Michael R. Pinsky MD

Oxygen consumption-delivery relationships

An adequate influx of oxygen to the tissues and clearance of carbon dioxide is central to maintaining the vitality of tissues and meeting metabolic demands. In this review, we will address the fundamental issues relating to oxygen flux and its control. To understand the experimental and clinical data on the processes that interact to maintain this metabolic balance, how these processes are altered in disease states, and the impact of specific therapies, some definitions need to be established. These definitions must be understood to distinguish between the claims and probable effects described in the literature.

The flux of oxygen (O_2) from the heart through the arterial circuit can easily be measured and is referred to as oxygen transport (TO_2). It can be calculated as the product of arterial O_2 content (CaO_2) and cardiac output. The fraction of TO_2 that is delivered to the capillaries and is available for oxygen uptake by the tissues is referred to as oxygen delivery (DO_2). The DO_2 is always less than TO_2 and can be much less in some cases. An example of the distinction between TO_2 and DO_2 is a patient on chronic haemodialysis with an arterio-venous fistula in their arm. The blood flow through this shunt would not be delivered to the tissues and thus would not be part of DO_2 but it would be transported through the arteries and constitute TO_2 . Thus, TO_2 would exceed DO_2 in this patient by at least the amount of flow going through the arterio-venous fistula. Shunts need not be either large or anatomical to be included in this difference. They can reflect maldistribution of blood flow. In this scenario, some vascular beds receive excessive blood flow compared with others such that local blood flow among vascular beds is disproportionate to their metabolic needs. Examples of "physiological" shunts include normal renal blood flow and the cutaneous hyperaemic response in thermal regulation.

The quantity of O_2 which is utilized by the tissues is referred to as oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and can be measured either as O_2 uptake through the mouth or as the product of cardiac output and the difference in CaO_2 and mixed venous O_2 content ($C\bar{v}O_2$). Oxygen is used by the body for a variety of metabolic purposes. Oxidative phosphorylation occurs on the inner membrane of mitochondria and accounts for most of the $\dot{V}O_2$. That fraction of $\dot{V}O_2$ that is used for oxidative phosphorylation is also associated with CO_2 production ($\dot{V}CO_2$) and thus defines the respiratory exchange ratio ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$). Non-

oxidative phosphorylation $\dot{V}O_2$ occurs, however, and can account for a significant percentage of the total $\dot{V}O_2$. In practice, TO_2 and DO_2 are often used interchangeably, although they can be quite different. Furthermore, $\dot{V}O_2$ is usually equated with total oxidative phosphorylation, although this assumption is probably less tenuous than the TO_2 - DO_2 equality.

Metabolic load varies continuously. Clearly, tissue metabolic demand is the independent variable of life. Variation in metabolic load may reflect changes in internal organ function, such as digestion, cerebration, renal filtration, or thermal-induced changes in metabolic rate. Exercising skeletal muscles increases metabolic demand and causes the greatest increases in $\dot{V}O_2$. As the metabolic demand of tissues increases, the local capillary blood flow also increases such that cardiac output and $\dot{V}O_2$ co-vary over a wide range of values under normal conditions, just as $\dot{V}CO_2$ and minute ventilation co-vary. Because DO_2 changes usually follow changes in $\dot{V}O_2$, and not vice versa, it is reasonable to assume that given unrestricted behaviour of an organism and passive observation of both $\dot{V}O_2$ and DO_2 , that over time DO_2 and $\dot{V}O_2$ would co-vary over a wide range of values. Thus, in studies on the relationships between $\dot{V}O_2$ and DO_2 either $\dot{V}O_2$ or DO_2 should be fixed or in some way defined, while the other is manipulated to prevent ambiguous data. Furthermore, because DO_2 may not equal TO_2 , methods of quantifying this discrepancy need to be considered.

The oxygen supply-consumption relationship

Although $\dot{V}O_2$ is usually the independent variable in the relationship between $\dot{V}O_2$ and DO_2 , experimentally, at least, it is easier to vary DO_2 and keep $\dot{V}O_2$ constant. For example, patients can be studied while sedated and paralyzed during mechanical ventilatory support as positive end-expiratory pressure (PEEP) is varied, which by altering venous return directly changes both cardiac output and TO_2 .^{1,2} In the laboratory, sedated and paralyzed animals can have DO_2 varied in a variety of ways as basal conditions are changed to reflect differing degrees of sympathetic tone and intravascular inflammation.³ A consistent relationship between changes in DO_2 and changes in $\dot{V}O_2$ has been seen in many studies. This re-

From the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh.

lationship appears to be operative in a qualitative sense in the whole body, as well as in most specific vascular beds. This relationship is referred to as the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship.

Under normal resting conditions, DO_2 can be increased or decreased without inducing serious changes in $\dot{V}O_2$. This underscores the relative O_2 extraction reserve of the body, and is referred to as the "supply-independent" portion of the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship. The $\dot{V}O_2$ may actually increase slightly as DO_2 increases if renal metabolic rate and myocardial oxygen requirements also increase owing to the obligatory increase in cardiac work and filtered solute load on the kidney.⁴ Furthermore, $\dot{V}O_2$ may increase as DO_2 decreases if the decrease in DO_2 induces a stress response with its associated catecholamine-induced increased metabolic rate. The $\dot{V}O_2$ response is essentially flat, however, as DO_2 increases or decreases over a wide range of DO_2 values. Functionally, less oxygen is extracted from the blood perfusing the tissues as DO_2 increases, such that venous oxygen saturation ($S\bar{v}O_2$) increases. Similarly, $S\bar{v}O_2$ decreases as DO_2 decreases over the supply-independent portion of the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship. If DO_2 is decreased further, the cardiovascular system will eventually reach a point where tissue O_2 extraction capabilities are inadequate to meet the immediate metabolic needs of the tissues for O_2 and $\dot{V}O_2$ will decrease.

Further decreases in DO_2 will result in proportional decreases in $\dot{V}O_2$, as well. Under these conditions, $\dot{V}O_2$ is said to be "supply dependent." The slope of the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship during the supply-dependent phase is thought to reflect the efficiency of O_2 extraction by the tissues. For example, muscle is highly efficient at extracting O_2 for the capillaries, whereas the intestine is not efficient. The inflection point, at which further increases or decreases in DO_2 will shift $\dot{V}O_2$ to a supply-independent or supply-dependent relationship, respectively, is referred to as the critical level of DO_2 (DO_{2crit}). The slope of the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship and the DO_{2crit} are used to describe the O_2 extraction capacities of individual vascular beds, organs, and the whole body. (Figure).

This analysis is useful in understanding how O_2 extraction is manipulated by disease and treatment at the tissue level. If defects in O_2 extraction exist, then the slope of the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship will decrease, and/or the DO_{2crit} will increase. Oxygen extraction is not maximal at DO_{2crit} , but increases progressively as DO_2 decreases below DO_{2crit} . The DO_{2crit} reflects the point of DO_2 below which the O_2 extraction capabilities of the tissues are inadequate to meet the on-going needs of the tissues, but does not reflect maximal degree of O_2 extraction as can be seen in the Figure. Indeed, arterial blood lactate

FIGURE Theoretical relationships between oxygen delivery (product of blood flow and oxygen content) and oxygen uptake (A) or oxygen extraction ratio (B). At normal or high levels of oxygen delivery, oxygen consumption remains largely independent of delivery. Below a critically low delivery, oxygen consumption becomes supply limited. As O_2 delivery decreases, the O_2 extraction ratio increases in a hyperbolic manner until a critical extraction is reached. Below this critical point, O_2 uptake decreases because further increases in extraction are not sufficient to maintain O_2 uptake. (Reprinted with permission from Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; 13: 223.)

concentrations, which are thought to reflect anaerobic metabolism, only start to increase in animal models once DO_2 decreases below DO_{2crit} . Conceptually, metabolism occurring below DO_{2crit} is limited but not lost, and tissue O_2 extraction capabilities, which primarily reflect O_2 diffusion gradients from the capillary to the internal membrane of the mitochondria progressively increase as DO_2 values increase.

Regional oxygen supply-consumption relationships

Similar $\dot{V}O_2/DO_2$ relationships can be described for individual organs and vascular beds as DO_2 is progressively decreased by either global changes in TO_2 which may be induced by progressive haemorrhage,⁵ or by selective

occlusion of the arterial inflow. Not surprisingly, the oxygen extraction of different vascular beds varies presumably because of microvascular and functional differences among the organs. Exercising muscle, such as the myocardium and contracting skeletal muscle can extract over 50% of the O_2 normally delivered. Although myocardial muscle exercises continually, skeletal muscle is often inactive. Thus, the basal $\dot{V}O_2$ of skeletal muscle varies greatly. The visceral organs are usually less efficient at extracting O_2 . Although some organs, such as the liver, can extract O_2 down to very low levels of DO_2 when normalized per gram of tissue. This may be an adaptive mechanism, however, because the O_2 content of total hepatic blood flow is often low. The intestine is an inefficient O_2 extractor. Finally, some organs such as the heart and kidney have varying metabolic O_2 requirements that are directly related to blood flow. In the heart, increased metabolic demands reflect increased cardiac output, whereas in the kidney, increased metabolic demands reflect increases in the filtered solute load on renal tubular cells. Accordingly, the slopes of individual organs $\dot{V}O_2/DO_2$ relationships during supply-dependency, the respective levels of local blood flow DO_{2crit} and the global levels of DO_2 that allow them to exceed their respective regional DO_{2crit} are different among different vascular beds and over time.

This heterogeneity of extraction efficiencies is handled, to a large degree, by changes in autonomic nervous system activity and is manifested as changes in the fractional blood flow among different vascular beds. Regional blood flow redistribution occurs during progressive haemorrhage, under the control of the sympathetic autonomic nervous system,⁶ such that organs with low local DO_{2crit} values (good extraction efficiency) initially receive less blood than organs less efficient at extracting oxygen. This process of blood flow redistribution results in a whole body DO_{2crit} lower than would occur if the proportional blood flow stayed the same in all organs as total blood flow decreased.⁵ Blood flow redistribution can only go so far in maintaining tissue viability. Furthermore, we recently demonstrated in dogs that blood flow redistribution away from resting skeletal muscle and visceral organs occurs early in circulatory stress states, and the degree to which it can alter blood flow is limited.⁷

O_2 supply-dependency and tissue viability

Tissues cannot remain viable for sustained periods of time on the supply-dependent portion of the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship. Metabolic dysfunction rapidly develops during supply-dependency. For example, acute myocardial ischaemia without infarction induces impaired contraction of the involved region of myocardium. Although tissue function is impaired by inadequate DO_2 , tissue viability

may be preserved. If the tissue reduces its metabolic demand for O_2 by reducing its activities, as process referred to as *O_2 conforming*, then irreversible organ system dysfunction may not develop. For example, skeletal muscle can be rendered totally ischaemic for several hours without irreversible cell death, but become necrotic in minutes if forced to contract repetitively without O_2 as exemplified by lower extremity compartment syndromes. Most vital visceral organs cannot stop functioning for prolonged intervals without in profound dysfunction of the organism resulting. Examples of such organs include the heart, brain, kidney, and gut. Although the time course of such organ-system dysfunction is not known, it probably differs within and among organs. Furthermore, it is unlikely that patients would remain in a supply-dependent portion of the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship for an extended period of time. Although acute resuscitation can demonstrate oxygen supply-dependency if tissues are hypoperfused for a short interval before resuscitation, apparent O_2 supply-dependency in the resuscitated patient probably reflects processes other than exposure to occult tissue hypoxia.

Tissue oxygen delivery and uptake

Most O_2 transfer from haemoglobin to the mitochondria occurs at the capillary level where the least distance exists between the mitochondrial cytochrome redox system on the internal mitochondrial membrane and the haeme moiety of the haemoglobin tetramer. The metabolic unit can be modeled as a tissue cylinder with a central longitudinal running capillary. This unit is referred to as a Krough tissue cylinder.⁸ Mitochondrial cytochromes consume O_2 through reduced cytochromes that produce high-energy phosphate species, such as adenosine triphosphate (ATP), from inorganic phosphate and nucleotides with the production of H_2O as a by-product. This complex reaction series is referred to as oxidative phosphorylation. Carbon dioxide is produced as well, but inside the mitochondrial cytosol through the Krebs cycle enzymes. Because the Krebs cycle supplies the reducing substances necessary to prime the cytochromes to oxidize O_2 , CO_2 production is tightly coupled to O_2 consumption. Poisoning the cytochromes with cyanide uncouples oxidative phosphorylation, such that CO_2 is produced and O_2 consumed but the nucleotides remain unphosphorylated inducing a profound metabolic acidosis.

Metabolic acidosis is produced by the liberation of H^+ from the hydrolysis of ATP to adenosine diphosphate and inorganic phosphate. Mitochondrial cytochrome avidity for O_2 is very high giving a 50% metabolic rate at between 0.5 and 2 mmHg in isolated mitochondria. Inside the cell, other molecules and acid-base changes reduce the cytochromes' affinity for O_2 , such that for the

intact cell the 50% metabolic rate for O_2 uptake is reached at between 10 and 15 mmHg. This substrate limitation concept is important because tissue levels of 10 to 15 mmHg could occur, resulting in reduced O_2 consumption due to failure to deliver O_2 to the mitochondria. Mitochondria or their processes tend to aggregate at specific domains inside the cell. In muscle cells, for example, the greatest density of mitochondria are at the cell surface adjacent to capillaries and within the cell next to the actin-myosin fibrils. O_2 migrates to the mitochondrial inner membrane from the capillary plasma space by simple diffusion. Thus, any process that increases the length that the O_2 must travel before reaching the mitochondria can decrease the effectiveness of the tissue extraction. Interstitial oedema and sub-cellular oedema increase diffusion distances, thereby reducing the efficiency of O_2 uptake by the cell and decreasing the rate of oxidative phosphorylation.

The primary role of the red blood cell is to bring a high O_2 content solution to the tissues. Haemoglobin is an O_2 buffer, tending to keep plasma PO_2 levels relatively constant as O_2 is consumed. Oxygen flux, therefore, is determined by the O_2 concentration gradient from the plasma to the cytosol and the distance the O_2 must travel from the capillary to reach the inner membrane of the mitochondrion. The further down the capillary, the less oxygen content there is in the red blood cells.

Because haemoglobin plays a major role in maintaining adequate driving pressures to insure O_2 flux from the capillary to the cell, anaemia can induce regions of tissue hypoxia despite a normal arterial PO_2 and global TO_2 . Based on the above constructs, if the supply of O_2 -enriched red blood cells is reduced, their in-coming content of O_2 lessened, their absolute amount of haemoglobin reduced, or the distance from the capillary to the cell increased, then diffusion limitation of O_2 will occur earlier for a given level of global TO_2 . This condition may be reflected as a lower plasma O_2 tension towards the end of the capillary, but need not if diffusion limitation is the primary mechanism by which $\dot{V}O_2$ is reduced. Furthermore, because diffusion is the only process by which the off-loaded O_2 in the capillary plasma reaches the mitochondria, those cells furthest from the capillary and last along the length of the tissue cylinder will be the first cells to become hypoxic. These cells exist in the so-called "lethal corners" of the Krogh cylinder.

Assuming that capillary blood flow of oxygenated blood is adequate, DO_2 should not be the limiting factor in defining $\dot{V}O_2$. Once DO_2 decreases below the DO_{2crit} progressive tissue hypoxia should occur starting in the lethal corners, and progress antegrade and inward within the tissue cylinder toward the capillary wall. If this model is correct, we can predict several things. First, that tissue

hypoxia will be gradual and usually involve specific tissue loci first. Furthermore, capillary recruitment and parenchymal cell hypertrophy should reflect opposite ends of the O_2 supply-demand balance.

Heterogeneity of capillary DO_2

Capillary blood flow and local DO_2 may not be what one would expect based on simple calculations of haemoglobin affinity for O_2 , blood O_2 content, cross-sectional capillary area, tissue capillary ratios, metabolic rate, and capillary volume, density, and flow. Capillary haematocrit is also less than whole blood haematocrit due to the obligatory plasma layer interfaced between the blood and the vascular endothelium. Thus, in fully dilated and perfused capillaries, the capillary haematocrit is approximately 30% less than the arterial haematocrit. This is called the Fahraeus effect.⁹ Secondly, precapillary sphincters and the endothelial cell glycocalyx decrease capillary haematocrit further by gating red blood cell entrance into capillaries through a process that is poorly understood but appears to be proportional to local capillary vasomotor tone.¹⁰ For example, peripheral vasomotor tone is increased by hyperoxic conditions. Hyperoxia reduces capillary haematocrit to values as low as 15% despite central haematocrits of 45%.¹² As if this process were not complicated enough, red blood cell streaming promotes red blood cell distribution into capillaries where lumens take off in line with the flow of arterial blood and limit red blood cell egress into capillaries that take off at right angles to the flow.

Using microcirculatory imaging techniques and a few geometrical assumptions, one can calculate the red blood cell density inside the capillary, referred to as the capillary haematocrit, as well as the red blood cell flux through the capillary. Capillary haematocrit, as was described above, is always less than whole blood haematocrit and can be much lower in specific and often common conditions, such as in resting skeletal muscle. Red blood cell flux is usually greater than would be calculated from knowing the capillary haematocrit and capillary blood flow.¹¹ Because the rate of flow of the fluid through the centre of the capillary exceeds the rate of flow of fluid adjacent to the endothelium, and the developed laminar flow patterns allow central flow, actual red cell flow through the tissues may be quite variable. In fact, Lund *et al.*¹² using micro O_2 electrodes which samples local PO_2 values on both muscle and mucosal surfaces, measured both the relative PO_2 of individual fields and the distribution of tissue PO_2 over time. They demonstrated that tissue PO_2 was highly variable over time for individual fields but tended to vary around a mean value. These data, which have been substantiated by several groups, support the hypothesis that individual vascular

beds (which may be as small as individual capillary networks) vary among specific states of perfusion. As local tissue metabolic activity increases, its microvascular bed changes its flow characteristics, such that the capillary haematocrit increases until it approaches that predicted by the Fahraeus effect and the variance of tissue PO_2 decreases.

If red blood cell flux is greater than capillary haematocrit, then is there a reason to be concerned if capillary haematocrit decreases, so long as red cell flux remains constant? The answer to this question is not known, but theoretically, changes in capillary haematocrit may be very important. Because the inter-corpuseular distance increases as the capillary haematocrit decreases, the red cell-free plasma space may quickly become hypoxaemic because it has no O_2 reservoir of haemoglobin to sustain its PO_2 . Thus, varying capillary haematocrits may place tissues with high metabolic rates at risk for ischaemia despite normal global DO_2 . One may argue that the pathological $\dot{V}O_2$ supply-dependency described in some patients with sepsis may reflect this microvascular effect. But no convincing studies have surfaced to suggest that increasing capillary haematocrit improves organ function.

Abnormal O_2 metabolism has been defined as *dysoxia*. The implication of the microvascular modulation described above for DO_2 is that the actual DO_2 may vary closely with local variations in $\dot{V}O_2$ and may do so over a wide range of values despite minimal changes in TO_2 . These microvascular alterations in capillary haematocrit may explain many of the normal variations in O_2 extraction seen among different tissues. Furthermore, because decreasing whole blood haematocrit increases capillary haematocrit by reducing the capillary gating effect on red blood cell flow,^{13,14} some of the observed increase in O_2 extraction seen with anaemia may actually reflect greater DO_2 on a microvascular level (increased capillary haematocrit without tissue ischaemia) than increased O_2 gradient-induced increased O_2 extraction (obligatory tissue ischaemic zones). This hypothesis has never been tested directly, but is attractive, because it explains many divergent observations about mitochondrial PO_2 levels, critical DO_2 levels, and basic principals of conservation of energy resources by the circulation.¹³

Alterations of oxygen supply-consumption relationships with sepsis

If this microvascular modulation of capillary haematocrit were not enough to confuse estimates of DO_2 , Vallet *et al.* observed that blood flow distribution within and among organs may vary in response to stress even if TO_2 remains constant.¹⁴ These investigators demonstrated that although fluid resuscitation could restore gut DO_2 , as estimated by superior mesenteric arterial blood flow, the

flow went primarily to the serosal surface. The mucosal surface remained hypoxic and demonstrated persistent acidaemia despite resuscitation. These data suggest that gut mucosal ischaemia may be "at risk" for ischaemia in a fashion similar to "watershed" cerebral tissues at risk for infarction.

Furthermore, sepsis is associated with loss of normal autoregulation,¹⁵ such that arterial microvascular tone, assessed by measures of arterial vascular critical closing pressure, is reduced, whereas arterial resistance, defined by the slope of the pressure-flow relation, is only minimally altered. Accordingly, normal autoregulation of blood flow and blood flow redistribution are altered in sepsis. These combined effects make assumptions about $\dot{V}O_2/DO_2$ relationships invalid even if DO_2 does not change. Thus, it is difficult to assess the actual $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship in critically ill subjects with any degree of certainty.

Clearly, there is a need for more accurate measures of tissue well-being and oxygenation.¹⁶ At present, there are no reliable markers of tissue wellness, other than the electrocardiogram for ischaemia and mental status for cerebral ischaemia. Gastric tonometry, near infrared spectroscopy, and PET scans have been used to gain insight into tissue status. Unfortunately, data are not available to ascertain if these or other measures will be useful in identifying tissue dysoxia, and its response to therapy. It has been shown that resuscitation efforts aimed at reversing this ischaemia are less effective in decreasing mortality than are efforts that prevent tissue ischaemia from initially developing.¹⁷

At the present time, our primary limitation in the clinical application of $\dot{V}O_2/DO_2$ relationships in resuscitation is our inability to identify and follow specific markers which reflect organ-specific tissue wellness and which will improve as dysoxia subsides. For the heart and brain, as described above, these tissues are less of a problem, not only because we can measure organ function better, but also because cardiac and cerebral perfusion in the absence of vascular disease remains adequate until perfusion pressure falls due to powerful protective autonomic mechanisms. Below that pressure threshold both cardiac and cerebral perfusion decrease and the patient rapidly decompensates. In the visceral organs, there is not such a tight linkage between DO_2 and function as blood flow varies. In fact, although the skin and skeletal muscles may receive proportionally less blood flow during haemorrhage and stress states, the visceral organs also suffer in this sympathetically mediated stress response.^{3,18,19} Because survival after acute renal, hepatic, or gut failure due to tissue hypoperfusion is often poor despite aggressive therapy, these organs deserve special attention and monitoring in critically ill patients at risk for ischaemic

injury. Accordingly, there is a need to define organ-specific markers of function for the gut, liver, and kidney. Because there are no good markers, it is unknown if specific treatment directed at preventing organ-specific ischaemia will prevent organ failure and death.

Several conclusions can be drawn from previous studies and this theoretical construct. First, global measures of either TO_2 or $\dot{\text{V}}\text{O}_2$, even when made accurately in controlled and steady state conditions, do not reflect tissue oxygenation wellness. Furthermore, changes in either global TO_2 or $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ may not reflect proportional changes in regional DO_2 or $\dot{\text{V}}\text{O}_2$. Finally, regional blood flow may not reflect local tissue blood flow in sepsis, because of intra-organ "steal." Tissue ischaemic dysfunction does occur and is important to treat. The principles of its development are only known in a global sense, but are relevant to clinical practice. First, hypoperfusion and hypotension are never good for global tissue wellness. Second, tissue ischaemic dysfunction and death occur progressively as local DO_2 decreases below $\text{DO}_{2\text{crit}}$. Third, the rate of local tissue death and the duration of ischaemic dysfunction after reversal of sub-lethal ischaemia is different among organs. Finally, ischaemic dysfunction and death occur more often when metabolic rate is high.

Although no magic value for global TO_2 or $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ exists, some simple clinical rules can be made. Prevention of ischaemia and hypoperfusion reduces mortality in patients at risk for organ system failure. Although not proved to reduce mortality, efforts should be made to reverse systemic hypotension and global hypoperfusion rapidly without increasing the metabolic rate of the tissues at risk once tissue ischaemia has developed. Until reliable clinical markers of visceral organ dysoxia are available, there is little evidence that increasing TO_2 to a supra-normal level will reduce mortality in patients with established cardiovascular insufficiency.

References

- 1 Ranieri VM, Giuliani R, Eissa AT, Milic-Emili J. Oxygen delivery consumption relationships in septic ARDS patients: effect of PEEP. *J Crit Care* 1992; 7: 150-7.
- 2 Spec-Man A, Tos L, Kremzar B, Milic-Emili J, Ranieri VM. Oxygen-delivery consumption relationship in adult respiratory distress syndrome patients: the effects of sepsis. *J Crit Care* 1993; 8: 43-50.
- 3 Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of O_2 uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1487-92.
- 4 Schlichtig R, Kramer DJ, Boston JR, Pinsky MR. Renal O_2 consumption during progressive hemorrhage. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1957-62.
- 5 Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O_2 delivery. *J Appl Physiol* 1991; 70: 169-78.
- 6 Cain SM, Chapler CK. Oxygen extraction by canine hind-limb during hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1979; 46: 1023-8.
- 7 Attewell JV, Pinsky MR. The effect of concurrent changes in systemic oxygen demand and blood pressure on visceral blood flow distribution (Abstract). *Chest* 1991; 100: 132S.
- 8 Krough A. The number and distribution of capillaries in the muscles with calculations of oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol (Lond)* 1919; 52: 409-15.
- 9 Klitzman B, Duling BR. Microvascular hematocrit and red cell flow in resting and contracting striated muscle. *Am J Physiol* 1979; 237: H481-90.
- 10 Cokelet GR. Speculation on a cause of lower vessel hematocrits in the microcirculation. *Microcirculation* 1992; 2: 1-18.
- 11 Desjardins C, Duling BR. Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol* 1990; 258: H647-54.
- 12 Lund N, Odman S, Lewis DH. Skeletal muscle oxygen pressure fields in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 155-60.
- 13 Dantzker DR, Gutierrez G, Foresman B. Oxygen supply and utilization relationships: a reevaluation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 675-79.
- 14 Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO_2 in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994; 76: 793-800.
- 15 Pinsky MR, Matuschak GM. A unifying hypothesis of multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *J Crit Care* 1990; 5: 108-14.
- 16 Pinsky MR. Beyond global oxygen supply-demand relations: in search of measures of dysoxia (editorial). *Intensive Care Med* 1994; 20: 1-3.
- 17 Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339: 195-9.
- 18 Kobayashi S, Clemens MG. Kupffer cell exacerbation of hepatocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Circ Shock* 1992; 37: 245-52.
- 19 Rasmussen I, Arvidsson D, Zak A, Haglund U. Splanchnic and total body oxygen consumption in experimental fecal peritonitis in pigs: effects of dextran and Iloprost. *Circ Shock* 1992; 36: 299-306.

La relation entre la consommation et l'apport en oxygène

Michael R. Pinsky MD

La vitalité tissulaire et les besoins métaboliques dépendent de l'efficacité du flux de l'oxygène et de l'élimination du gaz carbonique. Ce survol nous permettra d'examiner les notions fondamentales qui se rapportent au flux de l'oxygène et à son contrôle. Pour comprendre les éléments expérimentaux et cliniques qui s'appliquent aux mécanismes qui se complètent pour maintenir cet équilibre métabolique, leurs modifications pendant la maladie et l'impact des thérapies spécifiques, nous devons faire appel à quelques définitions. Il est nécessaire de comprendre ces définitions pour pouvoir distinguer entre les thèses non prouvées et les répercussions vraisemblables rapportées par la littérature.

Le flux d'oxygène (O_2) qui parvient du cœur au circuit artériel peut être mesuré facilement; il s'agit de l'oxygène transporté (TO_2). Le TO_2 est calculé avec le produit du contenu en O_2 artériel ($CaCO_2$) par le débit cardiaque. La fraction du TO_2 acheminée aux capillaires et disponible pour le captage par les tissus constitue l'apport en oxygène (DO_2). Le DO_2 est toujours inférieur au TO_2 et peut même l'être de beaucoup dans certains cas. Le patient sous hémodialyse chronique porteur d'un fistule artério-veineuse est un exemple de la disparité entre TO_2 et DO_2 . Le débit qui emprunte cette fistule n'atteindra pas les tissus et ne fait donc pas partie du DO_2 mais il est contenu dans les artères et constitue une portion du TO_2 . Ainsi, chez ce patient TO_2 excéderait DO_2 par au moins la portion du débit qui passe par la fistule artérioveineuse. Les shunts n'ont pas à être ni considérables ni même anatomiques pour refléter cette disparité. Souvent, ils peuvent refléter une mauvaise distribution du débit sanguin. Dans ces cas, certains lits vasculaires reçoivent, comparativement à d'autres, un débit sanguin démesuré de sorte que le débit sanguin local qui passe à travers ces lits vasculaires est disproportionné par rapport aux besoins métaboliques. Le débit sanguin rénal et la réaction hyperhémique cutanée qui provient de la régulation thermique sont des exemples de shunts physiologiques.

La quantité d' O_2 utilisée par les tissus constitue l'oxygène consommé ($\dot{V}O_2$) et se mesure soit par le captation de l' O_2 à la bouche soit par le calcul du débit cardiaque et de la différence entre le $CaCO_2$ et le contenu du sang veineux mêlé ($C\bar{v}O_2$). L'oxygène est utilisé par l'organisme pour une variété d'activités métaboliques. La

phosphorylation oxydative se produit sur la membrane interne des mitochondries et utilise la plus grande partie de la $\dot{V}O_2$. La fraction de la $\dot{V}O_2$ employée pour la phosphorylation est associée à la production de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) et se définit comme le quotient respiratoire ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$). Néanmoins, une phosphorylation non oxydative de la $\dot{V}O_2$ qui peut représenter une fraction importante de la $\dot{V}O_2$ totale, s'accomplit aussi. En pratique, les symboles TO_2 et DO_2 sont utilisés de façon interchangeable bien qu'ils puissent représenter des réalités très différentes. En outre, la $\dot{V}O_2$ est ordinairement assimilée à la phosphorylation oxydative totale, bien que cette assertion soit moins répandue que celle qui concerne l'égalité $TO_2 = DO_2$.

La charge métabolique varie continuellement. La demande métabolique des tissus est une variable indépendante de la vie. La variation de la charge métabolique peut refléter les changements de fonctionnement interne des organes comme la digestion, la cérébration, la filtration rénale et aussi les variations du métabolisme induites par la température. L'exercice musculaire augmente la charge métabolique et entraîne les hausses les plus importantes de la $\dot{V}O_2$. La demande métabolique des tissus augmente le débit capillaire local et cardiaque de sorte que le débit cardiaque et la $\dot{V}O_2$ varient de concert sur un large écart de valeurs dans des conditions normales; la $\dot{V}CO_2$ et la ventilation-minute varient de la même façon. Parce que les changements de DO_2 suivent les changements de $\dot{V}O_2$ et non vice-versa, il est raisonnable d'assumer qu'en étudiant le comportement d'un organisme donné et en observant l'évolution passive de la $\dot{V}O_2$ et du DO_2 , que DO_2 et $\dot{V}O_2$ varieraient de concert sur une gamme étendue de valeurs dans le temps. Ainsi, en étudiant la relation entre $\dot{V}O_2$ et DO_2 , un des deux éléments, soit la $\dot{V}O_2$ soit le DO_2 , devrait être stabilisé ou précisé d'une certaine façon, pendant que, pour éviter l'ambiguïté des données, l'autre élément est manipulé. En outre, comme DO_2 peut ne pas être égal à TO_2 , il faut approfondir des méthodes pour mieux quantifier cette disparité.

La relation entre l'apport et la consommation de l'oxygène

Bien que la $\dot{V}O_2$ soit ordinairement une variable indépendante de la relation $\dot{V}O_2 = DO_2$, il est plus facile,

du moins expérimentalement, de faire varier le DO_2 et de maintenir la $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ constante. Par exemple, on peut étudier un patient curarisé sous sédation tout en faisant varier la ventilation mécanique, laquelle, en altérant le retour veineux, fait varier à la fois le débit cardiaque et le TO_2 .^{1,2} En laboratoire, chez des animaux paralysés et sous sédation, on peut modifier DO_2 de maintes façons en changeant les conditions de base pour reproduire différents niveaux de tonus sympathique et l'inflammation intravasculaire.³ On a constaté dans plusieurs études une relation constante entre les changements de DO_2 et de $\dot{\text{V}}\text{O}_2$. Cette relation semble valide dans le sens qualitatif pour l'ensemble de l'organisme aussi bien que pour les lits vasculaires spécifiques. Cette relation est connue sous le vocable de rapport $\dot{\text{V}}\text{O}_2/\text{DO}_2$.

Sous des conditions normales de repos, DO_2 peut être augmenté ou diminué sans entraîner des changements importants de la $\dot{\text{V}}\text{O}_2$. Cette manœuvre accentue la réserve d'extraction de l' O_2 de l'organisme et on la désigne comme la portion « indépendante de l'apport » de la relation $\dot{\text{V}}\text{O}_2/\text{DO}_2$. La $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ peut augmenter légèrement alors que DO_2 diminue si le métabolisme rénal et les besoins en oxygène du myocarde augmentent également, par accroissement inévitable du travail cardiaque et de la charge de la filtration rénale.⁴ En outre, la $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ peut augmenter pendant que DO_2 diminue si la baisse de DO_2 provoque une réponse au stress accompagnée d'augmentation du taux métabolique induite par les catécholamines. Toutefois, la réponse de $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ est essentiellement fixe, alors que DO_2 augmente ou diminue sur une gamme étendue de valeurs. Fonctionnellement, l'extraction de l' O_2 du sang qui perfuse les tissus est moins importante lorsque que DO_2 augmente, de sorte que la saturation en oxygène du sang veineux ($\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$) augmente de son côté. De la même façon, $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ diminue tandis que DO_2 diminue de la fraction « indépendante de l'apport » de la relation $\dot{\text{V}}\text{O}_2/\text{DO}_2$. Si DO_2 diminue encore plus, le système cardiovasculaire atteindra un point où la capacité d'extraction de l' O_2 ne suffit plus à rencontrer les besoins métaboliques des tissus en O_2 et conséquemment la $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ augmente.

Des baisses encore plus importantes de DO_2 provoqueront en même temps des baisses proportionnelles de la $\dot{\text{V}}\text{O}_2$. Sous ces conditions, on dit que la $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ est « dépendante de l'apport ». On considère que la pente du rapport $\dot{\text{V}}\text{O}_2/\text{DO}_2$ reflète l'efficacité de l'extraction de l' O_2 par les tissus. Par exemple, le muscle extrait l' O_2 très efficacement des capillaires, alors que ce n'est pas le cas pour l'intestin. Le point d'inflexion où toute nouvelle augmentation ou diminution de DO_2 déplacera la $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ du côté de la relation indépendance ou dépendance de l'apport, est appelé niveau de DO_2 critique ($\text{DO}_{2\text{crit}}$). La pente du rapport $\dot{\text{V}}\text{O}_2/\text{O}_2$ et le $\text{DO}_{2\text{crit}}$ sont utilisés pour décrire la capacité d'extraction des

FIGURE Relation théorique entre l'apport en oxygène (produit du débit sanguin et du contenu en oxygène) et la captation de l'oxygène (A) ou ratio de l'extraction de l'oxygène (B). Lorsque l'apport est normal ou élevé, la consommation de l'oxygène demeure largement indépendante de l'apport. Lorsque l'apport tombe sous le niveau critique, la consommation devient limitée par l'apport. A mesure que l'apport en O_2 baisse, le ratio d'extraction augmente de façon hyperbolique parce que des augmentations subséquentes ne suffisent pas à maintenir la captation. (Reproduit avec la permission de Shumacker PT, Cain SM. The concept of critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; 13: 223).

lits vasculaires individuels, des organes et de tout l'organisme (Figure).

Cette analyse est utilisée pour comprendre comment l'extraction de l' O_2 peut être modifiée au niveau tissulaire par la maladie et le traitement. S'il existe au tissu une déficience d'extraction de l' O_2 , la pente du rapport $\dot{\text{V}}\text{O}_2/\text{O}_2$ diminue et/ou le $\text{DO}_{2\text{crit}}$ augmente. L'extraction de l'oxygène n'est pas maximale au $\text{DO}_{2\text{crit}}$, mais augmente progressivement pendant que la DO_2 baisse sous le niveau de la $\text{DO}_{2\text{crit}}$. La $\text{DO}_{2\text{crit}}$ reflète le point de DO_2 sous lequel la capacité d'extraction de l' O_2 par les tissus est inadéquate pour rencontrer leurs besoins usuels. La $\text{DO}_{2\text{crit}}$ ne reflète toutefois pas le degré maximal d'extraction comme on peut le voir sur la figure. En réalité,

la concentration des lactates du sang artériel qui, comme nous le croyons, reflète le métabolisme anaérobie, ne commence à s'élever sur un modèle animal qu'une fois le DO_2 baisse sous le niveau du $\text{DO}_{2\text{crit}}$. Théoriquement, le métabolisme qui fonctionne sous le niveau du $\text{DO}_{2\text{crit}}$ est limité mais non perdu, et la capacité d'extraction de l' O_2 par les tissus, qui reflète principalement les gradients de diffusion de l' O_2 du capillaire vers la membrane interne des mitochondries, augmente progressivement à mesure que la valeur de DO_2 s'accroît.

La relation entre apport régional et consommation d'oxygène

On peut décrire des relations $\dot{V}\text{O}_2/\text{DO}_2$ identiques pour les organes et les lits vasculaires individuels lorsque le DO_2 diminue progressivement soit par un changement global du TO_2 induit par une hémorragie progressive,⁵ soit par une occlusion sélective de l'afflux du sang artériel. On présume que l'efficacité de l'extraction de l'oxygène par différents lits vasculaires varie à cause des différences microvasculaires et fonctionnelles qui existent entre les viscères. Le muscle à l'exercice comme le myocarde ou le muscle squelettique qui se contracte peut normalement extraire plus de 50% de l'oxygène disponible. Alors que le muscle myocardique est en état d'exercice perpétuel, le muscle squelettique est souvent inactif. La $\dot{V}\text{O}_2$ basale du muscle squelettique varie donc énormément. Les viscères sont ordinairement moins efficaces pour extraire l' O_2 , bien que le foie peut extraire l' O_2 jusqu'à de très bas niveaux de DO_2 par gramme de tissu. Toutefois, il semble qu'il s'agisse là d'un mécanisme d'adaptation, étant donné que le contenu en O_2 du flux sanguin hépatique total est souvent abaissé. L'intestin est reconnu pour extraire d' O_2 inefficacement. Finalement, des organes comme le cœur et le rein ont des besoins métaboliques en oxygène qui sont directement en rapport avec le débit sanguin. Au niveau du cœur, l'augmentation de la demande métabolique se traduit une augmentation du débit cardiaque alors qu'au rein, l'augmentation de la demande métabolique reflète l'augmentation de la charge de filtration des tubules. Par conséquent, pour un viscère particulier, la pente du rapport $\dot{V}\text{O}_2/\text{DO}_2$ pendant un état de dépendance de l'apport, les niveaux respectifs du $\text{DO}_{2\text{crit}}$ du débit sanguin local et le niveau global de TO_2 qui lui permet de dépasser son $\text{DO}_{2\text{crit}}$, sont différents avec le temps et pour chacun des lits vasculaires.

En ce qui concerne l'efficacité de l'extraction, l'hétérogénéité est assujettie, en grande partie, aux variations de l'activité du système nerveux autonome et se manifeste par des changements de répartition du débit sanguin entre plusieurs lits vasculaires. Une redistribution du débit sanguin régional survient pendant l'hémorragie progressive et est sous le contrôle du système sympathique,⁶ de

sorte les organes dont la valeur $\text{DO}_{2\text{crit}}$ est basse (bonne capacité d'extraction) reçoivent initialement moins de sang que les organes moins efficaces à extraire l'oxygène. Le processus de redistribution du débit sanguin ne peut faire plus qu'assurer la vitalité des tissus. Par ailleurs, nous avons récemment démontré chez le chien que la redistribution du débit sanguin depuis le muscle squelettique au repos et depuis les viscères, survenait précocement dans les situations de stress circulatoire et que le degré d'altération du débit qu'elle produisait était limité.⁷

La dépendance de l'apport et la viabilité tissulaire

Les tissus ne peuvent demeurer viables pour des périodes prolongées sur la portion dépendante de l'apport de la relation $\dot{V}\text{O}_2/\text{DO}_2$. Le dysfonctionnement métabolique se développe rapidement pendant la dépendance. Par exemple, l'ischémie aiguë du myocarde sans infarctus altère la contraction dans la région du myocarde en cause. Bien que la fonction d'un tissu puisse être altérée par un DO_2 insuffisant, sa viabilité peut être préservée. Si le tissu diminue sa demande métabolique pour l'oxygène en réduisant son activité (processus appelé configuration pour l'oxygène - O_2 conforming), le dysfonctionnement irréversible d'un système organique peut être évité. Par exemple, le muscle squelettique peut être maintenu en ischémie totale pendant plusieurs heures sans provoquer une mort cellulaire irréversible, mais peut se nécroser en quelques minutes si on l'oblige à se contracter à répétition, comme le démontre le syndrome du compartiment du membre inférieur. La plupart des viscères ne peuvent s'arrêter de fonctionner pendant des périodes prolongées sans qu'il n'en résulte de dysfonctionnement grave. Le cœur, le cerveau, le rein, et l'intestin en sont des exemples. Bien que le décours temporel de ce dysfonctionnement ne soit pas connu, il diffère selon toutes probabilités entre les parties d'un viscère et entre les viscères eux-mêmes. En outre, il est invraisemblable qu'un patient puisse demeurer du côté de la portion dépendante de l'apport de la relation $\dot{V}\text{O}_2/\text{DO}_2$ pour une grande période. Bien que la réanimation aiguë puisse occasionner une dépendance de l'apport en oxygène, si les tissus sont hypoperfusés pour une courte période avant la réanimation, l'apparente dépendance de l'apport en oxygène chez le sujet réanimé traduit vraisemblablement un mécanisme autre que l'exposition à l'hypoxie occulte.

L'apport et la captation de l' O_2 par les tissus

La grande partie du transfert de l'oxygène depuis l'hémoglobine aux mitochondries survient au capillaire, là où la distance est la plus courte entre le système cytochrome redox situé sur la membrane mitochondriale interne et sur la portion hème du tétramère hémoglobine. L'unité

métabolique prend la forme d'un cylindre de tissu traversée par un capillaire. Cette unité est connue sous le nom de cylindre de Krough.⁸ Les cytochromes mitochondriques consomment l'O₂ par l'intermédiaire des cytochromes réduits qui produisent des phosphates hautement énergétiques comme le triphosphate d'adénosine (ATP), à partir du phosphate inorganique et des nucléotides avec la production en sous-produit de l'H₂O. Cette série de réactions complexes s'appelle phosphorylation oxydative. Du gaz carbonique est aussi produit mais à l'intérieur du cytosol mitochondrial par les enzymes du cycle de Krebs. Parce que le cycle de Krebs fournit les substances réductrices nécessaires à l'amorce des cytochromes nécessaires à l'oxydation de l'O₂, la production de CO₂ est étroitement couplée à la consommation d'oxygène. L'empoisonnement des cytochromes au cyanure découple la phosphorylation oxydative, de sorte que le CO₂ est produit et l'O₂ consommé mais que les nucléotides demeurent non phosphorylés, ce qui initie une acidose métabolique profonde.

L'acidose métabolique est produite par la libération d'H⁺ par hydrolyse de l'ATP en diphosphate d'adénosine et en phosphate inorganique. L'avidité du cytochrome mitochondrial pour l'O₂ est très élevée, ce qui produit dans des mitochondries isolées, à une tension en O₂ de 0,5 à 2 mmHg, un taux métabolique de 50%. À l'intérieur de la cellule, d'autres molécules et les changements acido-basiques réduisent l'affinité des cytochromes pour l'oxygène, de sorte que dans la cellule intacte, le taux métabolique pour la captation de l'O₂ est atteint entre 10 et 15 mmHg de tension d'O₂. Cette limitation au concept de substrat a pour résultat de réduire la consommation d'O₂ par incapacité de larguer l'oxygène aux mitochondries. Les mitochondries et leurs prolongements tendent à s'agréger à des sites spécifiques à l'intérieur de la cellule. Dans les cellules musculaires, la densité de mitochondries la plus importante se situe sur la surface cellulaire adjacente aux capillaires et dans les cellules voisines des fibrilles de myosine-actine. L'O₂ atteint la surface interne de la membrane mitochondriale par simple diffusion. Ainsi, tout processus qui augmente la distance qui doit parcourir l'O₂ pour atteindre les mitochondries, peut diminuer l'efficacité de l'extraction tissulaire. L'œdème interstitiel et cellulaire augmentent la distance de diffusion, ce qui réduit l'efficacité de la captation de l'O₂ par la cellule et la vitesse de la phosphorylation oxydative.

Le rôle principal de l'hématie consiste à mettre à la disposition des tissus un contenu élevé en O₂. L'hémoglobine représente pour l'oxygène un tampon, qui a tendance à garder la PO₂ plasmatique à des niveaux relativement constants pendant que l'O₂ est consommé. Le flux de l'oxygène est donc déterminé par le gradient de concentration de l'O₂ entre le plasma et le cytosol et la

distance que l'O₂ doit franchir à partir du capillaire pour atteindre la membrane interne de la mitochondrie. Plus la distance franchie dans le capillaire est grande, moins les globules rouges contiennent d'O₂.

Parce que l'hémoglobine joue un rôle majeur pour maintenir la pression qui assure l'écoulement de l'O₂ du capillaire à la cellule, l'anémie peut produire des zones d'hypoxie tissulaire même en présence d'une PO₂ artérielle et d'un TO₂ normaux. Sur la base de cette notion, la limitation à la diffusion de l'O₂ surviendra plus précocement si l'apport d'hématies riches en O₂ est réduit, leur contenu en O₂ diminué, leur concentration d'hémoglobine abaissée, ou la distance séparant capillaire et cellule augmentée, pour un TO₂ global. Cette condition peut se traduire par une baisse plus importante de la tension de l'O₂ à l'extrémité du capillaire, mais pas nécessairement, si la limite à la diffusion constitue le mécanisme principal de la baisse de la $\dot{V}O_2$. En outre, comme la diffusion constitue le seul mécanisme de transfert de l'O₂ du plasma capillaire vers les mitochondries, les cellules les plus éloignées du capillaire et les dernières situées dans le cylindre tissulaire seront les premières à devenir hypoxiques. Ces cellules existent dans les « coins létaux » du cylindre de Krough.

En assumant que le débit du sang oxygéné est suffisant, le DO₂ ne devrait pas être un facteur limitatif pour la détermination de la $\dot{V}O_2$. Une fois le DO₂ plus bas que le DO₂crit, l'hypoxie tissulaire progressive devrait survenir d'abord dans les « coins létaux », et progresser par voie antérograde et vers l'intérieur dans le cylindre tissulaire et vers la paroi capillaire. Si ce modèle est correct, nous pouvons faire plusieurs affirmations. D'abord que l'hypoxie tissulaire sera graduelle et s'attaquera d'abord à des sites tissulaires spécifiques et qu'ensuite, le recrutement des capillaires et l'hypertrophie du parenchyme cellulaire devrait refléter les limites opposées de l'équilibre entre l'apport et la demande d'O₂.

Hétérogénéité du DO₂ capillaire.

Le débit sanguin capillaire et le DO₂ local peuvent être différents des valeurs prédites, si on se base sur les calculs simples de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂, sur le contenu en O₂ du sang, la coupe transversale de la zone capillaire, le rapport tissu/capillaire, le métabolisme et le volume, la densité et le flux capillaire. L'hématocrite capillaire est inférieur à l'hématocrite du sang complet à cause de la couche inévitable de plasma qui procure une interface entre le sang et l'endothélium vasculaire. Ainsi dans les capillaires complètement dilatés et perfusés, l'hématocrite se situe à environ 30% de celui de l'hématocrite artériel. C'est l'effet Fahraeus.⁹ Deuxièmement, le sphincter précapillaire et le glycocalice de la cellule endothéliale abaissent encore plus l'hématocrite barrant l'en-

trée aux capillaires des globules rouges par un processus mal compris mais qui semble proportionnel au tonus vasomoteur du capillaire.¹⁰ Par exemple, le tonus vasomoteur périphérique augmente avec l'hyperoxie: l'hyperoxie peut réduire à 15% les valeurs de l'hématocrite capillaire malgré un hématocrite central de 45%.¹² Comme si ce processus n'était pas suffisamment compliqué, l'écoulement favorise la distribution des hématies aux capillaires dont la lumière est en ligne avec le courant sanguin artériel et limite la sortie des hématies dans les capillaires qui se branchent à angle droit de l'axe du courant.

En utilisant des techniques d'imagerie microcirculatoires et quelques hypothèses géométriques, il est possible de calculer la densité des globules rouges dans le capillaire (l'hématocrite capillaire), mais aussi le flux des hématies à travers le capillaire. L'hématocrite capillaire, tel que défini précédemment, est toujours inférieur à l'hématocrite du sang total et peut être beaucoup plus bas dans des conditions spécifiques qui surviennent fréquemment, comme dans le muscle squelettique au repos.¹¹ Le flux des hématies est ordinairement plus élevé que celui qu'on pourrait calculer si on connaissait l'hématocrite et le débit sanguin capillaires.¹¹ Parce que la vitesse de l'écoulement du liquide au centre du capillaire dépasse celle du liquide adjacent à l'endothélium, et que le modalité du débit est laminaire au centre, le flux actuel des hématies à travers les tissus peut varier énormément. Effectivement, Lund *et al.*¹² en utilisant des microélectrodes qui analysaient sur place des échantillons de PO_2 prélevés à la surface du muscle et des muqueuses, on mesuré à la fois la PO_2 relative de certains champs et la distribution de la PO_2 tissulaire en fonction du temps. Ils ont démontré que la PO_2 tissulaire variait beaucoup avec le temps pour les champs individuels mais que cette variation se faisait autour d'une valeur moyenne. Ces données qui ont été confirmées par plusieurs groupes, supportent l'hypothèse selon laquelle les lits vasculaires individuels (qui peuvent être aussi minuscules qu'un réseau capillaire) varient spécifiquement selon la perfusion. Dès que l'activité métabolique d'un tissu augmente, son lit microvasculaire modifie ses caractéristiques de débit, de façon à ce que l'hématocrite capillaire augmente jusqu'à ce qu'il s'approche celui que prédit l'effet Fahraeus et la variance de la PO_2 tissulaire décroît.

Si le flux de hématies est supérieur à l'hématocrite capillaire, y a-t-il raison de s'inquiéter si l'hématocrite diminue et si en même temps le flux des hématies demeure constant? Nous ne connaissons pas la réponse à cette question, mais il faut dire que théoriquement, les changements de l'hématocrite capillaire peuvent être très importants. Parce que la distance interglobulaire augmente avec la baisse de l'hématocrite capillaire, l'espace plasmatique libre d'hématies peut devenir rapidement hy-

poxémique parce qu'il ne possède pas de réservoir d'hémoglobine pour maintenir sa PO_2 . Ainsi, la variation de l'hématocrite capillaire peut infliger au tissu à métabolisme élevé un risque d'ischémie malgré un DO_2 global normal. On peut objecter que la dépendance pathologique de l'apport de $\dot{V}O_2$ décrite chez les septicémiques peut refléter un effet microvasculaire. Il n'existe pas toutefois d'études convaincantes pour suggérer que l'augmentation de l'hématocrite capillaire améliore le fonctionnement de l'organe.

Le métabolisme anormal pour l' O_2 s'appelle la dysoxie. Une conséquence pour le DO_2 de la modulation vasculaire décrite plus haut réside dans le fait que le DO_2 peut varier parallèlement avec les variations locales de $\dot{V}O_2$ et peut même le faire sur une gamme étendue de valeurs malgré des changements minimes de TO_2 . Les altérations microvasculaires de l'hématocrite capillaire peuvent expliquer pour l'extraction d' O_2 plusieurs des différences physiologiques rencontrées dans les différents tissus. Également, parce que la baisse de l'hématocrite du sang total augmente l'hématocrite capillaire en diminuant l'effet de barrage sur le flux des hématies,^{13,14} quelques unes des augmentations observées pour l'extraction de l' O_2 trouvées dans l'anémie peuvent actuellement refléter un DO_2 plus important au niveau microvasculaire (augmentation de l'hématocrite capillaire sans ischémie tissulaire) qu'une augmentation de l'extraction de l' O_2 induite par augmentation du gradient (zones ischémiques tissulaires inévitables). Cette hypothèse n'a jamais été vérifiée directement mais elle est attirante, parce qu'elle explique plusieurs observations divergentes sur les niveaux mitochondriques de PO_2 , et les principes fondamentaux de la conservation des ressources circulatoires d'énergie.¹³

Altérations de l'apport et de la consommation de l'oxygène dans le sepsis

Comme si cette modulation microvasculaire de l'hématocrite capillaire ne suffisait pas à brouiller les estimés du DO_2 , Vallet *et al.* ont observé que la distribution du débit sanguin aux et entre les viscères peut varier en réponse au stress même si le TO_2 demeure constant.¹⁴ Ces études ont montré que bien que la réanimation liquidienne puisse restaurer le DO_2 intestinal comme le laisse croire le débit de l'artériel mésentérique, le débit se rend surtout à la surface séreuse. La surface muqueuse demeure hypoxique et acidotique malgré la réanimation. Ces données suggèrent que l'ischémie muqueuse intestinale peut traduire un état de risque ischémique du même type que celui du tissu cérébral.

Par surcroît, le sepsis est associé à la perte du mécanisme normal d'autorégulation,¹⁵ de sorte que le tonus microvasculaire artériel, évalué par la mesure de la pres-

sion critique de fermeture, est réduit, alors que la résistance artérielle, définie par la pente du rapport débit-pression, n'est que très peu altérée. En conséquence, l'autorégulation normale du débit et sa redistribution sont altérées au cours du sepsis. Ces effets combinés rendent invalides les hypothèses concernant la relation $\dot{V}O_2/DO_2$ même si DO_2 ne change pas. Il est donc difficile d'évaluer avec le moindre degré d'exactitude la relation $\dot{V}O_2/DO_2$ chez les sujets très malades.

Sans aucun doute, nous avons besoin de mesures plus précises pour évaluer le bon état et l'oxygénation des tissus.¹⁶ Présentement, nous n'avons pas de critères de santé des tissus autres que l'électrocardiogramme pour l'ischémie coronaire et l'état mental pour l'ischémie cérébrale. La tonométrie gastrique, la spectroscopie et la tomographie par positrons ont été utilisés pour explorer l'état des tissus. Malheureusement, nous n'avons pas de données à notre disposition pour vérifier si ces mesures ou d'autres sont utiles pour identifier la dysoxie tissulaire et sa réponse au traitement. On a montré que les efforts de réanimation destinés à vaincre cette ischémie sont moins efficaces pour diminuer la mortalité que ne le sont les efforts de prévention de l'ischémie à ses débuts.¹⁷

Présentement, la principale restriction à l'application de la relation $\dot{V}O_2/DO_2$ à la réanimation qui nous est imposée, est constituée par notre incapacité d'identifier et de poursuivre des critères qui traduisent l'état de santé d'un tissu spécifique et qui s'amélioreront lorsque la dysoxie se dissipera. En ce qui concerne le cœur et le cerveau, comme on l'a dit plus haut, le problème est moins crucial, non seulement parce que leur fonctionnement est plus facile à mesurer, mais aussi parce, en absence d'une affection vasculaire, les perfusions cérébrale et cardiaque demeurent adéquates grâce aux puissants mécanismes de protection du système nerveux autonome, jusqu'au moment où la pression de perfusion baisse. Sous ce seuil tensionnel, la perfusion cardiaque et la perfusion cérébrale s'affaiblissent et le malade se décompense rapidement. Au niveau viscéral, il n'existe pas, en face des variations du débit sanguin, de lien aussi étroits entre le DO_2 et le fonctionnement. En vérité, bien que la peau et les muscles squelettiques puissent recevoir pendant l'hémorragie et le stress proportionnellement moins de sang, les viscères supportent mal cette réponse à médiation sympathique imposée par le stress.^{3,18,19} Etant donné qu'à la suite d'une défaillance aiguë d'origine rénale, hépatique ou intestinale causée par l'hypoperfusion tissulaire, la survie est souvent misérable malgré un traitement agressif, les viscères des grands malades à risque de lésions ischémiques méritent une attention de tous les instants et un monitoring complet. Dès lors, il devient nécessaire de préciser les critères spécifiques de bon fonctionnement pour l'intestin, le rein et le foie. Comme nous ne possédons pas de critères

adaptés, il nous est impossible de savoir si un traitement spécifique dirigé à prévenir l'ischémie d'un viscère particulier préviendra la défaillance de l'organe et la mort éventuelle.

A partir des études antérieures et de notre modèle théorique, on peut tirer plusieurs conclusions. D'abord, même lorsqu'elles sont réalisées précisément, avec des contrôles et à l'état stable, les mesures globales de TO_2 et $\dot{V}O_2$ ne reflètent pas la condition de l'oxygénation des tissus. D'autre part, les changements de TO_2 et de $\dot{V}O_2$ mesuré globalement ne se traduisent pas nécessairement par des changements proportionnels de TO_2 et de $\dot{V}O_2$ au niveau régional. Finalement, le débit sanguin régional peut ne pas refléter le débit sanguin local pendant l'état de sepsis, à cause du « vol » intraviscéral. Le dysfonctionnement tissulaire existe et il est difficile à traiter. Nos connaissances se limitent à l'aspect global de sa progression, mais notre savoir s'applique quand même à la pratique clinique. D'abord, l'hypoperfusion et l'hypotension ne sont jamais favorables à la santé des tissus. Deuxièmement, le dysfonctionnement ischémique tissulaire et la mort surviennent progressivement lorsque le DO_2 local baisse sous le DO_{2crit} . Troisièmement, la rapidité de la mort d'un tissu et la durée du dysfonctionnement ischémique après la correction d'une ischémie sous-létale sont différentes entre les organes. Finalement, le dysfonctionnement ischémique et la mort surviennent plus souvent si le métabolisme est élevé.

Bien que nous n'ayons pas de valeurs magiques pour le TO_2 et la $\dot{V}O_2$, on peut énoncer pour le clinicien quelques règles simples. La prévention de l'ischémie et de l'hypoperfusion diminue la mortalité chez les patients à risque de défaillance viscérale. Bien qu'il ne soit pas prouvé qu'ils réduisent la mortalité, des efforts doivent être entrepris pour corriger l'hypotension systémique et l'hypoperfusion globale sans augmenter le métabolisme des tissus à risque dès l'apparition d'ischémie. Jusqu'à ce que qu'on ait accès à des critères cliniques spécifiques à la dysoxie viscérale, il est loin d'être prouvé que l'augmentation de TO_2 à un niveau supérieur à la normale diminue la mortalité chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiovasculaire établie.

Références

(Voir page R102)