

Med Klin Intensivmed Notfmed 2022 · 117:333–341
<https://doi.org/10.1007/s00063-022-00914-8>
 Eingegangen: 9. Februar 2022
 Angenommen: 2. März 2022
 Online publiziert: 14. April 2022
 © Der/die Autor(en) 2022

Redaktion
 Andreas Valentini, Wien



Optimale Sauerstoffversorgung – neue Erkenntnisse aus der COVID-19-Therapie?

Daniel Dankl

Universitätsklinik für Anästhesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin, Uniklinikum Salzburg, Salzburg, Deutschland

In diesem Beitrag

- Physiologische Grundlagen
- Physiologische Kompensationsmechanismen bei fallendem Sauerstoffangebot
- Marker einer Hypoxämie
Laktat · Sauerstoffextraktionsrate
- Hypoxietoleranz
- Happy oder Silent Hypoxämie
- Leitlinien und Studien
- Hyperoxämie

Zusammenfassung

Für die Energiegewinnung und damit Überlebensfähigkeit menschlicher Zellen ist Sauerstoff von essenzieller Bedeutung. Kommt es durch Krankheit, Verletzung oder Veränderung der Umweltfaktoren zu einer Störung der Sauerstoffversorgung, ist der menschliche Körper bis zu einem gewissen Grad in der Lage, Kompensationsmechanismen in Gang zu setzen, um trotzdem ein ausreichendes Sauerstoffangebot für die Funktion und Integrität der Zellen bzw. Organsysteme bereitzustellen. Werden diese Kompensationsmechanismen ausgeschöpft oder überlastet, droht ein Funktionsausfall von Zellen und Organsystemen. Im klinischen Alltag ist es bei abnormen Sauerstoffwerten oft schwierig zu entscheiden, ob die körpereigenen Kompensationsmechanismen noch ausreichen oder ob invasivere Therapieoptionen mit entsprechenden Nebenwirkungen angewandt werden sollten, um Organschäden zu verhindern. Um dies entscheiden zu können, ist neben der Kenntnis der aktuellen Studienlage und der Zielparame-ter ein Verständnis der grundlegenden physiologischen Mechanismen der Sauerstoffversorgung der Zellen notwendig. Ziel dieser Übersicht ist es, die physiologischen Grundlagen des Sauerstoffangebots zu wiederholen, aufzuzeigen, wie ein unzureichendes Sauerstoffangebot erkannt werden kann, und die aktuelle Studienlage bzw. die Leitlinien zu Sauerstoffzielwerten zu beleuchten. Zwar hat die Pandemie durch die Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) die Aufmerksamkeit für Pathophysiologie und Therapieoptionen bei Oxygenierungsstörungen rezent in den Fokus gerückt, allerdings haben sich aus dieser Pandemie kaum neue Erkenntnisse hinsichtlich der Sauerstoffzielwerte ergeben. Somit bleiben die bisher empfohlenen Sauerstoffzielwerte unverändert bestehen.

Schlüsselwörter

Sauerstoffverbrauch · Hypoxie · Laktat · Sauerstoffsättigung · Physiologie

Hintergrund

Müssen Organsysteme in der Intensivmedizin unterstützt oder ersetzt werden, stellt sich immer die Frage nach Zielwerten, die durch die Therapie erreicht werden sollen. Wie bei der Therapie anderer Organsysteme kommt es auch bei der Organunterstützungstherapie bzw. beim Organersatz der Lunge mit zunehmender Invasivität der Maßnahmen zu relevanten Nebenwirkungen, sodass die (Über-)Therapie die Prognose möglicherweise per se verschlechtert. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Frage nach dem optima-

len bzw. ausreichenden Sauerstoffgehalt im Blut von essenzieller Bedeutung. Eine Definition der in der Sauerstoffversorgung relevanten Begriffe gibt **Tab. 1**.

Physiologische Grundlagen

Menschliche Zellen sind zur Aufrechterhaltung der zellulären Integrität und der zelltypeseigenen Funktionen von Sauerstoff zur Energiegewinnung abhängig. Eine Unterversorgung mit Sauerstoff führt zunächst zur anaeroben Energiegewinnung, die weitaus ineffizienter ist als die aerobe Energiegewinnung. Im weiteren



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Definition der relevanten Begriffe in der Sauerstoffversorgung	
Begriff	Definition
S _p O ₂	Perkutan photometrisch gemessene Sauerstoffsättigung des funktionellen Hämoglobins
S _a O ₂	Die durch ein Blutgasanalysegerät bestimmte Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut
p _a O ₂	Partialdruck von physikalisch gelöstem Sauerstoff im arteriellen Blut
Hypoxämie	Sauerstoffsättigung des Hämoglobins liegt unter dem Normalbereich (S _a O ₂ normal > 94%)
Hypoxie	Unzureichende Versorgung mit Sauerstoff im Verhältnis zum Sauerstoffbedarf
Hyperoxämie	p _a O ₂ über dem Normwert (Normwert p _a O ₂ bei Raumluft: p _a O ₂ = 102 - 0,33 × Alter)

Verlauf führt der Sauerstoffmangel zu einer unzureichenden Energieversorgung der Zellen mit schlussendlich Zellschäden oder Zelltod. Die Determinanten der Sauerstoffversorgung sind der Sauerstoffgehalt des Bluts (C_aO₂) und die Menge an Blut, die zu den Geweben gepumpt wird, der Cardiac Output (CO). Somit ergibt sich für das Sauerstoffangebot (DO₂) die nachfolgende Formel, wobei S_aO₂ die Sauerstoffsättigung des Bluts und p_aO₂ den Anteil physikalisch gelösten Sauerstoffs im Blut bezeichnet:

$$DO_2 = C_aO_2 \times CO$$

Der Sauerstoffgehalt des Bluts (C_aO₂) wird folgendermaßen errechnet (Hb = Hämoglobingehalt):

$$C_aO_2 = Hb \times S_aO_2 \times 1,34 + (P_aO_2 \times 0,003)$$

Damit ergibt sich folgende Formel für das Sauerstoffangebot (DO₂):

$$DO_2 = CO \times Hb \times S_aO_2 \times 1,34 + (P_aO_2 \times 0,003)$$

Somit lassen sich 4 beeinflussbare Variablen im Sauerstoffangebot identifizieren: Es ergibt sich 1. der Cardiac Output aus Schlagvolumen und Frequenz, beides Variablen, die physiologisch, durch Pathologien oder durch Medikamente in die eine oder andere Richtung beeinflusst werden können. Es besteht hier ein erster, auch therapeutisch beeinflussbarer Faktor, um das Sauerstoffangebot zu verändern.

Die 2. beeinflussbare Variable ist der Hämoglobingehalt des Bluts. Änderungen des Hämoglobingehalts können hier das

DO₂ in die eine oder andere Richtung verändern.

Als 3. geht die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in die Gleichung ein. Hier gilt ebenfalls eine direkte Beziehung zum Sauerstoffangebot. Auch diese Variable kann durch medizinische Intervention beeinflusst werden und ist eine wichtige Zielvariable bei der Sauerstofftherapie.

Diese bisherigen Variablen gehen alle als Multiplikatoren in die Gleichung ein, dies gilt jedoch nicht für die 4. Variable, den physikalisch gelösten Sauerstoff im Blut (p_aO₂), der nach Multiplikation mit dem Faktor 0,003 nur zum vorherigen Produkt addiert wird. Somit wird klar, dass die Relevanz des physikalisch gelösten Sauerstoffs am Anteil des Sauerstoffangebots minimal ist.

» Die Relevanz des physikalisch gelösten Sauerstoffs am Anteil des Sauerstoffangebots ist minimal

Auch der p_aO₂ lässt sich natürlich durch Interventionen wie Sauerstoffgabe oder Anpassung der Beatmungseinstellung verändern und korreliert im Rahmen der sigmoiden Sauerstoffbindungskurve eng mit der Sauerstoffsättigung. Ein p_aO₂ von 60 mm Hg entspricht etwa einer S_aO₂ von 90%, ein p_aO₂ von 25 mm Hg etwa einer S_aO₂ von 50%. Diese Korrelation ist aber abhängig von Temperatur, 2,3-Bisphosphoglycerat-Gehalt, pH-Wert und CO₂-Gehalt des Bluts [1, 2]. Dadurch können bei gleichem p_aO₂ unterschiedliche S_aO₂-Werte zustande kommen (■ Abb. 1). Der Effekt der Stärke der Sauerstoffbindung an das Hämoglobin und damit auch die Abgabefähigkeit von O₂ bei Verschiebungen der Sauerstoffbindungskurve nach links

(O₂ stärker an Hb gebunden) oder nach rechts (O₂ schwächer an Hb gebunden) ist in den Empfehlungen von Sauerstoffzielparametern nicht berücksichtigt und hat auch in der Formel des DO₂ keinen Einfluss.

Als Zielvariable der Sauerstofftherapie ist der p_aO₂ weniger sinnvoll, da er kaum einen Einfluss auf das DO₂ hat und zudem nicht wie die S_pO₂ in nahezu Echtzeit gemessen werden kann. Allerdings erlaubt die Messung des p_aO₂ in gleichzeitiger Kenntnis des zugeführten Sauerstoffs die Abschätzung der Oxygenierungsleistung der Lunge. Hierzu existiert etwa den Horowitz-Index (HI), der den p_aO₂ ins Verhältnis zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO₂) setzt: HI = p_aO₂ / F_iO₂ (0,21–1). Somit ist der p_aO₂ besser zur Beurteilung der Oxygenierungsleistung der Lunge als zur Therapiesteuerung geeignet.

» Der p_aO₂ ist ein Monitoringparameter für die Oxygenierungsleistung der Lunge

Im klinischen Alltag ist immer wieder die Frage relevant, ob eine Modifikation der Beatmungseinstellungen aufgrund eines niedrigen p_aO₂ erfolgen sollte, um ein bestimmtes p_aO₂-Ziel zu erreichen. Unter der Annahme, dass eine Ziel-S_aO₂ von 90% festgelegt wurde, der gemessene p_aO₂ bei einer F_iO₂ von 50% bei 65 mm Hg liegt und die S_aO₂ mit 93% gemessen wird, liegt also die S_aO₂ als wesentliche Determinante der DO₂ im Zielbereich. Der p_aO₂ gibt zwar Auskunft über die in diesem Fall wohl schlechte Oxygenierungsleistung der Lunge, muss aber aufgrund des minimalen Einflusses auf die DO₂ bei gleichzeitig im Zielbereich liegender S_aO₂ nicht etwa durch die Erhöhung der F_iO₂ gesteigert werden. Damit ist der p_aO₂ also ein Monitoringparameter für die Oxygenierungsleistung der Lunge und S_aO₂ bzw. S_pO₂ sind Monitoringparameter in der Therapiesteuerung der Sauerstofftherapie.

Physiologische Kompensationsmechanismen bei fallendem Sauerstoffangebot

Kommt es im Oxygenierungssystem des Körpers zu Problemen und fällt damit das DO₂ ab, gibt es akute Kompensationsme-

Hier steht eine Anzeige.



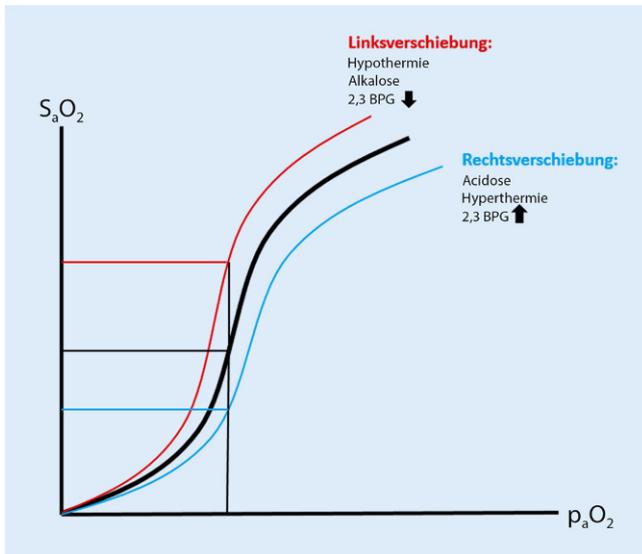


Abb. 1 ▲ Effekt der Stärke der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut (S_aO_2) bei Verschiebungen der Sauerstoffbindungskurve (übertriebene Darstellung zur Anschaulichkeit). Je nach Verschiebungsrichtung der Sauerstoffbindungskurve bei gleichem Partialdruck von physikalisch gelöstem Sauerstoff im arteriellen Blut (p_aO_2) resultieren unterschiedliche S_aO_2 -Werte. 2,3-BPG 2,3-Bisphosphoglycerat

chanismen, um die Sauerstoffversorgung der Zellen aufrechtzuerhalten. Anders ausgedrückt bleibt die Sauerstoffaufnahme (VO_2) des Körpers bzw. der Organe auch bei sinkendem Sauerstoffangebot (DO_2) über einen relativ weiten Bereich konstant, bevor bei weiter fallendem DO_2 auch die VO_2 und damit die Sauerstoffversorgung der Zellen abfällt und die VO_2 abhängig vom DO_2 wird.

» Bei gesunden Individuen besteht über weite Strecken keine Abhängigkeit der VO_2 von der DO_2

Dies trifft zunächst auf gesunde Individuen zu, bei denen die Kompensationsmechanismen physiologisch funktionieren. Hierzu führten Shibutani et al. [3] an narkotisierten gesunden Probanden eine Untersuchung durch. Es wurde gezeigt, dass es erst bei einem $DO_2 < 330 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ zu einem Abfall der VO_2 kommt und es über dieser Grenze bei einer weitgehend konstanten VO_2 trotz fallender DO_2 bleibt. Anders ausgedrückt besteht bei gesunden Individuen über weite Strecken keine Abhängigkeit der VO_2 von der DO_2 , da der Körper in diesem Bereich über Kompensationsmechanismen verfügt, die verhindern, dass es bei abnehmendem Sauerstoffangebot zu einer Organhypoxie kommt.

Ein akuter Kompensationsmechanismus besteht hier in einer Steigerung der Sauerstoffextraktionsrate. Diese Sauerstoffextraktionsrate liegt physiologischer Weise und in Ruhe bei etwa 15–30 %, d. h.: Vom arteriellen Sauerstoffgehalt „extrahieren“ die Körperzellen in Summe etwa 20–30 % des enthaltenen Sauerstoffs. Hier haben die verschiedenen Organe unterschiedliche Extraktionsraten: das Herz etwa 60 %, die Leber etwa 50 % und die Nieren etwa 15 %. In Summe aller Organsysteme ergeben sich 15–30 %. Kommt es nun zu einem Abfall des DO_2 durch Verminderung einer oder mehrerer der Determinanten des DO_2 oder steigt die VO_2 überproportional zum DO_2 an (wie z. B. bei körperlicher Belastung), steigt auch die Sauerstoffextraktionsrate an. Diese kann Werte bis zu 70 % bei maximaler körperlicher Belastung annehmen. Zur Berechnung der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) werden eine arterielle und eine gemischt-venöse Blutprobe benötigt. Die gemischt-venöse Probe enthält auch das desoxygenierte Blut des Herzens. Alternativ zur gemischt-venösen Probe kann auch Blut aus einem zentralen Venenkatheter (ZVK), idealerweise mit Lage der ZVK-Spitze im rechten Vorhof, verwendet werden. Der Messfehler ist hierbei tolerabel.

Die Berechnung lautet dann:

$$O_2ER \text{ in } \% = \left[\frac{(S_aO_2 - S_vO_2)}{S_aO_2} \right] \times 100$$

Hierbei gibt S_vO_2 die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung an.

Ein weiterer Kompensationsmechanismus bei sinkendem DO_2 ist die Steigerung des Herzzeitvolumens, sofern das kardiovaskuläre System dazu in der Lage ist. Exemplarisch wäre auch hier wieder die körperliche Anstrengung zu sehen, bei es neben der bereits beschriebenen Steigerung der Sauerstoffextraktionsrate auch zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens kommt, um dem erhöhten Sauerstoffbedarf der Muskulatur und damit der steigenden Sauerstoffaufnahme VO_2 gerecht zu werden. Zusätzlich spielen sich Kompensationsmechanismen auf mikrovaskulärer Ebene ab. Es kommt hier zu einer Steigerung des mikrovaskulären Blutflusses und damit zu einer Steigerung des regionalen Sauerstoffangebots [4].

» Die Steigerung des Herzzeitvolumens ist ein Kompensationsmechanismus bei sinkendem DO_2

Die bei abfallendem Sauerstoffpartialdruck, etwa in großer Höhe, oder bei Hypoxämie auftretende Hyperventilation führt neben einer Linkerschiebung der Sauerstoffbindungskurve durch die respiratorische Alkalose dazu, dass der alveoläre CO_2 -Partialdruck abfällt. Nachdem die Summe der Partialdrücke aller Gase in den Alveolen konstant ist, wie durch die Alveolargasgleichung definiert ($p_aO_2 = F_iO_2 \times (p_{atm} - p_{H_2O}) - p_aCO_2/RQ$; RQ = respiratorischer Quotient), nimmt durch die Hyperventilation der alveoläre CO_2 -Partialdruck ab und der alveoläre Sauerstoffpartialdruck steigt an, was zu einer Steigerung des p_aO_2 führen kann.

Zu bedenken gilt, dass alle diese akuten Kompensationsmechanismen bei kranken oder kritisch kranken Patienten nur eingeschränkt oder gar nicht funktionieren und somit die Toleranz für ein fallendes DO_2 geringer sein kann.

Marker einer Hypoxämie

Zwar können bei Einzelorgansystemen, wie Herz, Leber oder Nieren, durch Anstieg von organspezifischen Laborwerten Dysfunktionen erkannt werden, diese müssen aber nicht primär durch ein zu geringes Sauerstoffangebot verursacht werden. Hier bieten sich andere globalere Messwerte an, die zwar auch nicht ideal sind, um einen globalen Sauerstoffmangel beim Intensivpatienten zu erkennen, die aber im Gesamtbild der Beurteilung, ob ein ausreichendes Sauerstoffangebot vorliegt, wichtige Bausteine sein können.

Laktat

Historisch wurde Laktat immer mit anaerobem Stoffwechsel gleichgesetzt, was es per se zu einem idealen Marker für eine Sauerstoffunterversorgung des Körpers machen würde. Laktat kann aber auch auf andere Weise unter aeroben Bedingungen gebildet werden.

Zu einem Laktatanstieg kann es allerdings auch unter verschiedenen anderen, auch aeroben, Bedingungen kommen. Diese sog. Typ-B-Laktatämie kommt etwa bei gesteigertem Pyruvatanstieg durch vermehrte Glykolyse, durch etwa endotoxinvermittelte Mitochondriendysfunktion oder eine durch Thiaminmangel bedingte Dysfunktion der Pyruvatdehydrogenase, die für die Aufnahme von Pyruvat in die Mitochondrien notwendig ist, vor.

» Medikamente, Toxine oder hämatologische Erkrankungen können zur Laktatämie führen

Auch die endogen katecholaminbedingte Glykolyse und die Aktivierung der Na-K-ATPase bei Sepsis führen unter aeroben Bedingungen zu einem Laktatanstieg. Gleichzeitig kann es bei entsprechenden Organdysfunktionen zu einer verminderten hepatischen oder renalen Laktatclearance kommen. Auch Medikamente, Toxine oder hämatologische Erkrankungen können zur Laktatämie unter aeroben Bedingungen führen [5].

Nachdem auch eine verminderte Mikrozirkulation zu einer regionalen Hypoxie führen kann, sollte bei Verwendung von Laktat als Marker für eine DO_2 -abhängige

VO_2 – also eine globale Hypoxie – zunächst versucht werden, die Mikrozirkulation zu verbessern. Im Wissen um den Ursprung und die Differenzialdiagnosen einer Laktatämie kann Laktat ein wertvoller Marker sein, um ein kritisches Sauerstoffangebot zu erkennen.

Sauerstoffextraktionsrate

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung, ob ein kritisches DO_2 vorliegt, ist die bereits erwähnte Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER). Analog trifft dies auf die zentralvenöse Sättigung (S_cVO_2) zu, die ebenfalls ein Surrogatparameter zur Beurteilung der Balance zwischen DO_2 und VO_2 ist. Somit ist bei einer $\text{O}_2\text{ER} < 30\%$ bzw. einer $\text{S}_c\text{VO}_2 > 65\%$ von einem nichtkritischen DO_2 auszugehen.

Allerdings gibt es auch hier Fehlerquellen, die beachtet werden müssen. Die Erkenntnis, dass es Patienten, insbesondere mit Sepsis, gibt, bei denen eine normale oder hochnormale zentralvenöse Sättigung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [6], hat gezeigt, dass die Sauerstoffaufnahme aus dem Blut in die Zellen aufgrund von Zellmembranödem, anderweitig verlängerter Diffusionsstrecke, Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion oder globalen bzw. regionalen Mikrozirkulationsstörungen gestört sein kann und die globale Sauerstoffextraktion trotz Gewebhypoxie nicht steigt. Somit ist die O_2ER bzw. S_cVO_2 insbesondere bei Patienten mit schwerer Sepsis kritisch zu sehen, kann aber bei isoliertem respiratorischem Versagen bzw. im kurzfristigen Verlauf durchaus zur Abschätzung eines grenzwertigen oder kritischen DO_2 herangezogen werden.

Hypoxietoleranz

Bahr et al. [7] zeigten, dass Patienten, die aufgrund eines akuten Lungenversagens (ARDS) eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigten und während der ECMO eine im Mittel niedrige S_pO_2 (89%) hatten, Jahre später im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die unter ECMO normale S_pO_2 -Werte erreichten (97%), kein neurokognitives Defizit aufwiesen. Die Laktatwerte waren bei diesen hypoxämischen Patienten normal und die Präoxygensättigung, also die Sättigung

des venösen Bluts nach der Sauerstoffextraktion durch den Körper (entsprechend der S_cVO_2), betrug im Mittel 75%.

» Eine längerfristige Hypoxämie unter ECMO führte nicht zu neurokognitiven Schäden

In einer Vorgängerstudie zeigten Holzgraefe et al. bei 7 ECMO-Patienten mit noch geringeren S_pO_2 -Werten (80%) ebenfalls, dass eine längerfristige Hypoxämie (ECMO-Dauer bis zu 349 Tage) nicht zu neurokognitiven Schäden führte. Auch diese Patientengruppe hatte normale Laktatwerte (Mittelwert 1,4 mmol/l) und eine normale zentralvenöse Sättigung (Mittelwert 74,4%).

Grocott et al. führten im Jahr 2009 Blutgasanalysen bei Höhenbergsteigern am Mount Everest in einer Höhe von 8400 m durch. Der mittlere p_aO_2 betrug 24,6 mm Hg und die mittlere S_aO_2 betrug 54%. Die mittlere Laktatkonzentration war mit 2,2 mmol/l nur leicht erhöht. Auch im Mount-Everest-Basislager auf 5300 m Höhe, wo sich die Bergsteiger teilweise wochenlang aufhalten, beträgt die mittlere S_pO_2 nur 80%. Natürlich waren diese Bergsteiger durch längere Akklimatisierungszeit im Basislager adaptiert, so betrug etwa der mittlere Hb-Wert bei den Probanden in der Grocott-Studie 19,3 mg/dl. Somit gibt es Hinweise für eine beträchtliche Hypoxämietoleranz des menschlichen Körpers.

Happy oder Silent Hypoxämie

In der Pandemie der Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) hat sich der Begriff der Happy/Silent Hypoxämie geprägt. Darunter versteht man Patienten, die trotz einer niedrigen Sauerstoffsättigung kaum das Symptom Dyspnoe aufweisen. Zwar tritt dieses Phänomen bei COVID-19 gehäuft auf, jedoch gibt und gab es solche Patienten auch schon vor dem Auftreten von COVID-19. Eine Erklärung dafür liefert die zugrunde liegende Pathophysiologie.

Dyspnoe ist ein Symptom und speziell hier ist es wichtig, zwischen Symptomen (= subjektive Wahrnehmungen) und Zeichen (= objektiv messbare Parameter) zu unterscheiden. Bei Dyspnoe muss auch die

Tachypnoe (= schnelle Atemfrequenz) von der Hyperpnoe (= tiefere Atemzüge) unterschieden werden.

» Dyspnoe wird durch erhöhte Atemarbeit hervorgerufen

Um das Symptom Dyspnoe hervorzurufen, sind im Wesentlichen folgende pathophysiologischen Veränderungen ursächlich: Zunächst wird Dyspnoe durch erhöhte Atemarbeit hervorgerufen. Hierfür sind unter anderem die Aktivierung von Mechanorezeptoren in Lunge und Thoraxwand und die Aktivierung bzw. Erschöpfung der Atemmuskulatur verantwortlich. Der primäre Trigger, der zu einer Steigerung des Atemantriebs (ist noch keine Dyspnoe) führt, ist eine Erhöhung des $p_a\text{CO}_2$ (Hyperkapnie), die über PH-Wertveränderungen an den zentralen und peripheren Chemorezeptoren den Atemantrieb und damit die Ventilation erhöht. Pulmonale Gründe für eine Hyperkapnie können ein vergrößerter Totraum, auch auf alveolarer Ebene, eine verminderte Lungencompliance oder ein erhöhter Atemwiderstand, wie z. B. bei Bronchokonstriktion, sein.

» Eine isolierte Hypoxämie bei nichterschöpfter Atemmuskulatur führt nicht zum Symptom Dyspnoe

Eine isolierte Hypoxämie führt kaum zum Symptom Dyspnoe, solange die Atemmuskulatur durch Hyperventilation nicht erschöpft ist. Somit können sich Pathologien, die bei normaler Lungencompliance, normalem Totraum und normalem Atemwiderstand ohne anderweitig bestehender Hyperkapnie zu einer Hypoxämie führen, ohne wesentliche Dyspnoe präsentieren, solange die Atemarbeit nicht erhöht ist. Bei COVID-19-Patienten scheint es durch vaskuläre Veränderungen zu einem ausgeprägten pulmonalen Shunt zu kommen. Dieser Shunt führt bei noch ausreichender Decarboxylierungsleistung aufgrund der normalen Lungencompliance und der normalen Atemwiderstände zwar zu einer Hypoxämie, jedoch nicht zwangsläufig zu Dyspnoe, solange die Atemmuskulatur die notwendige Leistung erbringen kann. Zusätzlich werden direkte Einflüsse des Virus auf die Empfäng-

lichkeit der Chemorezeptoren diskutiert [8].

Die Shuntphysiologie der Happy Hypoxämie bei COVID-19 kann aber auch bei Patienten mit anderer Pathologie zutreffen. Das einfachste Beispiel hier wäre ein Patient mit intrakardialem Rechts-Links-Shunt, der ebenfalls eine Hypoxämie, jedoch keine erhöhte Atemarbeit und damit keine Dyspnoe aufweisen muss. Auch ein intrapulmonaler Shunt, etwa durch eine Atelektase, kann bei erhaltender Lungencompliance und normalen Atemwegswiderständen zu einer Hypoxämie ohne Dyspnoe führen.

Leitlinien und Studien

Welche Sauerstoffwerte sollen nun in Betracht des bisher diskutierten Inhalte angestrebt werden? Die aktuellen Leitlinien geben relativ ähnliche Zielwerte an. Die Empfehlung des *ARDSnet* für Patienten mit einem ARDS nennen einen $p_a\text{O}_2$ von 55–80 mmHg bzw. eine SpO_2 von 88–95% [9]. Die *Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU* empfehlen eine Sauerstofftherapie bei einer $\text{SpO}_2 < 90\%$ [10]. Die deutsche S3-Leitlinie *Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19* empfiehlt eine SpO_2 von $> 92\%$ (bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung [COPD] $> 88\%$; [11]). Die deutsche S3-Leitlinie *Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen* empfiehlt eine Ziel- SpO_2 von 92–96%. Bei Patienten mit vorbestehender COPD oder einem anderweitigen Hyperkapnierisiko wird eine Ziel- SpO_2 von 88–92% angegeben [12].

» Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt eine Ziel- SpO_2 von 92–96%

Die Evidenz dieser Empfehlungen leitet sich aus wenigen Studien mit relativ geringen Patientenzahlen gemischter Kollektive auf der Intensivstation (ICU) ab, die hauptsächlich SpO_2 -Werte im Bereich von 90% mit Werten über 96% verglichen. Die primäre Intention vieler dieser Studien war zu klären, ob höhere Sauerstoffwerte schäd-

lich sind und nicht wie tief tolerable SpO_2 -Werte liegen.

Die rezenteste und auch größte dieser Studien war der HOTICU Trial, bei dem multizentrisch an 2928 Patienten eines gemischten Patientenkollektivs auf der ICU untersucht wurde, ob ein liberales Sauerstoffziel mit einem $p_a\text{O}_2$ von 60 mmHg vs. ein konservatives Sauerstoffziel mit einem $p_a\text{O}_2$ von 90 mmHg einen Unterschied in der Mortalität verursacht. Es konnte hier kein Unterschied in der 90-Tage-Mortalität gezeigt werden. Auch bei den sekundären Endpunkten, wie Schlaganfall, Myokardinfarkt oder intestinale Ischämie, gab es keinen Unterschied. Im Endeffekt lag der mittlere $p_a\text{O}_2$ -Wert in der liberalen Gruppe bei 70,8 mmHg und die SpO_2 bei 93%; in der konservativen Gruppe lag der $p_a\text{O}_2$ bei 93,9 mmHg, die SpO_2 bei 96%.

» Keine der Studien untersuchte Sauerstoffsättigungen $< 88\%$

In der LOCO₂-Studie [13] wurde eine $\text{SpO}_2 > 96\%$ mit einer SpO_2 88–92% verglichen. Diese Studie wurde aus Sicherheitsbedenken nach 201 Patienten abgebrochen, da es in der Gruppe mit dem niedrigeren Sättigungsziel mehr Todesfälle und 5 Mesenterialischämien gab. Weitere Studien mit ähnlichem Design, aber ohne signifikant schlechteres Outcome für eine konservativere Sauerstoffsättigungszielsetzung waren ICU-ROX [14] oder OXYGEN-ICU [15]. Keine dieser Studien hatte jedoch das Ziel, Sauerstoffsättigungen $< 88\%$ zu untersuchen.

Diese Studien liefern also keine wirkliche Antwort auf die Frage, ob ein deutlich niedrigeres Oxygenierungsziel bzw. die Toleranz deutlich niedrigerer Oxygenierungswerte tatsächlich mit einer höheren Mortalität einhergehen.

Eine Ausnahme zu den bereits angeführten Empfehlungen stellt die Leitlinie der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) für die ECMO-Therapie [16] dar. Dort wird bei einer venovenösen ECMO eine $\text{S}_a\text{O}_2 > 80\%$ und eine venöse-arterielle Sättigungsdifferenz (entsprechend der Sauerstoffextraktionsrate) von 20–30% empfohlen.

Hinsichtlich der Frage, ob der inzwischen häufig angewandte Weg, COVID-19-Patienten eher später zu intubieren und

Hier steht eine Anzeige.



gegebenenfalls eine gewisse Hypoxämie zu tolerieren, sicher ist, zeigten Papoutsis et al. in einer rezenten Metaanalyse [17] mit fast 9000 Patienten, dass eine spätere Intubation nicht mit einem schlechteren Outcome einhergeht. Somit scheint bei diesen Patienten möglicherweise eine gewisse Toleranz von Hypoxämie gerechtfertigt zu sein, sofern die Surrogatparameter der Gewebeatmung – wie bereits beschrieben – sowie die Atemarbeit und damit die Dyspnoesyndromatik innerhalb tolerabler Grenzen liegen. Allerdings werden auch hier keine eindeutigen Sauerstoffgrenzwerte herausgearbeitet bzw. bleibt unklar, ob und wie lange bei den später intubierten Patienten eine Hypoxämie bestand.

Hyperoxämie

Neben den negativen Effekten einer Hypoxämie ist inzwischen aber auch eindeutig bewiesen, dass eine Hyperoxämie in verschiedenen Situationen negative Auswirkungen hat. In einer Metaanalyse mit 25 Studien und über 16.000 Intensivpatienten legten Chu et al. dar, dass für verschiedene Erkrankungen, wie Sepsis, Apoplex, Trauma, Myokardinfarkt, Kreislaufstillstand oder Notfallchirurgie, eine liberale Sauerstofftherapie mit S_pO_2 -Werten $>96\%$ mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet ist. Somit sollte nicht nur die Vermeidung einer Hypoxämie, sondern ebenso die Vermeidung einer Hyperoxämie im klinischen Alltag angestrebt werden [18, 19].

Fazit für die Praxis

- Bei nichtrelevant chronisch-pulmonal vorerkrankten Patienten ist eine Sauerstofftherapie zur Anhebung der Sauerstoffsättigung auf Werte von 88–96% durchzuführen, eine Hyperoxämie jedoch zu vermeiden.
- Muss eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) durchgeführt werden, kann eine niedrigere Sauerstoffsättigung von bis zu 80% toleriert werden.
- Ist eine ECMO keine Therapieoption, gilt es abzuschätzen, ob eine Steigerung der Therapieinvasivität zugunsten der Ziel-sauerstoffsättigung (Ziel- SpO_2) gerechtfertigt ist. Abseits von Grenz- oder Extremsituationen besteht aktuell jedoch keine Evidenz für den Nutzen oder die Un-

gefährlichkeit eine permissive Hypoxämie mit SpO_2 -Werten <88 – 92% .

- Bei Patienten mit Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19), die eine Hypoxämie klinisch relativ gut tolerieren, kann mit einer Intubation zunächst gewartet werden. Aufgrund fehlender Studien zum Zusammenhang von Hypoxämiegrad und Organschäden muss die Entscheidung zur Intubation letztendlich aufgrund klinischer Parameter ohne wirkliche Evidenz getroffen werden.

Korrespondenzadresse



Dr. Daniel Dankl

Universitätsklinik für Anästhesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin, Uniklinikum Salzburg
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Deutschland
d.dankl@salk.at

Funding. Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Dankl gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für

die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Vincent JL, De Backer D (2004) Oxygen transport—the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med* 30:1990–1996. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2384-4>
2. Siegel MD (2020) Uptodate.com: acute respiratory distress syndrome: supportive care and oxygenation in adults. *Crit Care* 24(1):697–616. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03405-4>
3. Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzarri DV (1983) Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Critical Care Medicine* 11(8):640–643. <https://doi.org/10.1097/00003246-198308000-00010>. PMID: 6409505
4. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E et al (2021) Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03540-6>
5. De Backer D (2003) Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 29:699–702. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1746-7>
6. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al (2012) Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med* 19(3):252–258. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2012.01292.x>
7. Bahr V von, Kalzén H, Hultman J, Frenckner B, Andersson C, Mosskin M, Eksborg S, Holzgraefe B (2018) Long-Term Cognitive Outcome and Brain Imaging in Adults After Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 46(5):e351–e358. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002992>. PMID: 29384779
8. http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf. Zugegriffen: 01.2022
9. <https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19/SSC-COVID19GuidelinesRecTable-FirstUpdate.pdf>. Zugegriffen: 01.2022
10. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Version Oktober 2021
11. S3 Leitlinie: Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
12. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (2017) General guidelines for all ECLS cases
13. Mackle D et al (2020) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382(11):98998
14. Giradis M et al (2016) Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(15):1583–1589
15. Thijsen M et al (2020) Facing SpO_2 and SaO_2 discrepancies in ICU patients: is the perfusion index helpful?. *J Clin Monit Comput* 34:693–698

16. Martin J, Mazer-Amirshahi M, Pourmand A (2020) The Impact of Hyperoxia in the Critically Ill Patient: A Review of the Literature. *Respiratory Care* 65(8):1202–1210. <https://doi.org/10.4187/respcare.07310>
17. Chu Derek K et al (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30479-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30479-3)
18. Trembl B (2018) Cutaneous Microvascular Blood Flow and Reactivity in Hypoxia. *Frontiers in Physiology*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00160>
19. Barrot et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999–1008

Weiterführende Literatur

20. Trentino et al (2020) *BMC Med* 18:154. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01614-w>
21. Michael PW (2009) Grocott Arterial Blood Gases and Oxygen Content in Climbers on Mount Everest. *N Engl J Med* 360:140–149
22. Holzgraefe B, Andersson C, Kalzén H, Bahr V von, Mosskin M, Larsson EM, Palmér K, Frenckner B, Larsson A (2017) Does permissive hypoxaemia during extracorporeal membrane oxygenation cause long-term neurological impairment?: A study in patients with H1N1-induced severe respiratory failure. *Eur J Anaesthesiol* 34(2):98–103. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000544>. PMID: 28030441
23. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E et al (2020) The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
24. Hunsicker O, Materne L, Bünger V et al (2020) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in ARDS patients with and without ECMO. *Crit Care* 24(1):697. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03405-4>

Optimal oxygen administration—new evidence from treating COVID-19?

Oxygen is essential for energy production and thus for the survival of human cells. If oxygen delivery is disrupted due to illness, injury or changes in environmental factors, the human body is to a certain extent able to activate compensatory mechanisms to ensure adequate delivery of oxygen for the function and integrity of the cells and organ systems. If these compensatory mechanisms are exhausted or overloaded, there is a risk of functional failure of cells and organ systems. In clinical practice, it is often difficult to decide whether the body's own compensation mechanisms are still sufficient or whether more invasive therapy options and their side effects should be used to prevent organ damage. The aim of this review is to reiterate the basic physiological mechanisms of oxygen delivery to cells, to show how insufficient oxygen can be detected, and to highlight the current state of studies and guidelines on target oxygen levels. Although the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has brought recent attention to the pathophysiology and therapeutic strategies of oxygenation disorders, little new knowledge regarding oxygen targets has emerged from this pandemic. Thus, the previously recommended oxygen target values remain unchanged.

Keywords

Oxygen consumption · Hypoxia · Lactates · Oxygen saturation · Physiology