entscheidenden Faktoren für das Überleben oder Nicht-Überleben von kritisch Kranken dar, da sie nicht selten die "Trigger" eines unter Umständen rasch progredienten und auf verschiedene Systeme übergreifenden Organversagens darstellen (4, 6, 10, 11, 13, 37, 38).

Strenggenommen wäre daher bei diesen Patienten auch eine simultane Analyse des mikrovaskulären und Gewebe- pO_2 in unterschiedlichen peripheren und zentralen Kreislaufregionen indiziert, was jedoch auch heute noch meßtechnisch weitgehend unmöglich ist, und allenfalls durch indirekte Verfahren, wie z.B. die Magenmukosa-pH-Metrie bei Mikrozirkulationsstörungen im Splanchnikusgebiet, erfolgt (20).

Obwohl die Phosphoreszenz-Quenching-Technik die einmalige Gelegenheit bietet, in einem bestimmten

mikrovaskulären Versorgungsgebiet simultan den intravaskulären und korrespondierenden interstitiellen Gewebe- pO_2 zu bestimmen, und somit wertvolle Hinweise über die Qualität des peripheren Sauerstofftransports liefert (20, 24, 42), so bleibt leider auch diese Methodik - nicht zuletzt wegen einer geringen Toxizität der Probenlösungen - vorerst dem tierexperimentellen Bereich vorbehalten (20, 45, 48).

Es wäre daher äußerst wünschenswert, auch beim Menschen in naher Zukunft Verfahren zu entwickeln und zu etablieren, um den Sauerstofftransport auch oder insbesondere beim kritisch kranken Patienten bis in die Peripherie der einzelnen Organe und Gewebe "verfolgen" zu können. Dies würde einen enormen Vorteil bei der Schweregradbeurteilung verschiedenster pathophysiologischer Veränderungen, wie z.B. im Schock, die mit einer Beeinträchtigung des normalen Sauerstofftransportes einhergehen, und schließlich auch bei der Evaluierung entsprechender Therapiekonzepte bedeuten.

Bis zur Realisierung dieser neuartigen Technologien sind die systemischen Parameter des Sauerstofftransportes wie paO_2 , $p\bar{v}O_2$, Basenüberschuß oder Laktat weiterhin als wichtige, aber sicherlich oft nicht hinreichende "Orientierungshilfen" bei der Beurteilung der Qualität der peripheren Gewebe-Sauerstoffversorgung zu werten und in der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Routine zu berücksichtigen.

Summary: Oxygen transport from systemic arteries to capillaries is a very complex entity. Main determinants are arterial oxygen content (CaO_2) as a function of pulmonary gas exchange and oxygen carrying capacity (hematocrit) as well as macro- and microvascular perfusion as a function of cardiac output, blood pressure and vascular resistance.

The phosphorescence quenching technique, an optical method, allows in conscious animals for the first time investigation of oxygen transport down to the smallest blood vessels in a microcirculatory system as well as simultaneous analysis of resulting (interstitial) tissue oxygenation. Results, which are highly relevant also for clinicians exhibit significantly lower oxygen tension levels in microvessels and tissue (approximately 40 - 70% and 30% of paO_2 respectively), which is indicative of a precapillary "loss" of oxygen and questions the function of capillaries as sole "tissue oxygen donors". Under physiological conditions, tissue oxygenation is maintained by autoregulation independently of systemic arterial pO_2 , so that this parameter does not provide direct information about microvascular oxygen transport and tissue oxygenation.

During general anaesthesia or in hemorrhagic shock, there is an increased discrepancy between systemic arterial and microcirculatory oxygen tension levels. Quality of peripheral oxygen transport and tissue oxygenation may not be judged accurately by parameters such as $p\bar{v}O_2$ or base excess, which are frequently used in clinical routine for the assessment of conditions of critically ill patients.

Simultaneous monitoring of intravascular and interstitial pO_2 in different peripheral and central microvas-

cular systems would be very useful in these patients. However, this is not yet possible and may be accomplished only by indirect procedures such as the gastral mucosa pH analysis.

Key-words:

**Oxygen consumption;
Energy metabolism;
Monitoring, physiologic;
Blood vessels.**

Literatur

1. Amundson B, Jennische E, Haljamae H: Correlative analysis of microcirculatory and cellular metabolic events in skeletal muscle during hemorrhagic shock. *Acta Physiol Scand* 1980, 108: 147-158
2. Bagge U, Amundson B, Lauritzen C: White blood cell deformability and plugging of skeletal muscle capillaries in hemorrhagic shock. *Acta Physiol Scand* 1980, 180: 159-163
3. Barroso-Aranda J, Schmid-Schönbein G W, Zweifach B W, Engler R L: Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock. *Circ Res* 1988, 63: 437-447
4. Beal A L, Cerra F B: Multiple organ failure syndrome in the 1990s - systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994, 271: 226-233
5. Boegehold M A, Johnson P C: Response of the arteriolar network of skeletal muscle to sympathetic nerve stimulation. *Am J Physiol* 1988, 254: H919-H928
6. Broder G, Weil M H: Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964, 143: 1457-1459
7. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M: Microvessel diameter changes during hemorrhagic shock in unanesthetized hamsters. *Microvasc Res* 1985, 30: 133-142
8. Curtis S E, Cain S M: Systemic and regional O_2 delivery and uptake in bled dogs given hypertonic saline, whole blood, or dextran. *Am J Physiol* 1992, 262: H778-H786
9. Davis J W, Shackford S R, Mackerzie R C, Hoyt D B: Base deficit as a guide to volume resuscitation. *J Trauma* 1988, 28: 1464-1467
10. Davis J W, Shackford S R, Holbrook T L: Base deficit as a sensitive indicator of compensated shock and tissue oxygen utilization. *Surg Gynecol Obstet* 1991, 173: 473-476
11. Deitch E A: Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992, 216: 117-134
12. Duling B R, Berne R M: Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow. *Circ Res* 1970, 27: 669-678
13. Dunham C M, Siegel J H, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, Gettings L, Linberg S E, Vary T C: Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991, 19: 231-244
14. Ellsworth M L, Pittman R N: Arterioles supply oxygen to capillaries by diffusion as well as by convection. *Am J Physiol* 1990, 258: H1240-H1243
15. Endrich B, Asaishi K, Goetz A, Messmer K: Technical report - A new chamber technique for microvascular studies in unanesthetized hamsters. *Res Exp Med* 1980, 177: 125-134
16. Gayeski T E J, Honig C R: O_2 gradients from sarcolemma to cell interior in red muscle at maximal VO_2 . *Am J Physiol* 1986, 251: H789-H799
17. Gayeski T E J, Connett R J, Honig C R: Minimum intracellular pO_2 for maximum cytochrome turnover in red muscle in situ. *Am J Physiol* 1987, 252: H906-H915

Klinische Anästhesie

18. *Intaglietta M, Tompkins W R*: Microvascular measurements by video image shearing and splitting. *Microvasc Res* 1973, 5: 309-312
19. *Intaglietta M, Silverman N R, Tompkins W R*: Capillary flow velocity measurements in vivo and in situ by television methods. *Microvasc Res* 1975, 10: 165-179
20. *Kerger H, Torres Filho I P, Rivas M, Winslow R M, Intaglietta M*: Systemic and subcutaneous microvascular oxygen tension in conscious Syrian golden hamsters. *Am J Physiol* 1995, 268: H802-H810
21. *Kerger H, Saltzman D J, Menger M D, Messmer K, Intaglietta M*: Systemic and subcutaneous microvascular pO₂ dissociation during 4-h hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am J Physiol* 1996, 270: H827-H836
22. *Kerger H, Tsai A G, Saltzman D J, Winslow R M, Intaglietta M*: Fluid resuscitation with O₂ vs. non-O₂ carriers after 2 h of hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am J Physiol* 1997, 272: H525-H537
23. *Kerger H, Saltzman D J, Gonzales A, Tsai A G, Van Ackern K, Winslow R M, Intaglietta M*: Microvascular oxygen delivery and interstitial oxygenation during sodium pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 1997, 86: 372-386
24. *Kerger H, Waschke K F, Van Ackern K, Tsai A G, Intaglietta M*: Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1999, 276: H2035-H2043
25. *Komarek J*: The effect of ether, pentobarbitone sodium and fentanyl on blood gases, acid-base balance and hematological parameters in the rat. *Experientia* 1984, 40: 476-478
26. *Krogh A*: The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol Lond* 1919, 52: 409-415
27. *Longnecker D E, Harris P D*: Microcirculatory actions of general anesthetics. *Fed Proc* 1980, 39: 1580-1583
28. *Longnecker D E, Ross D C, Silver B A*: Anesthetic influence on arteriolar diameters and tissue oxygen tension in hemorrhaged rats. *Anesthesiology* 1982, 57: 177-182
29. *Mazzoni M C, Borgstroem P, Intaglietta M, Arfors K-E*: Lumenal narrowing and endothelial cell swelling in skeletal muscle capillaries during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1989, 29: 27-39
30. *Mazzoni M C, Warnke K C, Arfors K-E, Skalak T C*: Capillary hemodynamics in hemorrhagic shock and reperfusion: in vivo and model analysis. *Am J Physiol* 1994, 267: H1928-H1935
31. *Messmer K*: Hemodilution - possibilities and safety aspects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988, 32: 49-53
32. *Messmer K, Kreimeier U, Intaglietta M*: Present state on intentional hemodilution. *Eur Surg Res* 1986, 18: 254-263
33. *Motterlini R, Kerger H, Green C J, Winslow R M, Intaglietta M*: Depression of endothelial and smooth muscle cell oxygen consumption by endotoxin. *Am J Physiol* 1998, 275: H776-H782.
34. *Popel A S, Gross J F*: Analysis of oxygen diffusion from arteriolar networks. *Am J Physiol* 1979, 237: H681-H689
35. *Popel A S, Pittman R N, Ellsworth M L*: Rate of oxygen loss from arterioles is an order of magnitude higher than expected. *Am J Physiol* 1989, 256: H921-H924
36. *Seyde W C, McGowan L, Lund N, Duling B, Longnecker D E*: Effects of anesthetics on regional hemodynamics in normovolemic and hemorrhaged rats. *Am J Physiol* 1985, 249: H164-173
37. *Shoemaker W C, Appel P L, Kram H B*: Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and non-lethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988, 16: 1117-1120.
38. *Siegel J H, Rivkind A I, Dalal S, Goodarzi S*: Early predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 1990, 125: 498-508
39. *Skornik W A, Brain J D*: Breathing and lung mechanics in hamsters: effect of pentobarbital anesthesia. *J Appl Physiol* 1990, 68: 2536-2541
40. *Swain D P, Pittman R N*: Oxygen exchange in the microcirculation of hamster retractor muscle. *Am J Physiol* 1989, 256: H247-H255
41. *Torres Filho I P, Intaglietta M*: Microvessel pO₂ measurements by phosphorescence decay method. *Am J Physiol* 1993, 265: H1434-H1438.
42. *Torres Filho I P, Kerger H, Intaglietta M*: pO₂ measurements in arteriolar networks. *Microvasc Res* 1996, 51: 202-212
43. *Torres Filho I P, Boegehold M A, Bouskela E, House S D, Johnson P C*: Microcirculatory responses in cat sartorius muscle to hemorrhagic hypotension. *Am J Physiol* 1989, 257: H1647-H1655
44. *Tsai A G, Friesenecker B, Mazzoni M C, Kerger H, Buerk D G, Johnson P C, Intaglietta M*: Microvascular and tissue oxygen gradients in the rat mesentery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95: 6590-6595
45. *Vanderkooi J M, Maniara G, Green T J, Wilson D F*: An optical method for measurement of dioxygen concentration based upon quenching of phosphorescence. *J Biol Chem* 1987, 252: 5476-5482
46. *Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, Vincent JL*: Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991, 71: 83-93
47. *Wang P, Ba Z F, Burckhardt J, Chaudry I H*: Trauma-hemorrhage and resuscitation in the mouse: effects on cardiac output and organ blood flow. *Am J Physiol* 1993, 264: H1166-H1173
48. *Wilson D F*: Measuring oxygen using oxygen dependent quenching of phosphorescence: a status report. *Adv Exp Med Biol* 1993, 333: 225-232
49. *Zhao K-S, Junker D, Delano F A, Zweifach B W*: Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc Res* 1985, 30: 143-153
50. *Zimpfer M, Manders W T, Barger A C, Vatner S F*: Pentobarbital alters compensatory neural and humoral mechanisms in response to hemorrhage. *Am J Physiol* 1982, 243: H713-H721.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. *Heinz Kerger*
 Institut für Anästhesiologie und
 Operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Mannheim
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
 D-68135 Mannheim.