

## 1. Einführung

### 1.1. Physiologische Grundlagen des Sauerstofftransportes

Eine wesentliche Aufgabe des kardiorespiratorischen Systems ist die adäquate Versorgung der Organe mit Sauerstoff, um einen aeroben Mitochondrienstoffwechsel zur Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) als Energieträger zu gewährleisten.

Unter aeroben Bedingungen werden in der „oxidativen Glykolyse“ über Oxidations-Reduktions-Reaktionen, in denen Sauerstoff als Elektronenfänger dient, aus 1 Mol Glukose 38 Mol ATP sowie Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) und Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) gebildet (1).

Im Falle einer eingeschränkten Sauerstoffversorgung der Gewebe kann der Energiebedarf zunächst noch aus den in Form von ATP und Kreatinphosphat gespeicherten Energiereserven gedeckt werden. Des weiteren können über die „anaerobe Glykolyse“ aus 1 Mol Glukose neben 2 Mol Laktat auch 2 Mol ATP bereitgestellt werden. Die „anaerobe Glykolyse“ ist erheblich unökonomischer als die „aerobe Glykolyse“. Durch die Bildung von Wasserstoffionen entsteht eine metabolischen Azidose.

Sind die Kompensationsmöglichkeiten erschöpft, kommt es zu hypoxischen Zellschäden und schließlich zum Tod der Zellen. Die am empfindlichsten auf einen Sauerstoffmangel reagierenden Organe sind das Gehirn, das Herz und die Nieren.

Der Sauerstoffmetabolismus im Menschen wird durch zwei Hauptparameter charakterisiert: das Sauerstoffangebot auf der einen und den Sauerstoffverbrauch auf der anderen Seite (2,3).

Dabei wird das arterielle Sauerstoffangebot ( $\dot{D}\text{O}_2$ ) von der Pumpleistung des Herzens (HZV), vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ), von der Fraktion des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins ( $\text{SaO}_2$ ) und vom Hämoglobingehalt (Hb) determiniert.

Der zweite entscheidende Parameter für die Sauerstoffbalance des Organismus ist der Sauerstoffverbrauch ( $\dot{V}\text{O}_2$ ), welcher die aktuelle zelluläre metabolische Aktivität reflektiert. Er kann anhand der Fickschen Formel berechnet werden. Dabei ist die Menge an Sauerstoff, die vom Körper aufgenommen wird, gleich derjenigen Menge an Sauerstoff, die dem pulmonalarteriellen Blut hinzugefügt wird. Demnach entspricht der  $\dot{V}\text{O}_2$  dem Produkt aus pulmonalem Blutfluß und arteriovenöser Sauerstoffgehaltsdifferenz.

Unter physiologischen Bedingungen reicht das Sauerstoffangebot bei weitem aus, um einen aeroben Metabolismus zu gewährleisten.

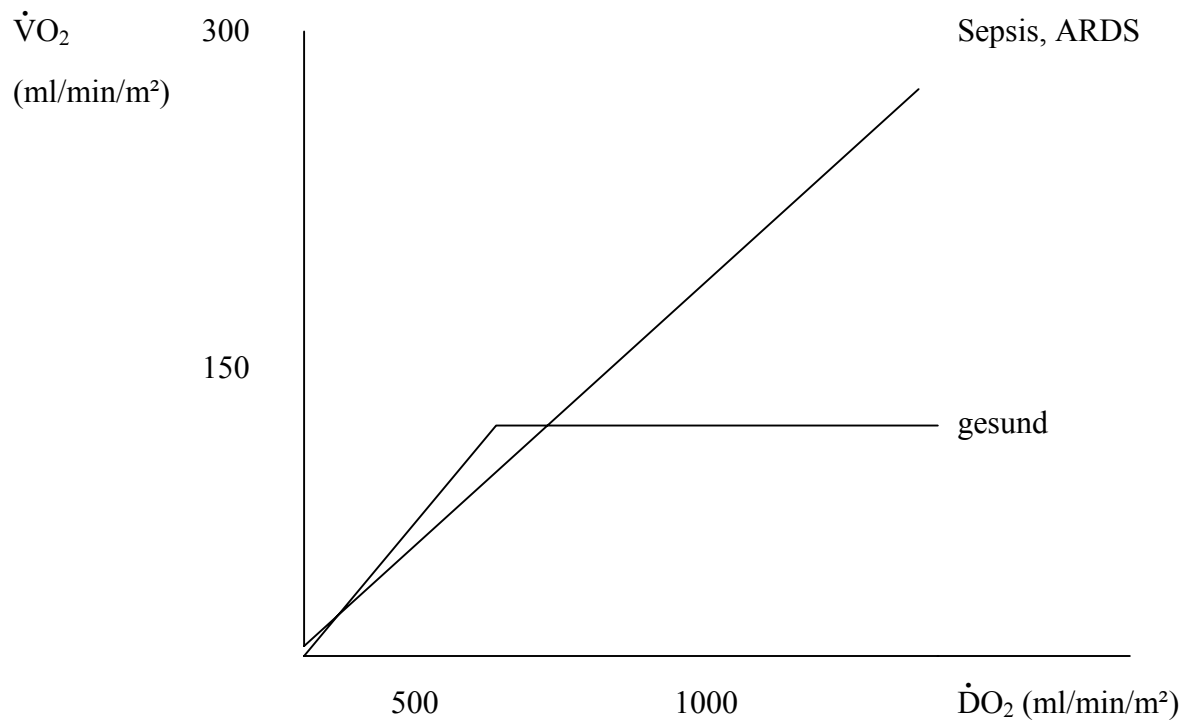
Ein erhöhter zellulärer Sauerstoffbedarf, z. B. bei körperlicher Arbeit, führt beim gesunden Individuum zu einem Anstieg des Sauerstoffangebotes. Dies wird im wesentlichen durch eine Steigerung des HZV erreicht.

Nach maximaler Steigerung des HZV erfolgt die weitere Kompensation durch eine vermehrte Sauerstoffextraktion, welche durch Dilatation der kapillären Gefäße und erleichterte Sauerstoffdiffusion im Gewebe erreicht wird (4,5,6,7), ohne daß der Sauerstoffverbrauch zunächst beeinträchtigt wird. Unterhalb eines kritischen  $\dot{D}O_2$ -Wertes kann jedoch die Sauerstoffextraktion nicht weiter gesteigert werden. Dies ist beim gesunden Individuum bei einem  $\dot{D}O_2$  von circa 8 bis 10 ml/kg/min beziehungsweise einer Sauerstoffextraktionsrate von  $> 0.5$  der Fall (4).

Jenseits dieses kritischen  $\dot{D}O_2$ -Wertes kommt es zur sogenannten „physiologischen Sauerstoffversorgungsabhängigkeit“, die besagt, daß eine weitere Abnahme des  $\dot{D}O_2$  zu einem linearen Abfall des  $\dot{V}O_2$  führt (4).

## **1.2. Der Sauerstofftransport bei kritisch kranken Patienten**

Bei bestimmten Krankheitsbildern wie der Sepsis und dem Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) wurde von einigen Untersuchern eine Abhängigkeit des  $\dot{V}O_2$  vom  $\dot{D}O_2$  über einen weiten Bereich beschrieben. Dieses Phänomen wird als „pathologische Sauerstoffversorgungsabhängigkeit“ bezeichnet und auf eine Einschränkung der Sauerstoffextraktion und -verwertung im Gewebe zurückgeführt (8,9,10,11).



**Abbildung 1:** Beziehung zwischen  $\dot{V}O_2$  und  $\dot{D}O_2$  beim gesunden Individuum und bei Patienten mit Sepsis und ARDS (10)

Bei kritisch kranken Patienten kann das Verhältnis zwischen  $\dot{D}O_2$  und  $\dot{V}O_2$  durch viele Faktoren beeinträchtigt werden. So können kardiopulmonale Erkrankungen wie Pneumonie, ARDS und Herzinsuffizienz das Sauerstoffangebot reduzieren, andererseits kann der Sauerstoffverbrauch durch Hyperthermie erhöht sein.

Das Vorhandensein einer „pathologischen Sauerstoffversorgungsabhängigkeit“ wurde in vielen Untersuchungen bei kritisch kranken Patienten insbesondere mit Sepsis und ARDS über einen weiten Meßbereich nachgewiesen (12,13,14) und gilt als ein grundlegender Pathomechanismus bei der Entwicklung eines Multiorganversagens (MOV), des sequentiellen Funktionsversagens verschiedener lebenswichtiger Organe bei kritisch kranken Patienten (15,16,17,18,19).

Daher bestand ein großes klinisches Interesse an einer möglichst kontinuierlichen Überwachung der Sauerstoffversorgung bei diesen Patienten. Dieses Monitoring sollte vor allem zur Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie genutzt werden (5,10,13,20).

### **1.3. Meßmethoden des Sauerstofftransportes**

#### **1.3.1. Kalkulation von $\dot{D}O_2$ und $\dot{V}O_2$ mit Hilfe der Fickschen Formel**

Der Sauerstoffverbrauch kann durch die Messung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen und pulmonal arteriellen Blut bei Kenntnis des HZV nach der Fickschen Formel berechnet werden. Dies erfordert den Einsatz eines Pulmonalarterienkatheters (PAK). Dabei handelt es sich um eine invasive Überwachungsmaßnahme mit entsprechenden Risiken (21,22). Eine kontinuierliche Bestimmung von  $\dot{V}O_2$  und  $\dot{D}O_2$  ist mit dieser Methode nicht möglich (23,24).

#### **1.3.2. Kalorimetrie**

Eine nichtinvasive Messung des Sauerstoffverbrauchs ist mit der Kalorimetrie möglich. Die Kalorimetrie ist definiert als die Messung von Wärmeproduktion. Hierdurch wird die Bestimmung des Energieverbrauchs eines Individuums ermöglicht (25).

Die ersten Kalorimeter wurden in der zweiten Hälfte des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts zur Untersuchung des menschlichen Energiemetabolismus entwickelt (26: 1894 Rubner, 1903 Atwater, Benedikt, 1905 Atwater, Benedikt).

Methodisch zu unterscheiden sind die direkte und die indirekte Kalorimetrie.

##### **1.3.2.1. Direkte Kalorimetrie**

Bei der Messung befindet sich der Proband in einer wärmeisolierten Respirationsskammer, so daß die Temperaturdifferenz direkt gemessen werden kann (25,26,27). Diese Technik erlaubt eine exakte Messung, ist jedoch klinisch nicht praktikabel.

### **1.3.2.2. Indirekte Kalorimetrie**

#### **1.3.2.2.1. Meßprinzip**

Meßgrößen der indirekten Kalorimetrie sind der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidproduktion in der Atemluft, um hieraus die Wärmeproduktion zu berechnen. Dabei wird davon ausgegangen, daß die gesamte Energie, die im Körper durch Oxidation der Nährstoffe entsteht, letztendlich zu Wärme wird. Voraussetzungen für die Messung sind eine ausgewogene Nährstoffrelation (50-55 % Kohlenhydrate, 30-35 % Fette, 10-15 % Eiweiß), eine thermoneutrale und streßfreie Umgebung und eine ausreichend lange Meßdauer (28).

#### **1.3.2.2.2. Geschlossene Systeme**

Die ersten Systeme zur indirekten Kalorimetrie waren zur Raumluft geschlossen (1918 Benedikt). Die gesamte Inspirationsluft des Probanden wurde aus einem Zylinder mit 100%igem Sauerstoff entnommen. Die Expirationsluft wurde vollständig aufgefangen und nach Entfernung des Kohlendioxids wieder als Inspirationsluft verwendet. Dabei wurde die Änderung des Sauerstoffgehaltes im Zylinder gemessen.

#### **1.3.2.2.3. Offene Systeme**

Daneben wurden Kalorimeter entwickelt, bei denen der Proband über ein zur Umgebung offenes System atmet (1911 Douglas). Das Inspirationsvolumen wird nicht gemessen und es findet keine Rückatmung statt. Der Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt der Inspirationsluft entspricht der Raumluft. Zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs wird die gesamte Expirationsluft gesammelt und das Volumen und die Gaszusammensetzung der Expirationsluft gemessen. In neueren metabolischen Monitoren, die auf der Basis eines offenen Systems arbeiten, ist die Messung des Expirationsvolumens durch Flußmessungen ersetzt worden. Es werden sowohl in der Expirationsluft als auch in der Inspirationsluft die Gaskonzentrationen gemessen. Durch die Gasanalyse der Inspirationsluft ist auch die Untersuchung von Patienten möglich, die eine erhöhte inspiratorische Sauerstoffkonzentration benötigen.

#### 1.3.2.2.4. Methodische Probleme

Um eine exakte Messung des Sauerstoffverbrauchs zu gewährleisten, muß eine Anzahl von technischen Voraussetzungen erfüllt sein. Spezielle Probleme bei der Anwendung der indirekten Kalorimetrie bei beatmeten Patienten entstehen durch Temperaturschwankungen, erhöhte Beatmungsdrücke und Lecks in den Schlauchverbindungen, die die Genauigkeit der Messungen beeinträchtigen können (29,30,31). Zu einer ausgeprägten Zunahme des Meßfehlers der indirekten Kalorimetrie kommt es bei einer  $FiO_2 \geq 0,80$  (30).

Die derzeit kommerziell verfügbaren indirekten Kalorimeter ( Beckmann Horizon<sup>®</sup>, Engström Metabolic Computer<sup>®</sup>, Datex Deltatrac<sup>®</sup>, Nellcor Puritan-Bennett<sup>®</sup>) sind in in-vitro Untersuchungen validiert worden. Dabei wurde zum einen die menschliche Atmung durch bekannte Volumina von Stickstoff (N<sub>2</sub>) und Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) in einer künstlichen Lunge simuliert (32,33,34,35,36,37), zum anderen wurden die Meßwerte mit bekannten Werten bei der Verbrennung von Butan verglichen (38,39). Der mittlere relative Meßfehler der  $\dot{V}O_2$ -Messung der indirekten Kalorimeter lag in den Studien zwischen 3 % und 8 % bei  $FiO_2$ -Werten  $< 0,8$ . Bei einer  $FiO_2 > 0,8$  wurde ein mittlerer relativer Meßfehler bis 16 % gefunden (32).

Die indirekten Kalorimeter wurden auch in verschiedenen klinischen Untersuchungen getestet (441,42,43,44,45,46). Die klinische Validierung der Kalorimeter wird jedoch durch die Tatsache erschwert, daß keine exakte Referenzmethode – „gold standard“ - zur Messung des  $\dot{V}O_2$  existiert (43).

#### 1.3.2.2.5. 7250 Metabolic Monitor

Ein System zur kontinuierlichen Berechnung von  $\dot{V}O_2$  und  $\dot{V}CO_2$  bei beatmeten Patienten stellt der in der vorliegenden Untersuchung verwendete metabolische Monitor (7250 Metabolic Monitor, Fa. Nellcor Puritan-Bennett, CA) dar.

Dieser Monitor ist von Weissman et al. in einer in-vitro Studie validiert worden (47). Die Arbeitsgruppe um Weissman verwendete in ihrer Untersuchung eine von Damask und

Mitarbeitern entwickelte künstliche Lunge (38). Das Lungenmodell bestand aus einem 13,5 Liter fassenden Glasgefäß und wurde von dem mit dem metabolischen Monitor verbundenen Beatmungsgerät (7200 ae, Fa. Nellcor Puritan-Bennett, CA) beatmet. Zur  $\dot{V}O_2$ - und  $\dot{V}CO_2$ -Simulation wurden bekannte Mengen  $N_2$  und  $CO_2$  in das Lungenmodell infundiert. Um den Einfluß von verschiedenen Beatmungsparametern auf die Meßgenauigkeit zu prüfen, wurden die folgenden Parameter variiert: positiv endexpiratorischer Druck (PEEP),  $FiO_2$ , Atemzugvolumen, Atemfrequenz und inspiratorischer Spitzendruck. Die Gasproben wurden vor der Messung angefeuchtet und auf 37 °C erwärmt. Unter den verschiedenen Bedingungen wurden jeweils drei metabolische Messungen durchgeführt und deren Werte anschließend mit den erwarteten Werten verglichen.

Für alle in dieser Untersuchung getesteten Bedingungen wichen die gemessenen  $\dot{V}O_2$ - und  $\dot{V}CO_2$ -Werte maximal um 7 % von den erwarteten Werten ab. Die Genauigkeit der Messungen wurde durch  $FiO_2$ -Werte bis 0,80, positive endexpiratorische Drücke bis 20 cm  $H_2O$  und inspiratorische Spitzendrücke bis 60 cm  $H_2O$  nicht beeinträchtigt. Weissman und seine Mitarbeiter schlossen aus diesen Ergebnissen, daß eine exakte Bestimmung von  $VO_2$ - und  $VCO_2$ -Konzentrationen mit dem 7250 Metabolic Monitor möglich ist.

#### **1.3.2.2.6. Anwendungsgebiete**

Die indirekte Kalorimetrie wurde zunächst zur Messung des Energieverbrauchs unter verschiedenen Bedingungen (körperliche Arbeit, enterale und parenterale Ernährung) eingesetzt (27,48,49). Ein weiterer klinischer Einsatzbereich ist die kontinuierliche nichtinvasive Messung des  $\dot{V}O_2$ . Des weiteren ergeben sich Anwendungsmöglichkeiten bei der Respiratorentwöhnung von langzeitbeatmeten Patienten (50,51) und, in Kombination mit der gemischtvenösen Oximetrie, die Möglichkeit der kontinuierlichen Messung des HZV (52,53).