

# Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen mit Sauerstoffträger-eigenschaften und deren Einsatzmöglichkeiten\*

R. Zander

Physiologisches Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## Zusammenfassung und Schlüsselwörter

Neben dem notwendigen Volumeneffekt (isoosmotische und isoonkoti-sche Lösung) und der physiologischen Bicarbonatkonzentration (Verhinderung der Dilutions-Azidose) sollte eine potentielle Blut-Ersatzlösung mit O<sub>2</sub>-Trägereigenschaften einen optimalen O<sub>2</sub>-Transport ermöglichen: Viskosität so niedrig wie möglich und unabhängig vom Schergrad (Newton'sches Verhalten), O<sub>2</sub>-Konzentration beim gegebenen O<sub>2</sub>-Partialdruck mindestens 6 ml/dl und mittlerer kapillärer O<sub>2</sub>-Partialdruck so hoch wie möglich. Zur Beurteilung eines derartigen Blut-Ersatzes wird der sogenannte O<sub>2</sub>-Versorgungsindex vorgeschlagen, das Produkt aus O<sub>2</sub>-Konzentration und mittlerem kapillärem O<sub>2</sub>-Partialdruck dividiert durch die Viskosität.

*Blut-Ersatz – Sauerstoff – Viskosität – Säure-Basen-Haushalt – Durchblutung*

## Summary and Key Words

Beside the necessary volume effect (isoosmotic and isooncotic solution) and the physiological bicarbonate concentration (prevention of dilution acidosis) a possible blood substitute with O<sub>2</sub> carrier characteristics should enable an optimal O<sub>2</sub> transport: Viscosity as low as possible and shear rate independent (Newtonian behavior), O<sub>2</sub> concentration at the given O<sub>2</sub> partial pressure at least 6 ml/dl, and mean capillary O<sub>2</sub> partial pressure as high as possible. For the judgment of such a blood substitute, the so-called O<sub>2</sub> supply index is recommended, i.e., O<sub>2</sub> concentration times mean capillary O<sub>2</sub> partial pressure divided by viscosity.

*Blood substitute – Oxygen – Viscosity – Acid base balance – Blood flow*

## Einleitung

In den letzten Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, Blut-Ersatzflüssigkeiten zu entwickeln, die nicht nur einen Volumenmangel ausgleichen sollen (Plasmaexpander), sondern auch geeignet sind, den Verlust von Erythrozyten als Sauerstoffträger zu kompensieren (künstliches Blut). Dabei werden im wesentlichen zwei Möglichkeiten bearbeitet, nämlich Hämoglobinlösungen (chemisch gebundener Sauerstoff) einerseits und Fluorocarbonemulsionen (physikalisch gelöster Sauerstoff) andererseits.

Der Stand der Technik der Fluorocarbonemulsionen betreffend wurde gerade in jüngster Zeit sowohl innerhalb als auch außerhalb der Fachwelt zum Teil erheblich überschätzt. Aus diesem Grunde erscheint es notwendig, Kriterien vorzustellen, anhand derer potentielle Blut-Ersatzlösungen mit O<sub>2</sub>-Trägereigenschaften beurteilt werden können. Auch sollten die derzeitigen Einsatzmöglichkeiten klar umrissen werden.

Die Fragestellung dieser Untersuchung soll wie folgt formuliert werden:

Welches sind die Voraussetzungen dafür, daß chemisch an Hämoglobin gebundener Sauerstoff bei Verlust von Erythrozyten durch physikalisch gelösten Sauerstoff im Zustand der normovolämischen und normoxischen Hypoxämie bei körperlicher Ruhe ersetzt werden kann. Die Begrenzung auf normovolämisch (normales bzw. durch Therapie normalisiertes Blutvolumen), normoxische Hypoxämie (Abnahme der arteriellen O<sub>2</sub>-Konzentration (Hypoxämie) infolge Hb-Verlust bei normalem arteriellem O<sub>2</sub>-Partialdruck (normoxisch), d. h. intakter Lungenfunktion) und körperlicher Ruhe (bei körperlicher Arbeit steigt der O<sub>2</sub>-Verbrauch) wurde vorgenommen, da dies der realistischen Situation des Patienten entspricht, entsprechende Therapie vorausgesetzt.

Die Begrenzung der Fragestellung auf physikalisch gelösten Sauerstoff wurde im wesentlichen deshalb vorgenommen, weil

im Verlauf dieser Untersuchung gezeigt werden soll, daß unter bestimmten Bedingungen physikalisch gelöster Sauerstoff chemisch gebundenem Sauerstoff überlegen ist.

Die Beurteilung potentieller Blut-Ersatzflüssigkeiten mit O<sub>2</sub>-Trägereigenschaften soll in dieser Untersuchung anhand der O<sub>2</sub>-Konzentration, des O<sub>2</sub>-Partialdruckes, der Viskosität und des Säure-Basen-Haushaltes vorgenommen werden, wobei ein sogenannter O<sub>2</sub>-Versorgungsindex die relevanten Größen zusammenfaßt, während Fragen der Pharmakologie, der Immunologie oder der Gerinnung nicht behandelt werden können.

## Sauerstoff-Konzentration

Unter der kritischen Sauerstoffkonzentration einer Blut-Ersatzflüssigkeit (angegeben in ml O<sub>2</sub>/100 ml, ml/dl) soll im folgenden die unbedingt notwendige O<sub>2</sub>-Konzentration verstanden werden. Sie soll versuchsweise aus der kritischen arteriellen O<sub>2</sub>-Konzentration des Blutes abgeleitet werden, das ist diejenige O<sub>2</sub>-Konzentration, die bei normaler Atmungs- und Kreislauffunktion für die Aufrechterhaltung einer physiologischen O<sub>2</sub>-Versorgung aller Organe des Menschen in körperlicher Ruhe unbedingt erforderlich ist. Anhand der Tabelle I soll diese O<sub>2</sub>-Konzentration abgeleitet werden. Unter der später noch zu begründenden Annahme, daß ein Organ den mit dem arteriellen Blut angebotenen Sauerstoff praktisch vollständig nutzen kann, wird die kritische arterielle O<sub>2</sub>-Konzentration gleichgesetzt mit der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz, d. h. der O<sub>2</sub>-Konzentrationsdifferenz (angegeben in ml/dl, ml O<sub>2</sub>/100 ml Blut), die bei einmaliger

\* Herrn Dr.-Ing. W. Zander zum 80. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

**Tabelle I.** Sauerstoffverbrauch ( $\dot{V}_{O_2}$ ), Durchblutung ( $\dot{Q}$ ) und arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $avD_{O_2}$ ) der Organe des Menschen in körperlicher Ruhe

Organ	Gewicht (g)	$\dot{V}_{O_2}$ (ml/min)	$\dot{Q}$ (ml/min)	$avD_{O_2}$ (ml/ml)
Leber	2500	55 (55)	1400 (2100)	0,04 (0,026)
Nieren	300	18 (18)	1200 (1800)	0,015 (0,01)
Gehirn	1400	50 (50)	775 (1165)	0,065 (0,043)
Herz	300	30 (45) 45*	250 ( 375) 750*	0,12 (0,12) 0,06*
Muskel	30000	60 (60)	850 (1275)	0,07 (0,047)
andere	35500	62 (62)	1025 (1540)	0,06 (0,040)
Gesamt	70000	275 (290)	5500 (8255)	0,05 (0,035)

Werte in Klammern: Anstieg des Herzzeitvolumens um 50 % als Folge einer Hypoxämie.

\* Werte für das Herz bei Anstieg der Koronardurchblutung um 100 %.

Passage des Blutes durch das Gefäßbett des Organs aus dem Blut entnommen wird ( $avD_{O_2}$ ). Da die  $avD_{O_2}$ -Werte der Organe offensichtlich sehr unterschiedlich sind und sich bei Hypoxämie (Abnahme der  $O_2$ -Konzentration) sehr unterschiedlich verändern, kann die kritische arterielle  $O_2$ -Konzentration nicht aus der Gesamt- $avD_{O_2}$  des Menschen abgeleitet werden, sondern es muß nach dem Organ mit der größten  $avD_{O_2}$  gesucht werden, weil dieses den limitierenden Faktor darstellt. Die Tabelle I macht deutlich, daß das Herz mit seiner  $avD_{O_2}$  von 12 ml/dl das limitierende Organ ist. Allerdings ist dieser Wert nicht identisch mit der kritischen arteriellen  $O_2$ -Konzentration. In Tabelle I sind nämlich zwei Kompensationsmechanismen für den Fall der arteriellen Hypoxämie dargestellt, die Steigerung des Herzzeitvolumens und die Zunahme der Koronardurchblutung. Die Steigerung des Herzzeitvolumens führt erwartungsgemäß zu einer Mehrdurchblutung aller Organe einschließlich des Herzens selbst. Damit muß die  $avD_{O_2}$  aller Organe um den entsprechenden Betrag abnehmen (die  $avD_{O_2}$  ergibt sich aus dem Verhältnis von  $O_2$ -Verbrauch zu Durchblutung; nimmt die Durchblutung zu, wird die  $avD_{O_2}$  kleiner). Da das Herz aber für eine Steigerung des Herzzeitvolumens Mehrarbeit leisten muß, wird auch der Sauerstoffverbrauch zunehmen und damit die  $avD_{O_2}$  praktisch konstant bleiben. Die Konstanz der  $avD_{O_2}$  ist auch bei maximaler körperlicher Arbeit am Menschen nachgewiesen worden [Doll et al., 1965]. Anhand dieses Kompensationsmechanismus wird eindrucksvoll belegt, daß die  $avD_{O_2}$  des Herzens und nicht die Gesamt- $avD_{O_2}$  den limitierenden Faktor darstellt: die Gesamt- $avD_{O_2}$  geht auf 3,5 ml/dl zurück, während die  $avD_{O_2}$  des Myokards noch 12 ml/dl beträgt.

Erst eine Zunahme der Koronardurchblutung führt zu einer proportionalen Abnahme der  $avD_{O_2}$  des Myokards. In Tabelle I wurde eine Verdoppelung der Koronardurchblutung und damit eine Abnahme der  $avD_{O_2}$  auf 6 ml/dl angenommen. Diese Annahme bedarf einer kritischen Prüfung.

Ein myokardialer  $O_2$ -Mangel, hervorgerufen durch eine Verminderung des  $O_2$ -Angebotes (Produkt aus  $O_2$ -Konzentration und Perfusion), stellt den stärksten bekannten Reiz für eine Koronardilatation dar [vergl. Gregg et al., 1963; Berne, 1964; Lochner, 1971]. Das gesunde Herz kann dabei seine Koronardurchblutung auf das 3- bis 4fache steigern, eine Steigerung die auch pharmakologisch (z. B. mit Dipyridamol [Doll und

Keul, 1968; Strauer, 1975] erzeugt werden kann, wobei die  $avD_{O_2}$  entsprechend auf etwa 3 ml/dl absinkt [Doll und Keul, 1968]. Diese Zunahme der Koronardurchblutung beginnt erst dann, wenn die  $O_2$ -Konzentration im Koronarsinus auf weniger als 5,5 ml/dl abgesunken ist [Gregg et al., 1963; Berne, 1964]. Daß  $avD_{O_2}$ -Werte von nur 2–5 ml/dl vom Herzen toleriert werden können, ist wiederholt nachgewiesen worden [Guz et al., 1960; Kettler et al., 1976]. Als Beleg für diesen in Tabelle I dargestellten Kompensationsmechanismus und als Beweis für die Aussage, daß die  $avD_{O_2}$  des Herzens und nicht die Gesamt- $avD_{O_2}$  des Menschen als limitierender Faktor anzusehen ist, soll ein typisches Tierexperiment angeführt werden:

Bei normoxischer, normovolämischer Hämodilution bis zu einer Hb-Konzentration von 6,4 g/dl fiel die Gesamt- $avD_{O_2}$  auf 1,9 ml/dl ab, während die  $avD_{O_2}$  des Herzens auf 4,7 ml/dl zurückging [Kettler et al., 1976].

An dieser Stelle soll schließlich darauf hingewiesen werden, daß bei Anämie bzw. Hämodilution Erscheinungen eines zerebralen  $O_2$ -Mangels erst auftreten, wenn solche von seiten des Herzens längst manifest geworden sind [Hirsch, 1971]. Die Ursache dafür dürfte in der relativ kleinen  $avD_{O_2}$  des Gehirns (vergl. Tab. I) liegen, die bei Erniedrigung des Hämatokrites infolge Anämie oder Hämodilution (z. B. mit niedermolekularem Dextran) und der damit verbundenen Steigerung der Hirndurchblutung um mehr als 100 % [Häggenal et al., 1966] abermals vermindert wird.

Ist die Annahme berechtigt, daß das Herz im Zustand der Hypoxämie den mit dem arteriellen Blut antransportierten Sauerstoff praktisch vollständig utilisieren kann? Existiert eine kritische venöse  $O_2$ -Konzentration oder ein kritischer venöser  $O_2$ -Partialdruck, der nicht unterschritten werden darf, ohne daß das Myokard in den Zustand der Hypoxie gerät?

Sowohl in Arbeitsversuchen [Lochner et al., 1959] als auch in Sauerstoff-Mangel-Versuchen an Hunden [Bretschneider et al., 1957] konnte übereinstimmend gezeigt werden, daß auch bei erheblicher Steigerung des  $O_2$ -Verbrauches ein kritischer venöser Sauerstoffpartialdruck von etwa 4–7 mmHg genügt, den Herzmuskel ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Wenn die Messung des koronarvenösen Sauerstoffpartialdruckes bei gesunden Männern auch bei maximaler körperlicher Belastung einen konstanten Wert von etwa 25 mmHg ergeben hat [Doll et al., 1965], so zeigt dies, daß unter physiologischen Bedingungen ein vermehrter  $O_2$ -Verbrauch eher über eine Mehrdurchblutung als über eine Zunahme der Utilisation ( $avD_{O_2}$ ) gedeckt wird.

Für diese Abhandlung soll die Frage nach der Bedeutung einer kritischen venösen  $O_2$ -Konzentration oder eines kritischen venösen  $O_2$ -Partialdruckes anhand der Abbildung 2 erläutert werden. Es muß an dieser Stelle betont werden, daß ein deutlicher Unterschied zwischen der hier zu betrachtenden normoxischen, anämischen Hypoxämie (Abnahme der arteriellen  $O_2$ -Konzentration infolge Verlust von Hämoglobin) einerseits und einer hypoxischen Hypoxämie (Abnahme der arteriellen  $O_2$ -Konzentration infolge Verminderung des  $O_2$ -Partialdruckes z. B. bei Lungenfunktionsstörung) oder einer normoxischen, toxämischen Hypoxämie (Abnahme der arteriellen  $O_2$ -Konzentration z. B. bei CO-Vergiftung) andererseits besteht. In Abbildung 2 zeigt sich nämlich sehr eindeutig, daß die Frage eines kritischen venösen  $O_2$ -Partialdruckes für

die anämische Hypoxämie keinerlei Bedeutung hat: selbst bei einem venösen  $O_2$ -Partialdruck von 10 mmHg könnten lediglich 0,5 ml/dl nicht utillisiert werden, was nur 8% des arteriellen Angebotes von 6 ml/dl entspräche.

Können die bisherigen Annahmen vom gesunden Herz auf das kranke Herz übertragen werden, kann auch das kranke Herz die gleiche kritische  $O_2$ -Konzentration utillisieren und damit tolerieren?

Die am Menschen bestimmten  $avD_{O_2}$ -Werte und koronarvenösen  $O_2$ -Partialdrucke in körperlicher Ruhe des Gesunden unterscheiden sich nur unwesentlich von den bei Hypertrophie, Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit bestimmten Werten [Doll und Keul, 1968; Strauer, 1975], dies gilt auch für eine der Erkrankung angepaßte körperliche Belastung. Allerdings kann wegen des erhöhten myokardialen  $O_2$ -Bedarfs und der damit verbundenen gesteigerten Koronardurchblutung in körperlicher Ruhe (Hypertrophie und Insuffizienz) bzw. wegen der Veränderung an den Koronargefäßen selbst (koronare Herzkrankheit) die Koronardurchblutung nicht mehr vervierfacht, sondern nur noch etwa verdoppelt werden (Abnahme der Koronarreserve). Aus diesem Grunde wurde in Tabelle I nur eine Verdoppelung der Koronardurchblutung und damit eine Halbierung der  $avD_{O_2}$  des Herzens angenommen. Damit ist sichergestellt, daß die Annahmen auch für das kranke Herz gelten.

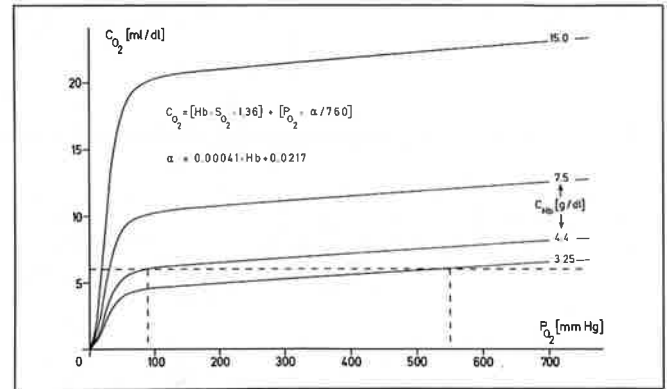
Zusammenfassend kann zur Frage der kritischen  $O_2$ -Konzentration festgehalten werden:

Die kritische  $O_2$ -Konzentration einer Blut-Ersatzflüssigkeit mit  $O_2$ -Trägereigenschaft muß mit 6 ml/dl angenommen werden. Sie entspricht der für das gesunde und kranke Herz notwendigen arteriellen  $O_2$ -Konzentration, die für die  $O_2$ -Versorgung des Herzens im Zustand der anämischen Hypoxämie (isovolämische Hämodilution) erforderlich ist, wobei das Herz die Koronardurchblutung verdoppelt und den angebotenen Sauerstoff praktisch vollständig utillisiert. Das Herz stellt bezüglich der kritischen  $O_2$ -Konzentration das limitierende Organ dar.

Unter welchen Bedingungen kann Blut eine notwendige  $O_2$ -Konzentration von 6 ml/dl transportieren?

Aufgrund eigener Untersuchungen [Zander, 1978b, 1981a] über die Sauerstoffkonzentration im menschlichen Blut unter physiologischen Bedingungen kann diese heute sehr exakt vorausgesagt werden, wenn die Hämoglobinkonzentration (g/dl), die Sauerstoff-Sättigung des Hämoglobins (%) sowie der  $O_2$ -Partialdruck (mmHg) bekannt sind. Diese Verhältnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

Die  $O_2$ -Konzentration des Blutes setzt sich aus dem großen Anteil chemisch an Hämoglobin gebundenem und dem kleineren Anteil des physikalisch im Blut gelösten Sauerstoff zusammen. Der chemisch gebundene Anteil kann aus der  $O_2$ -Sättigung des Hämoglobins (aus der  $O_2$ -Bindungskurve bei vorgegebenem  $O_2$ -Partialdruck), aus der Hb-Konzentration und der sogenannten Hüfner'schen Zahl erhalten werden. Letztere wurde in 450 Blutproben [Zander, 1978b] mit 1,36 ml  $O_2$ /g Hb bestimmt, die Abweichung gegenüber der theoretischen Zahl von 1,39 ml/g (1 mol Hb, 64500 g, bindet maximal 4 mole  $O_2$ ) muß auf einen obligaten Anteil von Hb zurückgeführt werden, der keinen Sauerstoff anlagern kann (CO-Hb, Hämoglobin). Der physikalisch gelöste Anteil im Blut ergibt sich nach dem Henry Dalton'schen Gesetz aus dem Produkt von  $O_2$ -Partial-



**Abb. 1.**  $O_2$ -Konzentration ( $C_{O_2}$ , ml/dl) des menschlichen Blutes als Funktion des  $O_2$ -Partialdruckes ( $P_{O_2}$ , mmHg) für verschiedene Hämoglobinkonzentrationen (g/dl). Die Berechnung der jeweiligen  $O_2$ -Konzentration (Summe aus chemisch gebundenem und physikalisch gelöstem  $O_2$ ) ist angegeben.

Bei einem  $O_2$ -Partialdruck von 90 mmHg (Atmung von Luft) beträgt die kritische Hb-Konzentration 4,4 g/dl, bei einem  $O_2$ -Partialdruck von 550 mmHg (Atmung von 100%  $O_2$ ) beträgt sie 3,25 g/dl.

druck (mmHg) und dem  $O_2$ -Löslichkeitskoeffizienten  $\alpha$  (ml/ml/atm), wobei die  $O_2$ -Löslichkeit ihrerseits geringfügig von der Hb-Konzentration abhängig ist. Die Berechnung der Gesamt- $O_2$ -Konzentration ist in Abbildung 1 angegeben und das Ergebnis für verschiedene Hb-Konzentrationen und  $O_2$ -Partialdrucke graphisch wiedergegeben.

Es kann darauf hingewiesen werden, daß die hier angegebenen  $O_2$ -Konzentrationswerte in den letzten Jahren in vielen hundert Einzelbestimmungen mit einem neuen, sehr einfachen Verfahren (sog.  $O_2$ -Küvette [Zander et al., 1977]) bestätigt werden konnten.

Unter physiologischen Bedingungen, d. h. Atmung von Luft und demnach einem  $O_2$ -Partialdruck im arteriellen Blut von 90 mmHg, ist der chemisch gebundene  $O_2$  praktisch identisch mit dem Gesamt- $O_2$  des Blutes. Bei einer Erhöhung des arteriellen  $O_2$ -Partialdruckes durch Atmung von reinem Sauerstoff auf etwa 550 mmHg wird der Anteil des physikalisch gelösten  $O_2$  erhöht. Die Gesamt- $O_2$ -Konzentration folgt im Bereich ab etwa 150–200 mmHg dem Henry Dalton'schen Gesetz, da in diesem Bereich lediglich der physikalisch gelöste Anteil (lineare Beziehung) erhöht wird. Eine kritische  $O_2$ -Konzentration von 6 ml/dl kann im menschlichen Blut daher bei anämischer Hypoxämie (Anämie, Hämodilution) in zwei Fällen gerade eben gewährleistet werden (vergl. Abb. 1). Bei Atmung von Luft, d. h. einem arteriellen  $O_2$ -Partialdruck von 90 mmHg, wird diese bei einer Hb-Konzentration von 4,4 g/dl erreicht. Bei Atmung von 100%  $O_2$  und einem angenommenen arteriellen  $O_2$ -Partialdruck von 550 mmHg wird diese notwendige  $O_2$ -Konzentration von 6 ml/dl jedoch bei nur 3,25 g/dl Hb-Konzentration erreicht.

Da die  $O_2$ -Löslichkeit im Plasma nur geringfügige Unterschiede zu den meisten Plasmaexpandern aufweist [Zander, 1978a] kann für diese Betrachtungsweise davon ausgegangen werden, daß die in Abbildung 1 gezeigten Verhältnisse sowohl für die Verdünnung von Blut mit Plasma als auch für die Verdünnung mit Plasmaexpandern gelten können.

**Sauerstoff-Partialdruck**

Der O<sub>2</sub>-Partialdruck im arteriellen Blut sollte bei Verwendung von Blut-Ersatzflüssigkeiten mit O<sub>2</sub>-Trägereigenschaften möglichst hoch eingestellt werden. Daraus würden sich zwei Konsequenzen ergeben:

Einerseits würde die O<sub>2</sub>-Konzentration über eine Zunahme des physikalisch gelösten O<sub>2</sub>-Anteils erhöht werden, andererseits würde die treibende Kraft für die Diffusion von O<sub>2</sub> aus dem Kapillarblut in das zu versorgende Gewebe (s. u.) vergrößert, was sich in einer verbesserten O<sub>2</sub>-Versorgung des Gewebes äußern müßte.

Im einfachsten Falle kann der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck durch eine isobare (d. h. bei normalem äußerem Druck) Hyperoxie (isobare O<sub>2</sub>-Therapie, Atmung von reinem Sauerstoff) bis auf Werte von etwa 550 mmHg angehoben werden. Dieser Therapie sind aber leider Grenzen durch die O<sub>2</sub>-Vergiftung (O<sub>2</sub>-Intoxikation) gesetzt. Es ist heute allgemein anerkannt, daß die bei der O<sub>2</sub>-Vergiftung primär auftretenden toxischen Organschädigungen vorwiegend an Gehirn und Lunge vermieden werden können, wenn die Atmung von 100% O<sub>2</sub> auf maximal 24 Stunden, die Atmung von 50% O<sub>2</sub> auf maximal 48 Stunden limitiert wird [Podlesch, 1972; Schnabel et al., 1974]. Bei einer zusätzlichen Erhöhung des atmosphärischen Druckes (hyperbare O<sub>2</sub>-Therapie, Überdruckkammer) verkürzen sich diese Zeiten entsprechend. Der therapeutischen Erhöhung des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdruckes sind also natürliche Grenzen gesetzt, die es zu berücksichtigen gilt.

Die bei Hyperoxie zu beobachtende allgemeine Vasokonstriktion kann hierbei in Kauf genommen werden. Atmung von reinem Sauerstoff führt zwar am Gehirn [Hirsch, 1971], am Herzen [Eckenhoff et al., 1947] und an der Niere [Rennie et al., 1964] zu einer Abnahme der Durchblutung zwischen 10 und 15%, die aber nachweislich an allen drei Organen zu keiner Abnahme der O<sub>2</sub>-Aufnahme führt. Daß Atmung von reinem Sauerstoff die arterielle O<sub>2</sub>-Konzentration um 11,5% ansteigen läßt (Tab. II), dürfte die Erklärung hierfür sein.

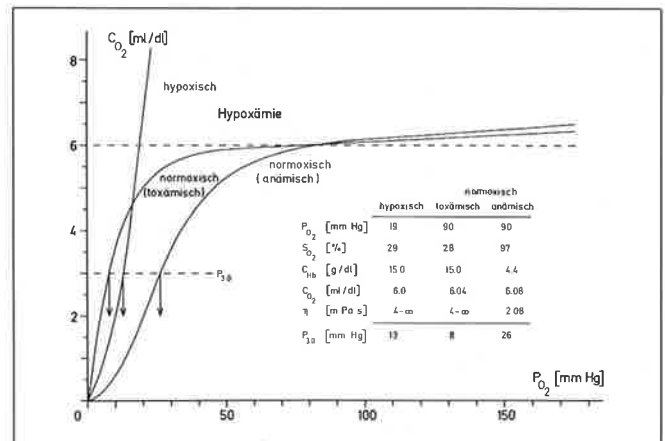
**Tabelle II.** O<sub>2</sub>-Versorgungsindex, berechnet aus der O<sub>2</sub>-Konzentration (C<sub>O<sub>2</sub></sub>), dem O<sub>2</sub>-Partialdruck nach Entnahme von 3 ml/dl (P<sub>3,0</sub>) und der Viskosität für mögliche Infusionslösungen und verdünntes Blut im Vergleich zum Plasma.

Der O<sub>2</sub>-Versorgungsindex wurde jeweils für einen O<sub>2</sub>-Partialdruck von 90 mmHg (Atmung von Luft) oder einen O<sub>2</sub>-Partialdruck von 550 mmHg (Atmung von 100% O<sub>2</sub>) berechnet\*

	P <sub>O<sub>2</sub></sub>	C <sub>O<sub>2</sub></sub>	P <sub>3,0</sub>	Viskosität	O <sub>2</sub> -Versorgungsindex	
	(mmHg)	(ml/dl)	(mmHg)	η (mPa s)	(ml mmHg/mPa/s/dl)	
					90 mmHg	550 mmHg
Plasma	550	1,57	0	1,4		0
6 g% Dextran 60, Macrodex 6%®	550	1,50	0	2,25		0
3,5 g% Gelatine 35, Haemaccel®	550	1,53	0	1,25		0
6 g% HES 450, Plasmasteril®	550	1,51	0	3,45		0
5,5 g% Oxypolygelatine 27, Gelifundol®	550	1,56	0	1,5		0
Blut, Hb = 15 g/dl	90	20,12	48	3,5-∞	0-275	
	550	22,42	70	3,5-∞		0-450
Blut, Hb = 3,25 g/dl (Hkt = 10%), 4 g% Dextran 40	550	6,0	35	1,87		110
Blut, Hb = 4,4 g/dl (Hkt = 13%), 4 g% Dextran 40	90	6,08	26	2,08	75	

$$* \text{ O}_2\text{-Versorgungs-Index} = \frac{C_{O_2} \cdot P_{3,0}}{\eta}$$

Die Folge einer Erhöhung des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdruckes besteht nicht nur in der Erhöhung der arteriellen O<sub>2</sub>-Konzentration sondern auch in einer Anhebung des mittleren kapillären O<sub>2</sub>-Partialdruckes. Dieser mittlere kapilläre O<sub>2</sub>-Partialdruck ist der im Mittel während der O<sub>2</sub>-Abgabe vom Kapillarblut an das Gewebe herrschende Druck, der vereinfachend mit dem Begriff P<sub>3,0</sub> beschrieben werden soll. Darunter wird der O<sub>2</sub>-Partialdruck verstanden, der nach Entnahme von 3 ml/dl Sauerstoff im Kapillarblut noch vorhanden ist (das ent-



**Abb. 2.** O<sub>2</sub>-Konzentration (C<sub>O<sub>2</sub></sub>, ml/dl) des menschlichen Blutes als Funktion des O<sub>2</sub>-Partialdruckes (P<sub>O<sub>2</sub></sub>, mmHg) für verschiedene Formen der Hypoxämie (Erniedrigung der O<sub>2</sub>-Konzentration des Blutes). Hypoxisch (Erniedrigung des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdruckes) oder normoxisch toxämisch (Verhinderung der O<sub>2</sub>-Bindung an Hb durch Kohlenmonoxid) bzw. normoxisch anämisch (Verminderung der Hb-Konzentration bei Anämie oder Hämodilution). Bei gleicher arterieller O<sub>2</sub>-Konzentration bestehen offensichtlich sehr unterschiedliche Viskositätswerte sowie sehr verschiedene O<sub>2</sub>-Partialdrucke nach Entnahme von 3 ml/dl Sauerstoff (P<sub>3,0</sub>). Im Zustand der Anämie (Hämodilution) ist bei ausreichender O<sub>2</sub>-Konzentration, sehr niedriger Viskosität und günstigem P<sub>3,0</sub> die O<sub>2</sub>-Abgabe an das Gewebe besonders begünstigt.

spricht der Hälfte der notwendigen 6 ml O<sub>2</sub>/dl, s.o.). Für das Beispiel verschiedener Formen der Hypoxämie ist dieser Begriff in Abbildung 2 dargestellt.

**Viskosität**

Die Viskosität des normalen menschlichen Blutes bei 37° C in Abhängigkeit vom Schergrad (Schergeschwindigkeit) ist für verschiedene Hämatokritwerte im Vergleich zur Viskosität des Plasmas und des Wassers in Abbildung 3 dargestellt. Verwendet wurden Literaturdaten von Chien et al. (1966) sowie Wells (1970) für Blut sowie Daten von Isogai et al. (1971) für Plasma.

Menschliches Blut zeigt unter physiologischen Bedingungen ein nicht-Newton'sches Verhalten. Ausgehend von hohen Schergraden, wie sie unter Normalbedingungen in Arterien, Arteriolen und Kapillaren herrschen, steigt die Viskosität mit abnehmendem Schergrad laufend an, d.h. die Viskosität ist eine Funktion der Schergeschwindigkeit. Je höher der Hämatokrit, desto eher (d.h. bei höheren Schergraden) und ausgeprägter kommt es bei Erniedrigung des Schergrades zu einem erheblichen Anstieg der Viskosität. Niedrige Schergrade werden unter physiologischen Bedingungen nur im Bereich der postkapillären Venolen, unter pathologischen Bedingungen allerdings auch im Bereich der Kapillaren, also im Bereich der Mikrozirkulation beobachtet. Blut mit einem Hämatokrit von nur etwa 10% (Hb-Konzentration von etwa 3 g/dl) weist dagegen eine Viskosität auf, die fast der des Plasmas ent-

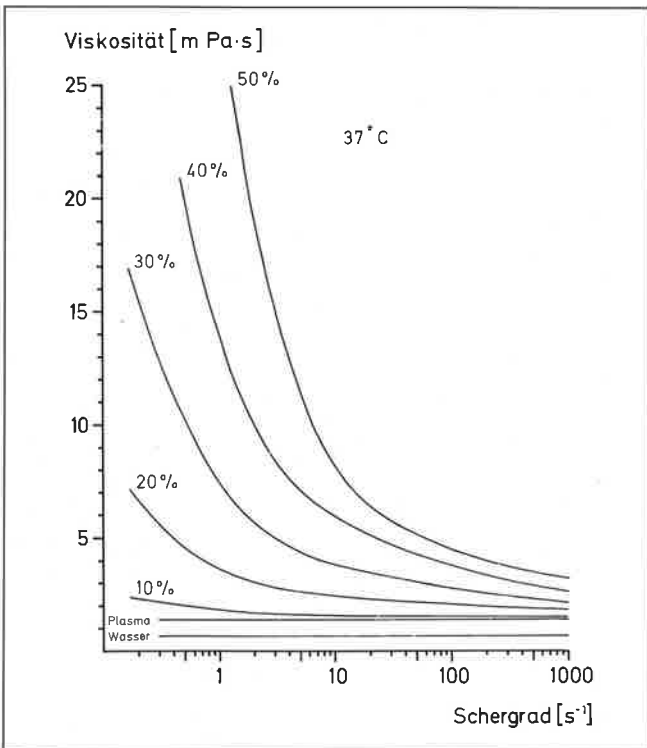
spricht und in einem weiten Bereich ein Newton'sches Verhalten zeigt. Für eine potentielle Blut-Ersatzflüssigkeit ergeben sich daraus folgende Konsequenzen:

Die Viskosität sollte kleiner oder gleich der des normalen menschlichen Plasmas sein, sie sollte ein Newton'sches Verhalten aufweisen, d.h. auch bei kleinsten Schergraden konstant bleiben. Verdünntes Blut mit einem Hämatokrit von etwa 10% wäre unter diesem Gesichtspunkt eine ideale Blut-Ersatzflüssigkeit.

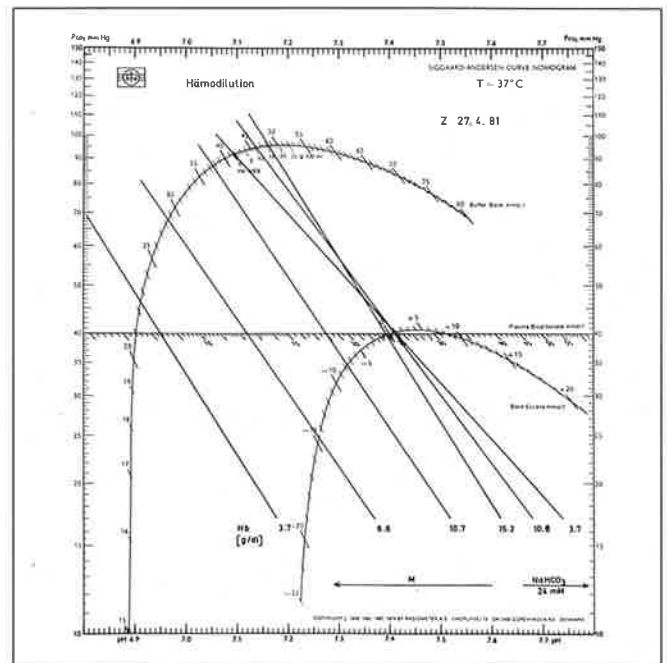
Als klassisches Beispiel für den positiven Effekt der Senkung der Blutviskosität soll angeführt werden, daß bei Erniedrigung der Viskosität bis auf einen Wert von 2 mPa s (2 cP) die Durchblutung der Hirnrinde bis auf das Vierfache ansteigen kann [Häggenal et al., 1966].

**Säure-Basen-Haushalt**

Die Verwendung großer Volumina von Plasmaexpandern führt zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes, die in ihrer Bedeutung und ihrem Ausmaß bis heute weitgehend unbekannt geblieben ist. In Abbildung 4 ist die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushaltes unter in vitro-Bedingungen während Hämodilution (schrittweise Verdünnung des Blutes bei konstant gehaltenem CO<sub>2</sub>-Partialdruck von 40 mmHg, Sauerstoffsättigung von 100% und 37° C) dargestellt. Verwendet wurde ein üblicher Plasmaexpander (Macrodex 6%®, stellvertretend für viele andere, ebenfalls untersuchte Plasmaexpander) oder eine Bicarbonat-Lösung für die in vitro-Hämodi-



**Abb. 3.** Viskosität des menschlichen Blutes (mPa s) als Funktion des Schergrades ( $\dot{\gamma}$ ) bei 37° C für verschiedene Hämatokritwerte (%). Bei einem Hämatokrit von etwa 10% nimmt Vollblut in etwa die Viskosität von Plasma an, die Viskosität zeigt weitgehend Newton'sches Verhalten (nach versch. Literaturdaten, vergl. Text).



**Abb. 4.** Säure-Basen-Status von menschlichem Blut in vitro als CO<sub>2</sub>-Äquilibrierungsgeraden (P<sub>CO<sub>2</sub></sub> als Funktion von pH) im Siggaard-Andersen-Nomogramm bei Hämodilution mit einem üblichen Plasmaexpander (M) oder mit einer Bicarbonat-Lösung (NaHCO<sub>3</sub> 24 mM). Bei Verwendung eines Plasmaexpanders kommt es, ausgehend von einer Hb-Konzentration von 15,2 g/dl, zu einer Hämodilutions-Azidose, bei Verwendung einer Bicarbonat-Lösung nur zu einer Neigung der Äquilibrierungsgeraden.

lution [Zander, 1981b]. Bei Hämodilution unter in vitro-Bedingungen kommt es offensichtlich zu einer ausgeprägten nicht-respiratorischen Azidose, die im folgenden Dilutions-Azidose genannt werden soll. Ursache für diese Azidose ist die Verminderung der Plasma-Bicarbonatkonzentration, nicht hingegen die Verdünnung der Plasmaproteine. Die Abnahme der Plasma-Bicarbonat-Konzentration führt zu einer Veränderung des intra-extrazellulären Bicarbonat-Gleichgewichtes (Änderung des Donnan-Gleichgewichtes) und damit zu einem Bicarbonat-Ausstrom aus den Erythrozyten [Brodde, 1975]. Wird die Hämodilution hingegen mit einer isotonen Bicarbonat-Lösung von 24 mmol/l vorgenommen, so ergibt sich eine geringfügige, gemäß dem verwendeten Siggaard-Andersen-Nomogramm zu erwartende Neigung der Äquilibrierungsgeraden, wodurch eine Abnahme der Pufferbasenkonzentration (BB) bei normalem base excess (BE) resultiert.

Diese in vitro-Versuche stehen nur scheinbar im Widerspruch zu bisherigen Untersuchungen über die Beeinflussung des Säure-Basen-Gleichgewichtes durch Infusionslösungen. Müller (1963) sowie Manzke und Manzke (1969) wiesen für viele übliche Plasmaexpander auf Dextran- oder Gelatine-Basis nach, daß viele dieser Lösungen zwar einen sauren pH-Wert zeigen, die Titrationsazidität aber zu gering ist. Aus diesen Versuchen wurde geschlossen, daß eine Beeinflussung des Säure-Basen-Status ausgeschlossen ist.

In einer speziellen Untersuchung [Alberts, 1967] wurde nun untersucht, inwieweit Blut bezüglich seines Säure-Basen-Haushaltes verändert wird, wenn es extrem stark mit Infusionslösungen verdünnt wird. Das Ergebnis dieser Untersuchung wurde von Ahnefeld *et al.* (1969) so interpretiert, daß selbst bei extremer Verdünnung des Blutes in vitro (bis zu 250fach) keine Veränderung des Säure-Basen-Status nachzuweisen ist. Leider liegt diesen Untersuchungen ein Mißverständnis zugrunde. Die Versuche wurden nämlich unter Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt. In einem Leerversuch [Alberts, 1967, S. 8] wurde gezeigt, daß Blut während der Versuchsdauer erwartungsgemäß (Elimination von Bicarbonat durch Senkung des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes) alkalisch wurde, d. h. der pH-Wert stieg von etwa 7,3 auf 7,9 an. Im Falle des Dilutionsversuches hingegen stellte sich nach extremer Verdünnung ein pH-Wert von etwa 7,4 ein. Zufällig hoben sich hierbei zwei gegenläufige Prozesse auf: Die Ausbildung einer massiven Alkalose (pH ohne Zugabe des Expanders auf 7,9) wurde durch die Dilutions-Azidose gerade verhindert (End-pH-Wert etwa 7,4).

Bei richtiger Interpretation also zeigen auch diese Versuche, daß eine Dilutions-Azidose (pH 7,4 statt 7,9) nachzuweisen ist.

Im Gegensatz zu dieser unter in vitro-Bedingungen eindeutig nachweisbaren Dilutions-Azidose muß man für in vivo-Bedingungen davon ausgehen, daß durch zusätzliche Kompensationsmechanismen die Ausprägung der Dilutions-Azidose vermindert wird.

Folgende Mechanismen kommen für die in vivo-Situation in Frage:

#### 1. Einstrom von Extrazellulärflüssigkeit

Im Falle eines begrenzten Blutverlustes kommt es zu einem Einstrom von Extravasalflüssigkeit in den Intravasalraum, gegenüber dem Plasma besitzt die Extrazellulärflüssigkeit

eine um 3 mmol/l höhere Bicarbonatkonzentration [Pitts, 1972].

#### 2. Diffusion von Bicarbonat vom Extravasalraum in das Plasma

Eine infolge Hämodilution herabgesetzte Plasma-Bicarbonat-Konzentration wird zu einer Diffusion von Bicarbonat vom Extravasalraum in den Intravasalraum führen (extravasculäre Pufferung). Damit wird die Dilutions-Azidose zumindest teilweise kompensiert.

#### 3. Bicarbonat-Rückresorption in der Niere

Eine Abnahme des Blutvolumens bei einem Blutverlust oder eine Abnahme der Bicarbonatkonzentration im Plasma bei isovolämischer Hämodilution führt zu einer vermehrten Natrium- und Bicarbonat-Rückresorption durch die Niere [Arruda und Kurtzman, 1978].

#### 4. Kompensation der Dilutions-Azidose durch Hyperventilation

Es muß erwartet werden, daß die Dilutions-Azidose wie jede nicht-respiratorische Azidose durch Hyperventilation zumindest teilweise kompensiert wird.

Läßt sich diese Dilutions-Azidose in der nicht, teilweise oder vollständig kompensierten Form unter in vivo-Bedingungen nachweisen?

Es kann vorweggenommen werden, daß dieser Nachweis sehr schwer zu führen sein dürfte, da die Ausprägung der Dilutions-Azidose und ihre Kompensation von den genannten Mechanismen abhängig ist, die ihrerseits sehr unterschiedliche Zeitcharakteristika aufweisen. Anhand zweier Extremfälle soll dies beschrieben werden. Ein akuter Blutverlust von etwa ¼ des Blutvolumens führt im Tierversuch zu keiner Azidose, da bereits nach 3–4 Stunden das Blutvolumen und damit der Säure-Basen-Haushalt durch einströmende extravasculäre Flüssigkeit (mit leicht erhöhter Bicarbonat-Konzentration) bei mäßigem Abfall des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes (Hyperventilation) normalisiert wird [Chalmers *et al.*, 1967]. Bei 31 Patienten mit einer akuten Blutungsanämie konnte Söndgen (1979) sogar zeigen, daß in einem Zeitraum zwischen 6 und 20 Stunden nach dem Blutverlust eine leichte Überkompensation des Säure-Basen-Status erfolgt.

Bei einer Hb-Konzentration von 9 g/dl wurde ein Basenüberschuß von im Mittel + 4,7 mmol/l gefunden. Die Ursache dafür dürfte in einem Einstrom von Extravasalflüssigkeit und/oder einer vermehrten Bicarbonat-Rückresorption der Niere liegen [Arruda und Kurtzman, 1978].

Solange also der Organismus den Volumenverlust ohne Therapie kompensieren kann, besteht offensichtlich keine Gefahr für den Säure-Basen-Haushalt, da eher vermehrt Bicarbonat in das Plasma gelangt. Wird hingegen eine extreme Hämodilution vorgenommen, so werden die genannten Kompensationsmechanismen entweder ausgeschaltet oder überfordert. Takaori *et al.* (1965) wiesen bei extremer Hämodilution (isovolämisch mit Dextran) bis zu einer Hb-Konzentration von 3 g/dl eine ausgeprägte nicht-respiratorische Azidose nach, die mit künstlicher Beatmung (100% O<sub>2</sub> und Hyperventilation) normalisiert werden konnte. In diesem Falle ist der Bicarbonat-Verlust so groß, daß die Dilutions-Azidose nur noch durch Hyperventilation behoben werden kann. Es erscheint daher verständlich, daß bei nur mäßiger isovolämischer Hämodilution bis zu einem Hämatokrit von etwa 25% im Tierversuch

keine Azidose nachgewiesen werden konnte [Steinbrunn, 1966; Knorpp et al., 1970]. Beim Menschen wurde ebenfalls bei leichter isovolämischer Hämodilution mit Dextran-Präparaten eine nur geringfügige nicht-respiratorische Azidose gefunden, die regelmäßig von einem leichten Abfall des  $\text{CO}_2$ -Partialdruckes (Hyperventilation) begleitet war [Ablaza et al., 1965; Pichlmayr et al., 1976].

Bleibe nur die Frage zu beantworten, ob die unter in vitro-Bedingungen eindeutig nachweisbare, unter in vivo-Bedingungen nur in gemilderter Form auftretende Dilutions-Azidose therapiert werden sollte.

Mit anderen Worten: Ist es sinnvoll, einer Blut-Ersatzflüssigkeit mit  $\text{O}_2$ -Trägereigenschaften die physiologische Bicarbonatkonzentration von 24 mmol/l beizugeben, um die Gefahr einer Dilutions-Azidose auszuschließen? Diese Frage sollte eindeutig bejaht werden, auch wenn bisweilen mögliche Vorteile einer leichten Azidose diskutiert werden.

Als Vorteile kämen in Frage:

1. Eine Azidose verursacht eine mäßige Abnahme des Gefäßwiderstandes der Koronargefäße [Gregg et al., 1963; Lochner, 1971].
2. Eine Azidose verursacht eine deutliche Rechtsverlagerung der  $\text{O}_2$ -Bindungskurve des Blutes. Die Dilutions-Azidose führt tatsächlich unter in vitro-Bedingungen zu einer Rechtsverlagerung der  $\text{O}_2$ -Bindungskurve und damit zu einer verbesserten  $\text{O}_2$ -Abgabe [Zander und Makowski, 1981]. Unter in vivo-Bedingungen konnten Knorpp et al. (1970) eine Verlagerung der  $\text{O}_2$ -Bindungskurve nach links nachweisen, dieser Nachweis gelang Messmer (1973) bei Hämodilution mit Dextran weder in vitro noch in vivo.

Es ist offensichtlich, daß diese möglichen Vorteile kaum ausgenutzt werden können.

Eine Dilutions-Azidose hingegen birgt folgende Gefahren, solange sie nicht therapiert oder durch Hyperventilation kompensiert wird:

1. Bei einem pH-Wert von etwa 7,2 geht die Nierendurchblutung um 50 % zurück und die Diurese kommt zum Stillstand [Zimmermann, 1967].
2. Ist die Azidose gekoppelt mit einer Hypovolämie, bildet sich die renale Minderdurchblutung sehr viel rascher aus als bei Azidose allein [Zimmermann, 1969].
3. Bei einer Azidose nimmt die Gehirndurchblutung geringfügig ab [Zimmermann, 1967].

Aber auch eine Kompensation der Dilutions-Azidose durch Hyperventilation birgt ihrerseits Gefahren, was anhand des folgenden Beispiels demonstriert werden soll: eine nicht-respiratorische Azidose mit  $\text{BE} = 12,5$  mmol/l,  $\text{BB} = 35,5$  mmol/l und  $\text{pH} = 7,2$  wird durch Hyperventilation teilweise kompensiert, wobei der  $\text{pCO}_2$  von 40 auf 20 mmHg gesenkt und der pH von 7,2 auf 7,35 angehoben wird.

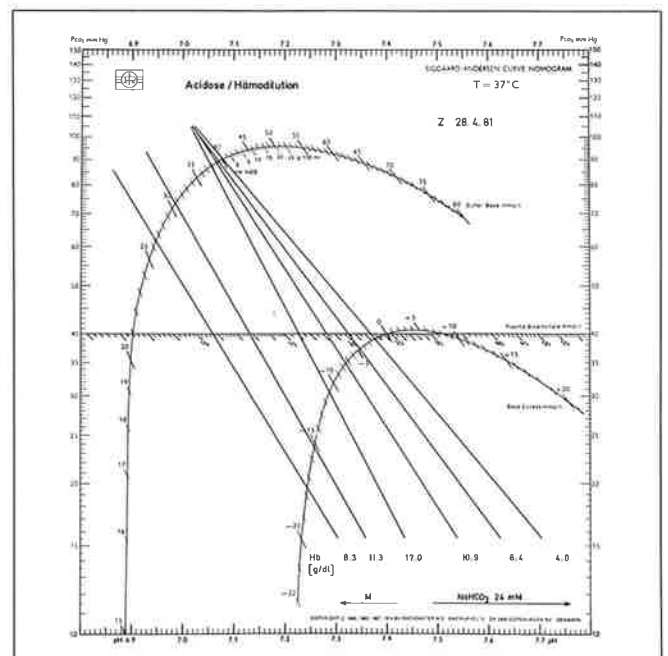
1. Bei einem  $\text{pCO}_2$  von 20 mmHg nimmt die Hirndurchblutung um fast 50 % ab [Kreuscher und Grote, 1969].
2. Die Bicarbonat-Resorption der Niere nimmt erheblich ab [Pitts, 1972], so daß die Wiederauffüllung erschöpfter Bicarbonatreserven durch die Niere sehr verzögert wird.

Dabei erscheint es fraglich, ob die bei Hämodilution bzw. Blutverlust regelmäßig zu beobachtende Hyperventilation primär im Dienste der Normalisierung des Säure-Basen-Haushaltes oder mehr im Dienste der optimalen Arterialisierung des Blutes in der Lunge steht.

Zusammenfassend kann nunmehr die Frage nach der Therapie oder Kompensation einer Dilutions-Azidose wie folgt beantwortet werden:

Eine nicht kompensierte Dilutions-Azidose führt zu einer erheblichen Einschränkung der Nierenfunktion, die Kompensation der Azidose durch Hyperventilation birgt die Gefahr in sich, daß die Wiederauffüllung der Bicarbonatreserven unterbleibt. Die Ausbildung einer Dilutions-Azidose sollte daher in jedem Falle vermieden werden, eine Blut-Ersatzflüssigkeit sollte eine physiologische Bicarbonat-Konzentration besitzen. Für den Fall schließlich, daß eine Dilutions-Azidose bei bereits bestehender metabolischer Azidose auftritt, wie sie häufig bei der akuten Blutung oder der Hämodilution beobachtet wird ( $\text{O}_2$ -Mangel), können sehr unangenehme Effekte beobachtet werden.

Diese Situation ist für in vitro-Bedingungen in Abbildung 5 dargestellt. Eine bereits bestehende Azidose mit einem BE von  $-11$  mmol/l wurde bei Verwendung eines üblichen Plasmaexpanders zur sekundären Volumenauffüllung erheblich verstärkt (der  $\text{pCO}_2$  von 40 mmHg, die  $\text{O}_2$ -Sättigung von 100 % sowie  $37^\circ\text{C}$  wurden konstant gehalten bei der Verdünnung). Wenn die Hb-Konzentration infolge Verdünnung von 17 auf 11,3 g/dl vermindert wird, nimmt die Azidose erheblich zu (pH von 7,23 auf 7,13). Wird die Verdünnung hingegen mit einer Bicarbonat-Lösung im gleichen Ausmaß vorgenommen, so wird unter gleichen Bedingungen die Azidose zumindest teilweise korrigiert (pH von 7,23 auf 7,28); [Zander, 1981 b]. Insbesondere bei bereits bestehender metabolischer Azidose sollte eine Blut-Ersatzflüssigkeit zur Volumenauffüllung ver-

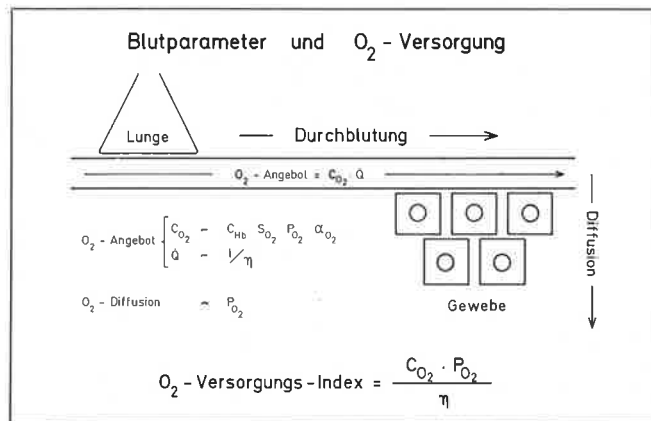


**Abb. 5.** Säure-Basen-Status von menschlichem Blut in vitro als  $\text{CO}_2$ -Äquilibrierungsgerade ( $\text{P}_{\text{CO}_2}$  als Funktion von pH) im Sigaard-Andersen-Nomogramm bei Azidose und anschließender Hämodilution mit einem üblichen Plasmaexpander (M) oder einer Bicarbonat-Lösung ( $\text{NaHCO}_3$  24 mM). Die bestehende Azidose mit einem BE von  $-11$  mmol/l ( $\text{Hb} = 17,0$  g/dl) wird bei Hämodilution mit einem Plasmaexpander verstärkt, bei Verwendung einer Bicarbonat-Lösung weitgehend normalisiert.

wendet werden, die eine physiologische Bicarbonat-Konzentration aufweist. Nur unter dieser Bedingung können auch größere Volumina Ersatzflüssigkeit infundiert werden, wobei als günstiger Nebeneffekt eine deutliche Steigerung der Rindendurchblutung des Gehirns beobachtet werden dürfte [Hirsch, 1971].

**Beurteilung von Blut-Ersatzlösungen mit Hilfe des sogenannten O<sub>2</sub>-Versorgungsindex**

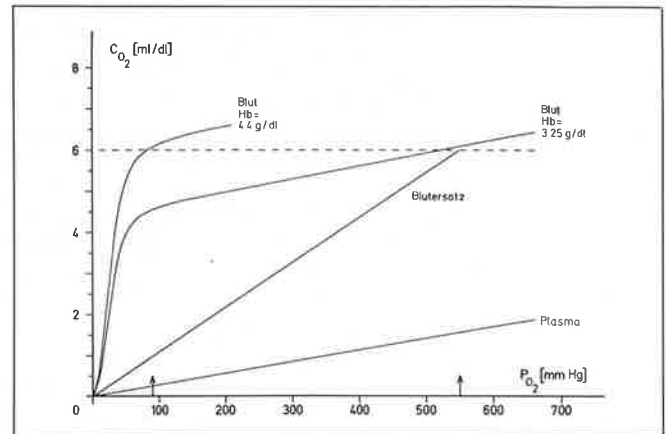
Um eine Blut-Ersatzflüssigkeit mit O<sub>2</sub>-Trägereigenschaften beurteilen zu können, sollen im folgenden diejenigen Größen besprochen werden, die im wesentlichen die Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinflussen. Diese Parameter des Blutes bzw. einer Ersatzflüssigkeit sind in Abbildung 6 schematisch



**Abb. 6.** Parameter des Blutes, die die O<sub>2</sub>-Versorgung des Gewebes bestimmen. Je höher die O<sub>2</sub>-Konzentration des arteriellen Blutes und je niedriger die Viskosität, desto größer ist das O<sub>2</sub>-Angebot an das Gewebe. Je höher der O<sub>2</sub>-Partialdruck im arteriellen Blut, desto günstiger ist die O<sub>2</sub>-Diffusion vom Blut in das Gewebe. Der sogenannte O<sub>2</sub>-Versorgungsindex faßt diese Parameter zusammen.

zusammengefaßt. Das O<sub>2</sub>-Angebot ergibt sich aus dem Produkt von Durchblutung und arterieller O<sub>2</sub>-Konzentration. Der einzige Parameter des Blutes, der die Durchblutung bei konstanten Blutdruckverhältnissen beeinflussen kann, ist die Viskosität des Blutes. Je niedriger die Viskosität desto höher der Blutfluß. Die arterielle O<sub>2</sub>-Konzentration wird vom chemisch gebundenen und physikalisch gelösten Sauerstoff repräsentiert. Hb-Konzentration, O<sub>2</sub>-Sättigung des Hb und O<sub>2</sub>-Partialdruck regeln den chemisch gebundenen Sauerstoff, O<sub>2</sub>-Löslichkeit und O<sub>2</sub>-Partialdruck den physikalisch gelösten Sauerstoff.

Damit sind eine Reihe von therapeutischen Möglichkeiten aufgezeigt, die die arterielle O<sub>2</sub>-Konzentration und damit das O<sub>2</sub>-Angebot an das Gewebe erhöhen können. Der O<sub>2</sub>-Partialdruck nimmt hierbei allerdings eine Sonderstellung ein. Seine Erhöhung führt nicht nur zu einer Zunahme der O<sub>2</sub>-Konzentration, sondern auch zu einer Verbesserung der O<sub>2</sub>-Diffusion vom Kapillarblut bis zu den O<sub>2</sub> verbrauchenden Gewebezellen. Streng genommen ist dabei nicht der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck für die Diffusion in das Gewebe maßgeblich, sondern der mittlere kapilläre O<sub>2</sub>-Partialdruck, d.h. der im Mittel



**Abb. 7.** Möglichkeiten eines Blut-Ersatzes mit O<sub>2</sub>-Trägereigenschaften (O<sub>2</sub>-Konzentration des Blutes [C<sub>O<sub>2</sub></sub>, ml/dl] als Funktion des O<sub>2</sub>-Partialdruckes [P<sub>O<sub>2</sub></sub>, mmHg]). Bei Atmung von Luft (P<sub>O<sub>2</sub></sub> = 90 mmHg) reicht verdünntest Blut mit einer Hb-Konzentration von 4,4 g/dl aus, die notwendige O<sub>2</sub>-Konzentration von 6 ml/dl zu gewährleisten. Bei Atmung von 100% O<sub>2</sub> (P<sub>O<sub>2</sub></sub> = 550 mmHg, C<sub>O<sub>2</sub></sub> = 6 ml/dl) ist ein gedachter Blut-Ersatz einem verdünnten Blut mit 3,25 g/dl Hb-Konzentration deshalb überlegen, weil der entsprechende O<sub>2</sub>-Partialdruck höher ist. Plasma ist diesem gedachten Blut-Ersatz deshalb unterlegen, weil die notwendige O<sub>2</sub>-Konzentration von 6 ml/dl auch bei Atmung von 100% O<sub>2</sub> nicht erreicht wird.

während der O<sub>2</sub>-Abgabe herrschende Druck. Vereinfachend wird dieser mittlere kapilläre Druck hier mit dem sogenannten P<sub>3,0</sub> beschrieben. Darunter wird der O<sub>2</sub>-Partialdruck verstanden, der noch vorhanden ist, wenn gerade 3 ml/dl Sauerstoff aus dem Blut entnommen sind, das entspricht der Hälfte der notwendigen (kritischen) O<sub>2</sub>-Konzentration von 6 ml/dl.

Faßt man nun die genannten Größen in einem sogenannten O<sub>2</sub>-Versorgungsindex zusammen, so ergibt sich dieser aus der arteriellen O<sub>2</sub>-Konzentration (ml/dl), dem oben definierten P<sub>3,0</sub> (mmHg) und der Viskosität des Blutes (mPa s).

Ähnliche Konzepte wie der in dieser Untersuchung definierte O<sub>2</sub>-Versorgungsindex wurden ansatzweise von anderen Autoren postuliert. So beschrieb Chien (1975) eine optimale Zellkonzentration für den O<sub>2</sub>-Transport durch das Verhältnis von Hämatokrit zu Viskosität des Blutes, während Schmid-Schönbein (1981) die Optimierung des O<sub>2</sub>-Transportes mit dem Produkt von molarer O<sub>2</sub>-Transportkapazität und Fluidität (Kehrwert der Viskosität) charakterisiert.

Die Anwendung des O<sub>2</sub>-Versorgungsindex gestattet nun die Beurteilung von Blut und Blut-Ersatzflüssigkeiten bezüglich ihrer Fähigkeiten, Sauerstoff zu transportieren. Dies soll anhand der Abbildung 7 in Verbindung mit Tabelle II erfolgen. Dargestellt ist in Abbildung 7 der Zusammenhang zwischen O<sub>2</sub>-Konzentration und O<sub>2</sub>-Partialdruck für verdünntes Blut (Hb-Konzentration = 4,4 g/dl bzw. 3,25 g/dl), für eine gedachte Blut-Ersatzflüssigkeit mit optimaler O<sub>2</sub>-Trägereigenschaft und für Plasma. Die notwendige O<sub>2</sub>-Konzentration von 6 ml/dl wird bei Atmung von Luft (art. pO<sub>2</sub> = 90 mmHg) nur von verdünntem Blut mit einer Hb-Konzentration von 4,4 g/dl erreicht (und natürlich auch von Vollblut). Der O<sub>2</sub>-Versorgungsindex (Dimension siehe Tabelle II) beträgt dabei für verdünntes Blut 75 und für Vollblut kann er den Wert von 0 bis 275 annehmen. Dieser große Bereich für Vollblut kommt deshalb zustande, weil die nicht-Newton'sche



Viskosität je nach Strömungsbedingung alle Werte zwischen 3,5 und  $\infty$  mPa s annehmen kann. Dies ist zugleich auch das Argument dafür, verdünntes Blut Vollblut vorzuziehen, da verdünntes Blut bei konstanter strömungsunabhängiger Viskosität die notwendige  $O_2$ -Konzentration aufweist.

Bei Atmung von reinem Sauerstoff hingegen kommen mehrere Aspekte zum Tragen. Eine gedachte Blut-Ersatzflüssigkeit mit entsprechender  $O_2$ -Löslichkeit ist einem verdünnten Blut eindeutig überlegen, wenn bei gleicher Viskosität und gleicher  $O_2$ -Konzentration von 6 ml/dl der  $P_{3,0}$  bei dem gedachten Blut-Ersatz deutlich höher ist als im Falle des verdünnten Blutes. Hier würde verdünntes Blut (Hb-Konzentration = 3,25 g/dl) einen  $O_2$ -Versorgungsindex von 110 aufweisen, während der gedachte Blut-Ersatz einen  $O_2$ -Versorgungsindex von 880 besäße ( $O_2$ -Konzentration und Viskosität in beiden Fällen gleich). Dies ist zugleich der Beleg dafür, daß unter bestimmten Bedingungen physikalisch gelöster Sauerstoff dem chemisch gebundenen Sauerstoff überlegen sein kann.

Dies trifft auch für den zweiten Vergleich zu. Der  $O_2$ -Versorgungsindex für verdünntes Blut (Hb-Konzentration = 3,25 g/dl) bei Atmung von reinem  $O_2$  ist mit 110 deutlich höher als der von verdünntem Blut bei Atmung von Luft (Hb-Konzentration = 4,4 g/dl), der einen Wert von 75 aufweist (vgl. Tabelle II). Plasma und die herkömmlichen Plasmaexpander zeigen einen  $O_2$ -Versorgungsindex von Null, da neben den guten Viskositätseigenschaften die  $O_2$ -Konzentration nicht ausreichend ist und dadurch der  $P_{3,0}$  den Wert von Null annimmt. Hätte zum Beispiel eine 3,5 g%ige Gelatine-Lösung mit ihrer sehr niedrigen Viskosität von nur 1,25 mPa s eine  $O_2$ -Löslichkeit von 0,083 ml/ml/atm, dann würde sich daraus bei Atmung von reinem  $O_2$  ( $pO_2 = 550$  mmHg,  $O_2$ -Konzentration = 6,0 ml/dl,  $P_{3,0} = 275$  mmHg) ein  $O_2$ -Versorgungsindex von 1320 ergeben. Diese Lösung wäre bei Atmung von 100%  $O_2$  sowohl Vollblut als auch verdünntem Blut bei jedem  $O_2$ -Partialdruck eindeutig überlegen (vgl. Tabelle II). Dieses Beispiel deutet schließlich den für die Entwicklung einer Blut-Ersatzflüssigkeit mit  $O_2$ -Trägereigenschaften notwendigen Weg an: Bei möglichst niedriger Viskosität sollte die  $O_2$ -Löslichkeit so hoch wie möglich eingestellt werden.

Anhand des  $O_2$ -Versorgungsindex können für die derzeit zur Verfügung stehenden Möglichkeiten eines Blut-Ersatzes mit  $O_2$ -Trägern folgende Schlußfolgerungen gezogen werden: Verdünntes Blut mit einer entsprechenden Hb-Konzentration ist Vollblut überlegen, verdünntes Blut mit einer Hb-Konzentration von 3,25 g/dl und Atmung von reinem Sauerstoff ist für maximal 24 Stunden verdünntem Blut mit einer Hb-Konzentration von 4,4 g/dl bei Atmung von Luft überlegen.

Es erscheint an dieser Stelle notwendig, den Vergleich Blut-Ersatz mit chemisch gebundenem oder physikalisch gelöstem Sauerstoff nochmals aufzugreifen. Dabei müssen zwei Argumente besprochen werden, ein statisches und ein dynamisches.

Im Gleichgewicht (statisch), wie dies in Abbildung 7 gezeigt wird, ist physikalisch gelöster Sauerstoff wegen seiner linearen Beziehung zwischen  $O_2$ -Konzentration und  $O_2$ -Partialdruck dem chemisch gebundenen Sauerstoff mit seiner S-förmigen Beziehung ( $O_2$ -Bindungskurve) zum Zeitpunkt der  $O_2$ -Abgabe an das Gewebe überlegen: Wenn von den vorhandenen 6 ml  $O_2$ /dl die Hälfte, nämlich 3 ml/dl, entnommen sind,

ist der  $O_2$ -Partialdruck (die treibende Kraft für die Diffusion) im Falle der linearen Beziehung eindeutig höher. Der mittlere kapilläre  $O_2$ -Partialdruck (hier mit  $P_{3,0}$  grob charakterisiert) des physikalisch gelösten Sauerstoffs ist deutlich höher. Aus dem gleichen Grunde wird unter anderem die anämische Hypoxämie besser toleriert als die toxämische oder die hypoxische Hypoxämie, wie dies in Abbildung 2 dargestellt ist. Natürlich darf hierbei nicht vergessen werden, daß diese Betrachtungsweise nur für die  $O_2$ -Abgabe vom Blut an das Gewebe gilt, d. h. die  $O_2$ -Aufnahme (Erreichen des notwendigen  $O_2$ -Partialdruckes und damit der entsprechenden  $O_2$ -Konzentration) muß durch eine normale Lungenfunktion bzw. notwendige therapeutische Maßnahmen (Hyperoxie) sichergestellt sein.

Das zweite Argument ist ein dynamisches und behandelt die Frage nach der Geschwindigkeit der  $O_2$ -Abgabe vom Blut bzw. Ersatzflüssigkeit an das Gewebe.

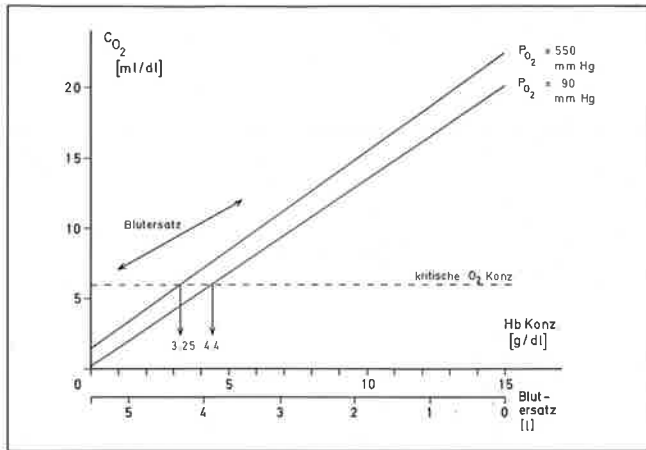
Auch unter diesem kinetischen Gesichtspunkt scheint physikalisch gelöster Sauerstoff dem chemisch an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoff überlegen zu sein, wie man aus entsprechenden Modellversuchen über die  $O_2$ -Abgabe entnehmen kann [Zander, 1973].

### Einsatzmöglichkeiten

Nach den bisherigen Ausführungen wäre eine ideale Blut-Ersatzflüssigkeit mit  $O_2$ -Trägereigenschaft wie folgt zu beschreiben: Eine Ersatzflüssigkeit, die den gleichen osmotischen und kolloidosmotischen Druck, die gleiche Viskosität und die physiologische Bicarbonatkonzentration wie das menschliche Plasma aufweist und die zusätzlich eine  $O_2$ -Löslichkeit besitzt, die bei einem  $O_2$ -Partialdruck von 90 bzw. 550 mmHg eine  $O_2$ -Konzentration von mindestens 6 ml/dl gewährleistet. Im günstigsten Falle könnte der sogenannte  $O_2$ -Versorgungsindex bei Atmung von Luft 180 betragen ( $\alpha_{O_2} = 0,51$  ml/ml/atm,  $P_{3,0} = 45$  mmHg), während er bei Atmung von reinem Sauerstoff maximal 1100 betragen könnte ( $\alpha_{O_2} = 0,083$  ml/ml/atm,  $P_{3,0} = 275$  mmHg), wobei eine Viskosität von 1,5 mPa s vorausgesetzt wurde und eine  $O_2$ -Konzentration von jeweils 6 ml/dl resultiert (Tabelle II).

Eine derartige Ersatzflüssigkeit könnte grundsätzlich in zwei Gebieten eingesetzt werden, einmal in der gestörten Makrozirkulation zum Transport von Sauerstoff von der Lunge zu den Geweben und zum anderen in der gestörten Mikrozirkulation. Erstere ist durch eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration bei normalem Blutvolumen gekennzeichnet (isovolämische Hämodilution), wie dies bei der chronischen Anämie oder einem entsprechend therapierten akuten Blutverlust zu beobachten ist. Für den Fall der isovolämischen Hämodilution, d. h. für die isovolämische Therapie des Blutverlustes, sind die Verhältnisse in Abbildung 8 dargestellt.

Die Darstellung macht deutlich, daß ein Blut-Ersatz mit  $O_2$ -Trägern erst ab einer Hb-Konzentration zwischen 3,25 und 4,4 g/dl je nach arteriellem  $O_2$ -Partialdruck notwendig wird. Bis zu diesen Hb-Konzentrationen genügt ein einfacher Volumenersatz, vorausgesetzt die zugrunde gelegte kritische  $O_2$ -Konzentration von 6 ml/dl wird akzeptiert. Würde ein optimaler Blutersatz mit  $O_2$ -Trägern zur Verfügung stehen, was heute nicht der Fall ist, so könnte diese untere Grenze der Hb-



**Abb. 8.** Arterielle  $O_2$ -Konzentration ( $C_{O_2}$ , ml/dl) des Blutes als Funktion der Hämoglobin-Konzentration (g/dl) bzw. des Volumens des ausgetauschten Blutes (Blut-Ersatz, l). Es ist offensichtlich, daß die kritische  $O_2$ -Konzentration von 6 ml/dl bei Hämodilution je nach  $O_2$ -Partialdruck bei Hb-Konzentrationen zwischen 3,25 und 4,4 g/dl erreicht wird.

Ein Blut-Ersatz mit  $O_2$ -Trägereigenschaften ist also nur im Bereich dieser Hb-Konzentrationen notwendig, vorausgesetzt, das Blutvolumen wird konstant gehalten.

Konzentration unter die Marke von etwa 3 g/dl verschoben werden.

Im Falle der Mikrozirkulationsstörung, wie sie zum Beispiel beim hämorrhagischen Schock beobachtet wird, liegen die Verhältnisse insofern anders, als hier nicht die Abnahme der  $O_2$ -Konzentration im Vordergrund steht, sondern die Verminderung der Kapillarperfusion. Das Ziel der Therapie bei dieser Störung muß daher darin bestehen, die Kapillarperfusion zu verbessern, wobei der Einsatz einer Blut-Ersatzflüssigkeit mit  $O_2$ -Trägern wünschenswert wäre. Bei dieser Ersatzflüssigkeit aber müßte eine möglichst niedrige Viskosität in Verbindung mit einem möglichst hohen mittleren kapillären  $O_2$ -Partialdruck im Vordergrund stehen. Die niedrige Viskosität wäre Voraussetzung für die einsetzende Kapillarperfusion, der möglichst hohe  $O_2$ -Partialdruck wäre zur Überwindung der verlängerten Diffusionsstrecken (verlegte bzw. nicht perfundierte Kapillaren) notwendig. In diesem Falle dürfte physikalisch gelöster Sauerstoff in einer Lösung mit niedriger Viskosität der einzige Weg sein, die verlegte Endstrombahn erfolgversprechend zu therapieren. Allerdings muß beim heutigen Stand der Entwicklung darauf hingewiesen werden, daß ausreichende Mengen von physikalisch gelöstem Sauerstoff nur in Verbindung mit Atmung von reinem Sauerstoff angeboten werden können. Diese Maßnahme aber ist auf maximal 24 Stunden limitiert.

## Literatur

- Abblaza, S. G. G.; Raber, G. T.; Blanco, G.; Shemanski, T.; Nichols, H. T.: Intentional hemodilution. 500 consecutive cases of open-heart procedures. *Arch. Surg.* 91: 893-898 (1965).
- Ahnefeld, F. W.; Halmagy, M.; Alberts, I.: pH-Wert und Pufferkapazität hollidaler und kristalloider Infusionslösungen. In: Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 35 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969).
- Alberts, I.: Die Pufferkapazität kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen. Med. Diss. Mainz (1967).
- Arruda, A. L.; Kurtzman, N. A.: Relationship of renal sodium and water transport to hydrogen ion secretion. *Ann. Rev. Physiol.* 40: 43-66 (1978).
- Berne, R. M.: Regulation of coronary blood flow. *Physiol. Rev.* 44: 1-29 (1964).
- Bretschneider, H. J.; Frank, A.; Kanzow, E.; Bernhard, U.: Über den kritischen Wert und die physiologische Abhängigkeit der Sauerstoff-Sättigung des venösen Coronarblutes. *Pflügers Arch.* 264: 399-423 (1957).
- Brodda, K.: Zur Theorie des Säure-Basen-Haushalts von menschlichem Blut. Funktionsanalyse biologischer Systeme (Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz 1975).
- Chalmers, J. P.; Korner, P. I.; White, S. W.: The effects of haemorrhage in the unanaesthetized rabbit. *J. Physiol.* 189: 367-391 (1967).
- Chien, S.; Usami, S.; Taylor, H. M.; Lundberg, J. L.; Gregersen, M. I.: Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *J. Appl. Physiol.* 27: 81-87 (1966).
- Chien, S.: Biophysical behavior of red cells in suspensions. In: The red blood cell (2nd ed.), Vol. 2 (Academic Press New York, San Francisco, London 1975).
- Doll, E.; Keul, J.: Der koronarvenöse Sauerstoffdruck und die arteriokoronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz beim insuffizienten Herzen. In: Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik (Thieme, Stuttgart 1968).
- Doll, E.; Keul, J.; Steim, H.; Maiwald, Ch.; Reindell, H.: Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens. II. Sauerstoff- und Kohlendioxiddruck, pH, Standardbicarbonat und base excess im koronarvenösen Blut in Ruhe, während und nach körperlicher Arbeit. *Pflügers Arch.* 282: 28-42 (1965).
- Eckenhoff, J. A.; Hafkenschiel, J. H.; Landmesser, C. M.: The coronary circulation in the dog. *Am. J. Physiol.* 148: 582-596 (1947).
- Gregg, D. E.; Fisher, L. C.: Blood supply to the heart. In: Handbook of Physiology, Sect. 2: Circulation, Vol. II (American Physiological Society, Washington, D. C., 1963).
- Guz, A.; Kurland, G. S.; Freedberg, A. S.: Relation of coronary flow to oxygen supply. *Am. J. Physiol.* 199: 179-182 (1960).
- Häggendal, E.; Norbäck, B.: Effect of blood viscosity on cerebral blood flow. *Acta chir. scand. (suppl.)* 364: 13-22 (1966).
- Hirsch, H.: Gehirn. In: Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971).
- Isogai, Y.; Ichiba, K.; Iida, A.; Chikatsu, I.; Abe, M.: Viskosity of blood and plasma in various diseases. In: Hartert, Copley, (eds.), Theoretical and clinical hemorheology. (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971).
- Kettler, D.; Hellberg, K.; Klaess, G.; Kontokollias, J. S.; Loos, W.; de Vivie, R.: Hämodynamik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des Herzens unter isovolämischer Hämodilution. *Anaesthesist* 25: 131-136 (1976).
- Knorpp, K.; Bauer, Ch.; Rathschlag-Schaefer, A. M.; Bartels, H.: Einfluß von Plasmaersatzlösungen auf die Atmungsfunktion des Blutes beim hämorrhagischen Schock des wachen Kaninchens. *Arzneim.-Forsch.* 20: 853-856 (1970).
- Kreuscher, H.; Grote, J.: Effect of hyper- and hypoventilation on CBF during anesthesia. In: Cerebral blood flow. Clinical and Experimental Results. (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969).
- Lochner, W.: Herz. In: Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971).
- Lochner, W.; Nasser, M.: Über den venösen Sauerstoffdruck, die Einstellung der Coronardurchblutung und den Kohlenhydratstoffwechsel des Herzens bei Muskelarbeit. *Pflügers Arch.* 269: 407-416 (1959).

- Manzke, H.; Manzke, E.: Untersuchungen über den pH-Wert und die Titrationsacidität von Infusionslösungen. *Med. Welt* 5: 268–269 (1969).
- Messmer, K.: Die Sauerstoffversorgung bei Blutersatz durch Kolloidlösung. *Infusionstherapie, Sonderheft 1*: 15–19 ((1973).
- Müller, K. H.: Zur Frage der Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichtes durch Infusionslösungen. *Arzneim.-Forsch.* 13: 607–609 (1963).
- Pichlmayr, I.; Coburg, A. J.; Pichlmayr, R.: Klinische Hämodilution. Vergleichsstudie bei 112 abdominalchirurgischen Patienten speziell zu Fragen der Verträglichkeit. *Prakt. Anästh.* 11: 310–319 (1976).
- Pitts, R. F.: *Physiologie der Niere und der Körperflüssigkeiten.* (Schattauer, Stuttgart-New York 1972).
- Podlesch, I.: Sauerstoffüberdruckbehandlung. Probleme und Anwendung. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung*, Bd. 64 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972).
- Rennie, D. W.; Knox, F. G.: Effect of O<sub>2</sub> at high ambient pressure on blood flow and O<sub>2</sub> consumption of the kidney. *J. Appl. Physiol.* 19: 1095–1099 (1964).
- Schmid-Schönbein, H.: Blood rheology and oxygen transport to tissues. In: Kovach, Dora, Kessler, Silver (eds.), *Oxygen Transport to Tissue*, *Adv. Physiol. Sci.*, vol. 25. (Pergamon, Budapest 1981).
- Schnabel, K. H.; Schulz, V.; Schmidt, W.: Physiologische und pathophysiologische Reaktionen der Lungen auf Hyperoxieatmung als Grundlage einer Sauerstoffbehandlung. *Anaesthesist* 23: 186–191 (1974).
- Söndgen, W.: Die pCO<sub>2</sub>-pH-Abhängigkeit im menschlichen Blut und ihre Beeinflussung durch die O<sub>2</sub>-Sättigung nach Herabsetzung der Hämoglobinkonzentration durch einen akuten Blutverlust. *Med. Diss. Mainz* (1979).
- Steinbrunn, W.: Einfluß verschiedener Plasmaersatzstoffe auf den Säure-Basen- und Elektrolythaushalt beim normovolämischen Kaninchen. *Z. ges. exp. Med.* 140: 1–13 (1966).
- Strauer, B. E.: *Dynamik, Koronardurchblutung und Sauerstoffverbrauch des normalen und kranken Herzens.* (Karger, Basel 1975).
- Takaori, M.; Harris, L. C.; Loehning, R.; Safar, P.: Acute hemodilution with plasma expanders. *Anaesthesiology* 26: 261–262 (1965).
- Wells, R.: Syndromes of hyperviscosity. *New Engl. J. Med.* 283: 183–186 (1970) zitiert in: *Wissenschaftliche Tabellen*, Geigy, 8. Aufl. (Ciba-Geigy, Basel 1979).
- Zander, R.: Die Sauerstoff-Abgabe menschlicher Erythrozyten unter Hyperoxie. *Pneumologie* 149: 83–86 (1973).
- Zander, R.; Lang, W.; Wolf, H. U.: Die schnelle, einfache und mobile Messung der Sauerstoff-Konzentration des Blutes. *Bio-med. Technik* 22: 385–386 (1977).
- Zander, R.: Sauerstofftransportvermögen von Blutersatzflüssigkeiten im Vergleich mit anderen Infusionslösungen. *Klin. Wschr.* 56: 567–573 (1978a).
- Zander, R.: The oxygen capacity of normal human blood. *Pflügers Arch.* 373: R 43 (1978b).
- Zander, R.: The oxygen solubility in normal human blood. In: Kovach, Dora, Kessler, Silver (eds.), *Oxygen Transport to Tissue*, *Adv. Physiol. Sci.* Vol. 25. (Pergamon, Budapest 1981a).
- Zander, R.: Die Dilutions-Acidose (unveröffentlichte Daten, 1981b).
- Zander, R.; Makowski, H. V.: Life without hemoglobin? Theoretical preconditions and experimental investigations for a replacement of hemoglobin by infusion solutions of corresponding oxygen solubility. In: *Oxygen carrying colloidal blood substitutes*. 5th International symposium on perfluorochemical blood substitutes (in press, 1981).
- Zimmermann, W. E.: Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes und deren Auswirkung auf die Gehirn-, Leber- und Nierendurchblutung. In: *Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor und Nervensystem.* (Thieme, Stuttgart 1967).
- Zimmermann, W. E.: Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes und deren Auswirkung auf die Organdurchblutung von Leber und Niere beim haemorrhagischen und traumatischen Schock. In: *Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.* *Anaesthesiologie und Wiederbelebung*, Bd. 35 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969).

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. med. Rolf Zander, Physiologisches Institut, Fachbereich Medizin, Johannes-Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz

## Hinweise für Autoren

Bitte senden Sie Ihr Manuskript direkt an den Verlag S. Karger.

Es werden nur Originalarbeiten in deutscher Sprache veröffentlicht. Das Manuskript soll in druckreifem Zustand in dreifacher Ausfertigung eingereicht werden. Die Entscheidung über die Aufnahme erfolgt aufgrund mehrerer Gutachten. Eine Kopie des Manuskripts soll grundsätzlich beim Autor verbleiben.

Die typographische Gestaltung und redaktionelle Bearbeitung ist dem Verlag vorbehalten.

Der Verlag erwirbt alle Rechte an Sonder- und Abdrucken in anderen Publikationen. Autorkorrekturen über 10 % der Satzkosten hat der Autor zu tragen. Dem Autor stehen 40 Gratissonderdrucke seiner Arbeit zu.

**Markennamen** müssen, wenn sie geschützt sind, mit einem hochgestellten ® bezeichnet werden. Die Verantwortung für die korrekte Befolgung dieser Vorschrift liegt ausschließlich beim Autor.

**Abkürzungen** sollen möglichst sparsam verwendet werden. Bei speziellen Abkürzungen sollte der Autor jeweils beim ersten Auftreten das Wort ausschreiben und die später verwendete Abkürzung in Klammern folgen lassen: z. B. Adenosin-monophosphat (AMP).

**Institutsangabe** in der Sprache der Arbeit.

**Zusammenfassungen** sollen 20 Schreibmaschinenzeilen nicht überschreiten. Eine Fassung in englischer Sprache und der englische Titel der Arbeit müssen mitgeliefert werden, auch wenn die Arbeit in deutscher Sprache abgefaßt ist. In die Zusammenfassung gehören keine Literaturzitate, Tabellen, Abbildungen und Abbildungshinweise sowie allgemein gehaltene Aussagen.

**Schlüsselwörter** sollen ebenfalls in deutscher und englischer Sprache abgefaßt werden. Zu einer Arbeit gehören drei bis fünf *Key Words*.

**Tabellen, Abbildungen** und **Literaturzitate** müssen im Text erwähnt werden.

**Abbildungsvorlagen** dürfen nicht aufgeklebt, gelocht oder mit Büroklammern angeheftet eingereicht werden und sollen auf der Rückseite den Namen des Autors, den Titel des Beitrags sowie die Bildnummer tragen.

**Adresse** des Autors ist am Schluß der Arbeit vollständig anzugeben.

**Literaturverzeichnis.** Es soll nur die im Text zitierten Publikationen, diese dafür lückenlos, enthalten. Die Literatur ist entweder alphabetisch zu ordnen oder entsprechend der Reihenfolge im Text zu nummerieren.