

Aus dem Physiologischen Institut der Christian-Albrechts-Universität Kiel

## Zur Theorie der Sauerstoffdiffusion im Erythrocyten \* \*\*

Von

G. THEWS und W. NIESEL

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. September 1958)

Die Gasaustauschvorgänge im lebenden Organismus, die den Gesetzmäßigkeiten der Diffusion folgen, sind einer genaueren zeitlichen Analyse durch Experiment und Rechnung nur schwer zugänglich. Speziell bei der  $O_2$ -Aufnahme in der Lunge und der  $O_2$ -Abgabe im Gewebe werden die Verhältnisse dadurch unübersichtlich, daß die Diffusionsprozesse mit einer chemischen Reaktion, nämlich der Oxygenierung bzw. Desoxygenierung des Hämoglobins gekoppelt sind. Dazu kommt, daß in jedem Fall der Diffusionsweg des Sauerstoffes durch mehrere Medien mit unterschiedlichen Diffusionseigenschaften führt.

Um trotzdem zu einem Verständnis der Vorgänge zu gelangen, ist es zunächst notwendig, in Modellversuchen die Elementarprozesse des Gasaustausches zu untersuchen. Die auf diese Weise gefundenen Daten lassen sich aber nur dann sinnvoll auf die Verhältnisse im Organismus übertragen, wenn es gelingt, die Gesetzmäßigkeiten, die diesen Prozessen zugrunde liegen, mathematisch zu formulieren und zu zeigen, welche Änderung die gefundenen Werte bei einer Modifizierung der äußeren Bedingungen erfahren müssen.

In der vorliegenden Arbeit werden die mathematischen Beziehungen für die Interpretation einiger spezieller Versuche über die  $O_2$ -Diffusion im Erythrocyten abgeleitet. Sie ermöglichen insbesondere die mathematische Behandlung und Auswertung der in einer Arbeit von THEWS (1959) beschriebenen Versuche über die  $O_2$ -Aufnahme und -Abgabe dünner, monoerythrocytärer Blutlamellen und der Versuche von NIESEL, THEWS u. LÜBBERS (1959), bei denen die  $O_2$ -Aufnahme und -Abgabe von Erythrocytensuspensionen über sehr kurze Zeiten quantitativ verfolgt werden konnten. Da die bei den Versuchen gewählten Randbedingungen den natürlichen Bedingungen beim  $O_2$ -Austausch im Organismus sehr nahe kommen, haben diese Beziehungen auch allgemeinere Bedeutung für die mathematische Analyse der Diffusionsvorgänge im Organismus.

---

\* Herrn Prof. Dr. H. LULLIES zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\* Ausgeführt mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

## I. Grenzflächenbedingungen für Diffusionsvorgänge zwischen Medien mit unterschiedlichen Diffusionseigenschaften

Die Diffusionsvorgänge werden phänomenologisch durch eine partielle Differentialgleichung beschrieben.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \cdot \Delta u \quad \text{oder} \quad \frac{\partial p}{\partial t} = \frac{K}{\alpha} \cdot \Delta p. \quad (1)$$

Hierin bedeuten:  $u$  die Konzentration des diffundierenden Stoffes;  $p$  den Partialdruck des diffundierenden Stoffes;  $t$  die Zeit;  $\Delta u$  den Laplace-Operator, angewandt auf  $u$ , also z. B. in kartesischer Koordinaten  $\Delta u = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2}$ ;  $D$  den Diffusionskoeffizienten;  $K$  den sogenannten Kroghschen Diffusionskoeffizienten;  $\alpha$  den Bunsenschen Löslichkeitskoeffizienten.

Um diese Differentialgleichung lösen zu können, müssen außer den Konstanten der Differentialgleichung die speziellen Rand- und Anfangsbedingungen des Problems bekannt sein. Spielen sich die Diffusionsvorgänge nur in einem Medium ab, so genügen dabei die Angaben über Konzentrationen oder Gradienten am Rande des Bereiches und die Anfangsbedingungen. Findet dagegen der Diffusionsvorgang in zwei oder mehr Medien statt, was bei Austauschvorgängen im lebenden Organismus stets der Fall ist, so treten noch zusätzliche Grenzflächenbedingungen für die Lösung der Differentialgleichung auf. Soll z. B. die  $O_2$ -Abgabe von einem Erythrocyten an seine Umgebung berechnet werden, so kann für die Oberfläche des Erythrocyten keine Randbedingung angegeben werden, die über die gesamte Zeit konstant ist („nicht-konstante Randbedingung“).

Die bei den Austauschvorgängen zwischen mehreren Medien auftretenden zusätzlichen Bedingungen für die Grenzflächen zwischen den beteiligten Medien lassen sich aus dem ersten Fickschen Diffusionsgesetz ableiten. Dieses kann vektoriell folgendermaßen formuliert werden:

$$\vec{v} = -D \text{ grad } u \quad \text{oder} \quad \vec{v} = -K \text{ grad } p \quad (2)$$

$\vec{v}$  bedeutet hier den Stromdichtevektor, d. h. die durch die Einheitsfläche in der Zeiteinheit senkrecht hindurchtretende Stoffmenge.

Die aus einem Medium (Index 1) hinausdiffundierenden Substanzmengen müssen gleich den in den zweiten Stoff (Index 2) hineindiffundierenden sein. Daraus folgt die Grenzflächenbedingung

$$D_1 (\text{grad } u_1)_n = D_2 (\text{grad } u_2)_n \quad \text{oder} \quad K_1 (\text{grad } p_1)_n = K_2 (\text{grad } p_2)_n, \quad (3)$$

wobei  $(\text{grad } u)_n$  die Normalkomponente des Gradienten in bezug auf die Grenzfläche ist.

Außerdem müssen die Partialdrucke an der Berührungsfläche gleich groß sein

$$\frac{u_1}{\alpha_1} = \frac{u_2}{\alpha_2} \quad \text{oder} \quad p_1 = p_2. \quad (4)$$

Aus den Grenzbedingungen ist zu ersehen, daß die Partialdrucke an der Grenzfläche stetig ineinander übergehen, während die Konzentrationen

an dieser Stelle einen Sprung aufweisen. Es ist daher günstiger, bei der Berechnung von Austauschvorgängen zwischen mehreren Medien statt der Konzentration  $u$  den Partialdruck  $p$  als unabhängige Variable einzuführen.

Die partielle Differentialgleichung der Diffusion stimmt formal vollkommen überein mit derjenigen für die Wärmeleitung. In beiden Fällen handelt es sich um einen statistischen Ausgleichsvorgang. Dabei entsprechen sich folgende Größen:

Wärmeaustausch	Diffusion
Temperatur	Druck
Wärmemenge	Stoffmenge
Spezifische Wärme	Löslichkeit
Temperaturleitfähigkeit	Diffusionskoeffizient $D$
Wärmeleitfähigkeit	Kroghscher Diffusionskoeffizient $K$

In der Wärmetechnik wird klar zwischen Wärmeleitfähigkeit und Temperaturleitfähigkeit unterschieden. Die für die praktische Berechnung geeignetere Größe ist die Wärmeleitfähigkeit. Nur diese ist in Tabellen erfaßt. Bei der Berechnung von Diffusionsvorgängen wird oft nicht deutlich zwischen den beiden voneinander völlig verschiedenen

Tabelle 1. Werte für den  $O_2$ -Diffusionskoeffizienten und die  $O_2$ -Leitfähigkeit (Kroghscher Diffusionskoeffizient) in verschiedenen Medien bei 20° C

	O <sub>2</sub> -Diffusionskoeffizient $D^*$ [ $\frac{\text{cm}^2}{\text{sec}}$ ]	O <sub>2</sub> -Leitfähigkeit $K^*$		Literatur
		[ $\frac{\text{cm}^3 O_2}{\text{cm min Atm.}}$ ]	[ $\frac{\text{cm}^3 O_2}{\text{cm sec mm Hg}}$ ]	
Wasser	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \cdot 10^{-5}$	$7,4 \cdot 10^{-10}$	Mittelwert (siehe KREUZER 1957)
Muskel	$0,75 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$	$3,1 \cdot 10^{-10}$	KROGH (1918/19)
Eiweißlösung (7%)	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$	$6,5 \cdot 10^{-10}$	KREUZER (1953), THEWS (1957)
Eiweißlösung (30%)	$0,75 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$	$3,1 \cdot 10^{-10}$	
Erythrocyt	$0,8 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$	$3,3 \cdot 10^{-10}$	diese Arbeit

\* Die Umrechnungsbeziehung lautet:  $K = D \cdot \alpha$ , wobei  $\alpha = 0,031 \left[ \frac{\text{cm}^3 O_2}{\text{cm}^3 \text{ Atm.}} \right] = 4,1 \cdot 10^{-5} \left[ \frac{\text{cm}^3 O_2}{\text{cm} \cdot \text{mm} \cdot \text{Hg}} \right]$  der Bunsensche Löslichkeitskoeffizient für 20° C ist.

Größen  $D$  und  $K$  unterschieden. Außerdem wird die für die Berechnung von Austauschvorgängen zwischen verschiedenen Medien ungünstigere Konstante  $D$  verwendet. In unserer Arbeit, die unter anderm auch Austauschvorgänge zwischen mehreren Medien berücksichtigt, wollen wir

zur Vermeidung von Mißverständnissen die Konstante  $K$  und  $D$  wie folgt benennen:

$D_{O_2}$  =  $O_2$ -Diffusionskoeffizient („Physikalischer Diffusionskoeffizient“),  
 $K_{O_2}$  =  $O_2$ -Leitfähigkeit („Kroghscher Diffusionskoeffizient“).

Wir wählten für  $K$  die Bezeichnung  $O_2$ -Leitfähigkeit, um die Analogie zur Wärmeleitfähigkeit auszudrücken.

$D_{O_2}$  und  $K_{O_2}$  lassen sich bei bekannter  $O_2$ -Löslichkeit durch die Beziehung

$$D_{O_2} = \frac{K_{O_2}}{\alpha_{O_2}}$$

ineinander überführen. In Tab.1 sind einige Werte für  $D_{O_2}$  und  $K_{O_2}$  wiedergegeben.

## II. Die Differentialgleichungen bei der Sauerstoffdiffusion mit gekoppelter chemischer Reaktion

Da die Diffusionsprozesse im Erythrocyten mit einer chemischen Reaktion gekoppelt sind, nämlich der Oxygenierung bzw. Desoxygenierung des Hämoglobins, muß in diesem Fall die partielle Differentialgleichung (1) eine Änderung erfahren. Es wurden folgende Verfahren zur mathematischen Behandlung der Diffusion unter Berücksichtigung der chemischen Reaktion angegeben:

a) ROUGHTON (1932) leitete eine partielle Differentialgleichung ab, in der außer dem Diffusionsterm ein weiteres additives Glied auftritt, das die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion enthält:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{k'}{\alpha} u y = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad (5)$$

Hierin bedeuten:  $u$  die  $O_2$ -Konzentration;  $y$  die Konzentration des reduzierten Hämoglobins, ausgedrückt in  $O_2$ -Bindungskapazität;  $x$  den Weg;  $t$  die Zeit;  $D$  den  $O_2$ -Diffusionskoeffizienten;  $k'$  die Geschwindigkeitskonstante der Hinreaktion;  $\alpha$  den  $O_2$ -Löslichkeitskoeffizienten.

In der Folge wurden von einer Reihe von Autoren (CRANK 1948, NICOLSON u. ROUGHTON 1951; ROUGHTON 1952; DANCKWERTS 1952; O'SULLIVAN 1955; KLUG, KREUZER u. ROUGHTON 1956) ähnliche oder modifizierte Beziehungen angegeben. Der Ansatz von ROUGHTON gestattet, wenn auch mit erheblichem Aufwand, die Berechnung von numerischen Werten für spezielle Fragen ohne zusätzliche Annahmen.

b) Eine weitere Möglichkeit zur mathematischen Behandlung der  $O_2$ -Diffusion im Erythrocyten ist durch einen Ansatz von A. V. HILL (1928) gegeben. Es handelt sich um die sogenannte Methode der vorrückenden Front, ein Näherungsverfahren, das nur angewendet werden darf, wenn die  $O_2$ -Dissoziationskurve so liegt, daß bereits bei kleinen  $O_2$ -Partialdrucken eine vollständige Sättigung besteht. Das Verfahren wird

um so genauer, je höher die jeweiligen äußeren  $O_2$ -Partialdrucke und die vorliegenden Hämoglobinkonzentrationen sind.

Für den Fall der eindimensionalen Diffusion gilt:

$$1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \cdot \frac{d\bar{x}}{dt} = D \cdot \left( \frac{du}{dx} \right)_{x=\bar{x}}. \quad (6)$$

Hierin bedeuten:  $\bar{x}$  den Weg, den die Sauerstofffront bis zur Zeit  $t$  zurückgelegt hat,  $c_{Hb}$  die Hämoglobinkonzentration.

Dieses Verfahren wurde später von THEWS (1950), LONGMUIR u. ROUGHTON (1952) sowie KLUG, KREUZER u. ROUGHTON (1956) verwendet.

c) Schließlich wurde von THEWS (1956, 1957a) eine Differentialgleichung angegeben, die die Diffusionsvorgänge unter Berücksichtigung der chemischen Bindung des Sauerstoffes an das Hämoglobin unter der Voraussetzung beschreibt, daß die Reaktionszeiten klein sind gegenüber den Diffusionszeiten:

$$\frac{\partial}{\partial t} \left( u + 1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \cdot \frac{s(u)}{100} \right) = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}. \quad (7)$$

Hierin bedeutet  $s(u)$  den funktionalen Zusammenhang, der durch die  $O_2$ -Dissoziationskurve zwischen Konzentration und Hb-Sättigung gegeben ist. Bei dieser direkten Einführung des Kurvenverlaufs der Dissoziationskurve in die Differentialgleichung wird das Verhältnis der Gleichgewichtskonstanten der Reaktion  $O_2 + Hb = O_2Hb$  in Rechnung gestellt.

Wird die  $O_2$ -Bindungskurve durch eine Gerade angenähert, so geht Gl. (7) über in

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D' \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad \text{mit} \quad D' = \frac{D}{1 + 1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \cdot \frac{N}{100} \cdot \frac{1}{\alpha}}. \quad (8)$$

$N$  stellt hierin den Tangens des Neigungswinkels der Ersatzgeraden dar (Abb. 4).

Das angegebene Verfahren wurde bei der mathematischen Behandlung der Sauerstoffdiffusion in der Lunge (THEWS 1957b) und im Herzen (OPTIZ u. THEWS 1952) angewandt.

Zu dem Ergebnis Gl. (8) gelangt man auch durch eine mehr anschauliche Betrachtung. Wenn die Reaktionszeiten der Reaktion  $O_2 + Hb = O_2Hb$  klein sind gegenüber den Diffusionszeiten, kann man die Sauerstoffaufnahme durch das Hämoglobin als zusätzliche „Löslichkeit“ auffassen. Die *scheinbare Gesamtlöslichkeit*  $\alpha'$  setzt sich dann additiv zusammen aus der echten physikalischen Löslichkeit  $\alpha$  und der zusätzlichen „Löslichkeit“ über das Hämoglobin  $1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \cdot \frac{N}{100}$ , wobei  $N$  wiederum

die Neigung der Dissoziationskurve in dem betreffenden Bereich ist:

$$\alpha' = \alpha + 1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \cdot \frac{N}{100}.$$

Dann lautet die partielle Differentialgleichung der Diffusion

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{K}{\alpha'} \Delta u \quad \text{oder} \quad \frac{\partial p}{\partial t} = \frac{K}{\alpha'} \Delta p. \quad (9)$$

Man erkennt die Übereinstimmung mit Gl. (8). Gleichzeitig zeigt sich der Vorteil, der sich bei der Rechnung mit der  $O_2$ -Leitfähigkeit  $K$  ergibt. Diese Größe bleibt für jeden Bereich der Dissoziationskurve konstant, während der Diffusionskoeffizient  $D'$  mit der unterschiedlichen „Löslichkeit“ seine Größe ändert.

### III. Die mathematische Behandlung der Sauerstoffdiffusion im Erythrocyten

#### 1. Eindimensionale Diffusion im Erythrocyten

In einer Reihe von Fällen, sowohl bei Modellversuchen als auch bei Diffusionsprozessen im Organismus, läßt sich die mathematische Behandlung der Diffusion dadurch vereinfachen, daß man annimmt, daß die Diffusion vorzugsweise in einer Dimension erfolgt. In erster Näherung kann man auch die  $O_2$ -Diffusion im Erythrocyten als eindimensional auffassen.

Sind die Voraussetzungen für die Anwendung der Methode der vorrückenden Front gegeben, dann gilt nach Integration der Gl. (6) für den eindimensionalen Fall die Beziehung

$$t = \frac{1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \left( a \cdot \frac{s}{100} \right)^2}{8 K (p_A - p_s)}. \quad (10)$$

Hierin bedeuten:  $t$  die Zeit;  $a$  die Erythrocytendicke;  $c_{Hb}$  die Hämoglobinkonzentration in Gramm-Prozent;  $p_A$  den konstanten äußeren Partialdruck;  $p_s$  den Sättigungsdruck (den niedrigsten  $O_2$ -Partialdruck, bei dem nach Maßgabe der Dissoziationskurve die Hb-Sättigung praktisch 100% beträgt);  $K$  die  $O_2$ -Leitfähigkeit;  $s$  die Hb-Sättigung in Prozent, die spektralphotometrisch direkt gemessen werden kann.

Auch die Differentialgleichung von THEWS läßt sich unter der Annahme, daß sich die Dissoziationskurve in dem betreffenden Bereich durch eine Gerade ersetzen läßt, in geschlossener Form integrieren, wenn die folgenden speziellen Nebenbedingungen gegeben sind:

$$p(o, t) = p(a, t) = p_A \quad (\text{Konstanter äußerer } O_2\text{-Partialdruck)} \quad (11)$$

$$p(x, o) = p_o \quad (\text{Konstanter Anfangspartialdruck}). \quad (11)$$

Das Ergebnis lautet dann:

$$\frac{p - p_A}{p_0 - p_A} = \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{2n+1} \cdot \sin \frac{(2n+1)\pi x}{a} \cdot e^{-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 K t}{a^2 \cdot \alpha'}} \quad (12)$$

mit 
$$\alpha' = \alpha + 1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \cdot \frac{N}{100}.$$

Hierin bedeuten:  $p$  den orts- und zeitabhängigen Partialdruck;  $p_A$  den Randpartialdruck;  $p_0$  den Anfangspartialdruck;  $x$  den Abstand von der Oberfläche;  $a$  die Erythrocytendicke;  $t$  die Zeit;  $K$  die  $O_2$ -Leitfähigkeit (Kroghscher Diffusionskoeffizient);  $\alpha$  den Zahlenwert des Löslichkeitskoeffizienten;  $N$  die Neigung der Ersatzgeraden;  $n$  den laufenden Index der Summe.

Für den mittleren Partialdruck im Erythrocyten als Funktion der Zeit folgt hieraus die Beziehung:

$$\frac{p_m - p_A}{p_0 - p_A} = \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 K t}{a^2 \cdot \alpha'}}. \quad (13)$$

## 2. Eindimensionale Diffusion in den Erythrocyten mit einer Plasma-Randschicht

Die für den isolierten Erythrocyten experimentell gefundenen  $O_2$ -Diffusionszeiten können nicht ohne weiteres bei der zeitlichen Analyse des Gaswechsels im Organismus benutzt werden, weil die außerhalb des Erythrocyten liegenden Diffusionsstrecken (Plasma, Membran) den Austauschvorgang verzögern. Der Einfluß der äußeren Diffusionsstrecken ist quantitativ nur dann zu erfassen, wenn das Verhältnis der Diffusionswege ( $a$ ) innerhalb und außerhalb der Erythrocyten und das entsprechende Verhältnis der  $O_2$ -Leitfähigkeiten ( $K$ ) bekannt ist. Liegt der geometrisch einfache Fall einer ebenen Erythrocytenschicht (Schichtdicke  $a_2$ ), die beiderseits von einer halb so dicken Plasmaschicht (Schichtdicke  $a_1$ ) begrenzt wird, vor, dann betragen diese Verhältnisse etwa  $\frac{a_1}{a_2} = \frac{1}{2}$  und  $\frac{K_1}{K_2} = 2$ . (Der Index 1 möge für die Plasmaschicht, der Index 2 für die Erythrocytenschicht gelten.) Nach I gilt außerdem die Grenzflächenbedingung:

$$K_1 \cdot (\text{grad } p_1)_n = K_2 \cdot (\text{grad } p_2)_n.$$

Unter den genannten Voraussetzungen läßt sich die Gl. (6) für das Verfahren der vorrückenden Front integrieren. Man findet für die  $O_2$ -Diffusion in eine ebene Plasmaschicht mit anschließender Erythrocytenschicht:

$$t = \frac{1,34}{8K} \frac{c_{Hb}}{100} \cdot a^2 \cdot \left[ \frac{s}{100} + \left( \frac{s}{100} \right)^2 \right]. \quad (14)$$

Hier ist  $a$  die Erythrocytenschichtdicke. Sonst gelten die unter III 1 angeführten Bezeichnungen.

Ist allgemeiner das Verhältnis der O<sub>2</sub>-Leitfähigkeiten  $\frac{K_1}{K_2} = \sigma$ , so gilt die Beziehung

$$t = \frac{1,34 \frac{c_{Hb}}{100} a_2^2}{8 K_2 (p_A - p_s)} \left[ \frac{2a_1 s}{a_2 \sigma 100} + \left( \frac{s}{100} \right)^2 \right] \quad (15)$$

( $a_1 =$  Plasmaschichtdicke,  $a_2 =$  Erythrocytenschichtdicke).

Das Näherungsverfahren von THEWS läßt sich für die oben formulierten Nebenbedingungen ebenfalls erweitern. Es ergibt sich für die O<sub>2</sub>-

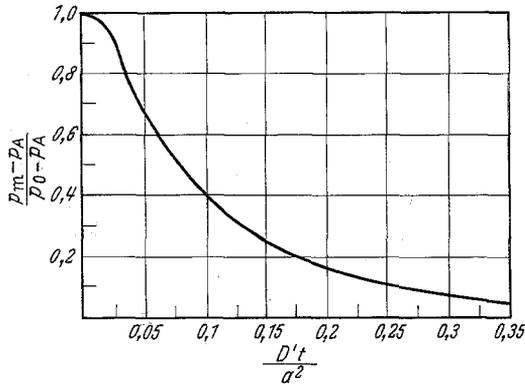


Abb.1. Diagramm zur Berechnung des zeitlichen Verlaufs der O<sub>2</sub>-Diffusion in eine Erythrocytenschicht mit Plasmarand nach dem Näherungsverfahren von THEWS.

Abzisse  $\frac{D't}{a^2}$ ; Ordinate  $\frac{p_m - p_A}{p_0 - p_A}$ .

Es bedeuten:  $p_m$  mittlerer Druck im Innern des Erythrocyten,  $p_A$  äußerer Partialdruck,  $p_0$  Anfangsdruck im Erythrocyteninnern,  $a$  Erythrocytendicke,  $D' = \frac{K}{\alpha'}$  scheinbarer Diffusionskoeffizient.

Der Berechnung der Kurve wurde zugrunde gelegt, daß sich die O<sub>2</sub>-Leitfähigkeit des Erythrocyten ( $K_2$ ) zu der des Plasmas ( $K_1$ ) verhält wie  $\frac{K_1}{K_2} = 2$  und daß sich die Erythrocytendicke ( $a_2$ ) und die Dicke der Plasmarandschicht ( $a_1$ ) verhalten wie  $\frac{a_1}{a_2} = \frac{1}{2}$

Diffusion in eine ebene Erythrocytenschicht, die beiderseits von Plasmaschichten halber Erythrocytendicke begrenzt wird:

$$\frac{p_m - p_A}{p_0 - p_A} = \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot \cos \frac{(2n+1) \cdot \pi}{6} \cdot e^{-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 K t}{a_2^2 \cdot \alpha'}} \quad (16)$$

Es gelten wiederum die Bezeichnungen des Abschnittes III 1.

Der durch diese Gleichung gegebene funktionale Zusammenhang zwischen  $\frac{p_m - p_A}{p_0 - p_A}$  und  $\frac{K t}{a_2^2 \cdot \alpha'} = z$  ist in Abb.1 graphisch dargestellt.

Damit gestaltet sich die Berechnung der Diffusionszeiten sehr einfach, vorausgesetzt, daß die Anwendung des Verfahrens überhaupt erlaubt ist,

d. h. daß die Dissoziationskurve in dem betrachteten Bereich durch eine Gerade ersetzt werden kann. Es gilt dann:

$$t = z \cdot a^2 \frac{\alpha'}{K} = z \cdot a_2^2 \frac{\alpha + 1,34 \frac{c_{Hb}}{100} \cdot \frac{N}{100}}{K}, \quad (17)$$

wobei  $z$  aus Abb. 1 zu entnehmen ist.

### 3. Dreidimensionale Diffusion im Erythrocyten

Bei den bisherigen Annäherungen zur Berechnung der  $O_2$ -Diffusionszeiten wurde angenommen, daß die Diffusion nur in Richtung der Erythrocytenachse erfolgt. In Wirklichkeit werden auch in den anderen Richtungen — besonders zu Beginn des Ausgleichsvorganges — beträchtliche  $O_2$ -Mengen aufgenommen oder abgegeben, so daß die tatsächlichen Diffusionszeiten kürzer werden.

Um das räumliche Diffusionsproblem möglichst einfach mathematisch erfassen zu können, ersetzen wir den Erythrocyten durch einen Quader mit quadratischer Grundfläche, dessen Volumen und dessen Dicke mit denen des Erythrocyten übereinstimmt.

	Erythrocyt *	Ersatzquader
Mittleres Volumen . . . . .	85 $\mu^3$	85 $\mu^3$
Mittlere Dicke . . . . .	1,8 $\mu$	c = 1,8 $\mu$
Quaderbreite . . . . .		a = b = 6,9 $\mu$
Mittlere Oberfläche . . . . .	140, $\mu^2$	145 $\mu^2$

\* (s. DAMASHEK 1948; PONDER 1956; TOMPKINS 1954; VERVEEN 1951; WHITEY 1939; WINTROBE 1952).

Da der Quader mit dem Erythrocyten fast oberflächengleich ist und da die Diffusionsmengen wesentlich von der Oberfläche abhängen, ist zu erwarten, daß die Diffusionszeiten des Quaders gut mit denen des Erythrocyten übereinstimmen. Zur Lösung des Problems führen wir kartesische Koordinaten ein und orientieren den Quader so, daß seine Achse parallel zur  $x$ -Achse liegt und daß seine Begrenzungsflächen durch die Ebenen:

$$\begin{aligned} x &= 0; & x &= a \\ y &= 0; & y &= b \\ z &= 0; & z &= c \end{aligned}$$

gegeben sind.

Die Differentialgleichung der Diffusion in kartesischen Koordinaten lautet:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{K}{\alpha'} \cdot \left( \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} \right).$$

Als Randbedingungen wählen wir:

$$\left. \begin{aligned} p(O, y, z, t) &= p(a, y, z, t) \\ p(x, O, z, t) &= p(x, b, z, t) \\ p(x, y, O, t) &= p(x, y, c, t) \end{aligned} \right\} = p_A$$

und als Anfangsbedingung:

$$p(x, y, z, 0) = p_O \quad \text{im Gebiet} \quad \begin{aligned} 0 < x < a \\ 0 < y < b \\ 0 < z < c \end{aligned}$$

Die Differentialgleichung läßt sich durch einen Produktansatz lösen.

$$\frac{p - p_A}{p_O - p_A} = f_a(x, t) \cdot f_b(y, t) \cdot f_c(z, t).$$

Für  $f_a(x, t)$ ,  $f_b(y, t)$  und  $f_c(z, t)$  ergibt sich mit diesem Ansatz jeweils die Differentialgleichung (7). Die Rand- und Anfangsbedingungen für jede dieser Funktionen sind:

$$\begin{aligned} f_a(0, t) = f_a(a, t) = 0 & ; f_b(0, t) = f_b(b, t) = 0 & ; f_c(0, t) = f_c(c, t) = 0 \\ f_a(x, 0) = 1, 0 < x < a & ; f_b(y, 0) = 1, 0 < y < b & ; f_c(z, 0) = 1, 0 < z < c \end{aligned}$$

Die Lösung für  $f_a(x, t)$  ist identisch mit der eindimensionalen Lösung Gl. (12).  $f_b(y, t)$  und  $f_c(z, t)$  lassen sich hieraus ableiten, indem in Gl. (12)  $a$  durch  $b$  bzw.  $c$  und  $x$  durch  $y$  bzw.  $z$  ersetzt werden. Der mittlere  $O_2$ -Druck im Erythrocyten wird analog zu Gl. (13)

$$\begin{aligned} \frac{p_m - p_A}{p_O - p_A} &= \underbrace{\frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{-(2n+1)^2 \pi^2 \frac{K \cdot t}{a^2 \cdot \alpha^2}}}_{f_{ma}} \\ &\cdot \underbrace{\frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{-(2n+1)^2 \pi^2 \frac{K \cdot t}{\alpha' \cdot b^2}}}_{f_{mb}} \\ &\cdot \underbrace{\frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{-(2n+1)^2 \pi^2 \frac{K \cdot t}{\alpha' \cdot c^2}}}_{f_{mc}} \end{aligned} \tag{18}$$

In Abb. 2 sind die drei Faktoren  $f_{ma}$ ,  $f_{mb}$  und  $f_{mc}$  sowie ihr Produkt in Abhängigkeit von  $\frac{K \cdot t}{a^2 \cdot \alpha^2}$  aufgetragen. ( $f_{ma}$  gibt die Lösung des Diffusionsproblems an, wenn nur die eindimensionale Diffusion der Erythrocyten in Richtung der Achse berücksichtigt wird.)

## IV. Ergebnisse

Die im Abschnitt III behandelten Fälle der  $O_2$ -Diffusion lassen sich im Experiment verwirklichen.

Eine eindimensionale Diffusion liegt praktisch dann vor, wenn  $O_2$  in eine Erythrocytenschicht hineindiffundiert. Von THEWS (1959) wurde eine Meßvorrichtung entwickelt, die es gestattet, defibriniertes Blut zu so

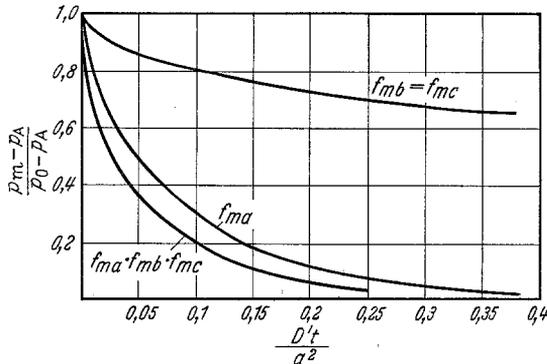


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der dreidimensionalen  $O_2$ -Diffusion in einem Quader, der das Volumen und die Dicke eines Erythrocyten besitzt.

Bei der Berechnung wurden zugrunde gelegt: Erythrocytendicke:  $1,8 \mu$ , Erythrocytenvolumen:  $85 \mu^3$ . Es bedeuten:  $p_m$  mittlerer Druck im Innern des Erythrocyten,  $p_A$  äußerer Partialdruck,  $p_0$  Anfangsdruck im Erythrocyten,  $f_{ma}$  eindimensionale Diffusion in Richtung der Quaderachse,  $f_{mb} = f_{mc}$  eindimensionale Diffusion senkrecht zur Achse,  $f_m = f_{ma} \cdot f_{mb} \cdot f_{mc}$  dreidimensionale Diffusion in den Quader,  $D' = \frac{K}{\alpha}$  scheinbarer Diffusionskoeffizient,  $\alpha$  mittlere Erythrocytendicke,  $t$  Zeit

dünnen Lamellen auszuziehen, daß eine einlagige Schicht von Erythrocyten entsteht, die beiderseits von Plasma bedeckt ist. Nach mikroskopischen Schichtdickenmessungen hat die Plasmaschicht jeweils etwa die halbe Dicke der Erythrocyten.

Durch einen Gasstrom, der an beiden Seiten der Erythrocytenschicht vorbeiströmt, wird die Schicht mit einem bestimmten  $O_2$ -Druck äquilibriert. Die bei einer  $O_2$ -Druckänderung, die in weniger als  $1/100$  sec vorgenommen werden kann, auftretenden Änderungen der  $O_2$ -Sättigung lassen sich photometrisch verfolgen.

Speziell wurden Aufsättigungsversuche vom  $O_2$ -Druck 0 auf Drucke von 8 mm Hg und 150 mm Hg durchgeführt. Der gemessene zeitliche Verlauf der Aufsättigung auf 8 mm Hg bzw. auf 150 mm Hg ist in Abb. 3 wiedergegeben (Punkte: 8 mm Hg, Kreise: 150 mm Hg).

Zum Vergleich der gemessenen mit den berechneten Kurven ist die Kenntnis der  $O_2$ -Bindungskurve erforderlich. Da die Messungen ohne  $CO_2$ -Zusatz durchgeführt wurden und daher die Standard-Dissoziationskurven nicht verwendet werden konnten, wurden die Bindungskurven

unter den vorliegenden Versuchsbedingungen bei 20° C aufgenommen (Abb.4).

Da bereits bei 10 mm Hg fast vollständige Sättigung vorliegt, läßt sich nach Gl. (10) und (14) für O<sub>2</sub>-Aufsättigungen auf 150 mm Hg

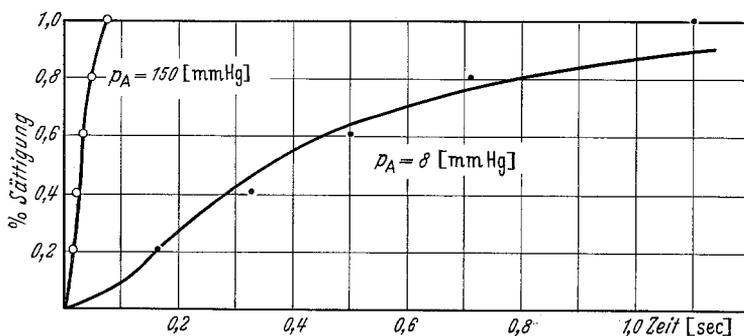


Abb.3. Berechneter (ausgezogene Kurven) und gemessener (Punkte und Kreise) zeitlicher Verlauf der O<sub>2</sub>-Aufnahme einer Erythrocytenschicht mit Plasmarand. Abszisse: Zeit in Sekunden. Ordinate: O<sub>2</sub>-Sättigung in Prozent. Punkte: Aufsättigung von 0 auf 150 mm Hg. Kreise: Aufsättigung von 0 auf 8 mm Hg.

Bei der Berechnung wurde zugrunde gelegt: O<sub>2</sub>-Leitfähigkeit der Erythrocyten

$$K_2 = 3,3 \cdot 10^{-10} \left[ \frac{\text{cm}^3 \text{ O}_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mm Hg}} \right], \text{ O}_2\text{-Leitfähigkeit des Plasmas } K_1 = 6,5 \cdot 10^{-10} \left[ \frac{\text{cm}^3 \text{ O}_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mm Hg}} \right]$$

Erythrocytendicke  $a_2 = 1,8 \cdot 10^{-4}$  [cm], Plasmarand  $a_1 = 0,9 \cdot 10^{-4}$  [cm], Steigung der

$$\text{O}_2\text{-Dissoziationskurve } N = \frac{100}{9} \left[ \frac{1}{\text{mm Hg}} \right]$$

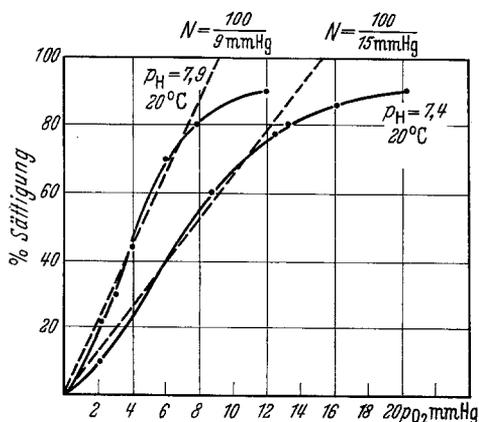


Abb.4. O<sub>2</sub>-Dissoziationskurve des verwendeten Blutes, spektralphotometrisch aufgenommen bei 20° C und p<sub>H</sub> = 7,4 bzw. p<sub>H</sub> = 7,9. Abszisse: O<sub>2</sub>-Partialdruck in Millimeter Hg, Ordinate: Hb-Sättigung in Prozent, N Neigung der Ersatzgeraden (siehe Text)

gut die Methode der „vorrückenden Front“ anwenden. Bei Aufsättigungen auf 8 mm Hg O<sub>2</sub>-Druck läßt sich dagegen die Bindungskurve durch eine Gerade annähern, was die Anwendung der Formel (17) erlaubt.

Setzen wir in Formel (14), die die Aufsättigung nach der Methode der „vorrückenden Front“ beschreibt:

$$\begin{aligned} c_{Hb} &= 33 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1} \\ a &= 1,8 \mu \\ K &= 3,3 \cdot 10^{-10} \frac{\text{cm}^3 \text{O}_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mm Hg}} \\ p_A &= 150 \text{ mm Hg} \\ p_s &= 10 \text{ mm Hg}, \end{aligned}$$

so erhalten wir die in Abb. 3 ausgezogene mit  $P_A = 150 \text{ mm Hg}$  bezeichnete Kurve.

Wird andererseits in Formel (17), die die Thewssche Näherung mit Plasmarandschicht beschreibt,

$$\begin{aligned} c_{Hb} &= 33 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1} \\ N &= \frac{100}{9} \cdot \frac{1}{\text{mm Hg}} \quad (\text{aus der Bindungskurve Abb. 4, } p_H = 7,9) \\ a &= 1,8 \mu \\ K &= 3,3 \cdot 10^{-10} \frac{\text{cm}^3 \text{O}_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mm Hg}} \end{aligned}$$

gesetzt, so ergibt sich die mit  $p_A = 8 \text{ mm Hg}$  bezeichnete durchgezogene Kurve.

Ein Vergleich der gemessenen mit den berechneten Werten zeigt, daß sich unter den vorliegenden Versuchsbedingungen ( $p_H = 7,9$ ;  $20^\circ \text{C}$ ) die Aufsättigung vom anfänglichen  $\text{O}_2$ -Druck 0 auf einen hohen

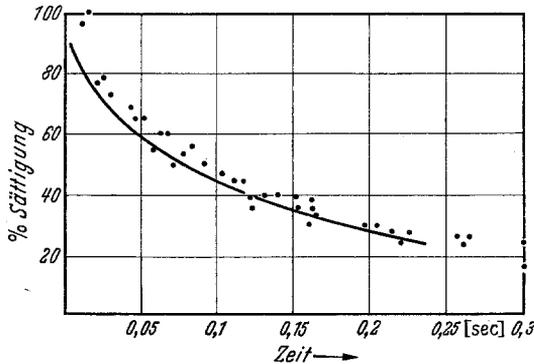


Abb. 5. Berechneter (ausgezogene Kurve) und mit dem Kurzzeitspektroanalysator nach LÜBBERS u. NIESEL gemessener (Punkte) zeitlicher Verlauf der  $\text{O}_2$ -Abgabe einer Erythrocytensuspension.

Abzisse: Entsättigungszeit in Sekunden, Ordinate:  $\text{O}_2$ -Sättigung in Prozent.

Bei der Berechnung wurde zugrunde gelegt: Erythrocytendicke  $a_2 = 1,8 \cdot 10^{-4} \text{ [cm]}$ , Steigung der

$$\text{O}_2\text{-Bindungskurve } \frac{100}{15} \left[ \frac{1}{\text{mm Hg}} \right], \text{ O}_2\text{-Leitfähigkeit } 3,3 \cdot 10^{-10} \left[ \frac{\text{cm}^3 \text{O}_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mm Hg}} \right]$$

O<sub>2</sub>-Druck durch die Methode der „vorrückenden Front“ und die Aufsättigung auf einen niederen O<sub>2</sub>-Druck durch das Näherungsverfahren nach THEWS berechnen läßt.

Eine dreidimensionale O<sub>2</sub>-Diffusion in den Erythrocyten liegt dann vor, wenn Erythrocyten, die mit einem O<sub>2</sub>-Druck  $p_0$  äquilibriert wurden, sehr schnell mit einer Lösung eines anderen O<sub>2</sub>-Druckes  $p_A$  gemischt werden. Von NIESEL, THEWS u. LÜBBERS wurde eine Anordnung

Tabelle 2. Berechnete Werte für die Halbsättigungs- ( $t_{1/2}$ ) und Vollsättigungszeit ( $t_v = 95\%_0$  Entsättigung bzw. Aufsättigung) bei der O<sub>2</sub>-Diffusion im Erythrocyten für 20° C

	Dreidimensionale Diffusion		Eindimensionale Diffusion		Eindimensionale Diffusion mit Plasmarand	
	$t_{1/2}$ [sec]	$t_v$ [sec]	$t_{1/2}$ [sec]	$t_v$ [sec]	$t_{1/2}$ [sec]	$t_v$ [sec]
Aufsättigung $p_{O_2} = 0 \rightarrow 150$ mm Hg	—	—	0,0094	0,038	0,028	0,076
Aufsättigung $p_{O_2} = 0 \rightarrow 8$ mm Hg und Entsättigung $p_{O_2} = 8 \rightarrow 0$ mm Hg	0,13	0,95	0,22	1,3	0,35	1,3

Der Berechnung wurden folgende Daten zugrunde gelegt:

Erythrocytendicke:  $a = 1,8 \cdot 10^{-4}$  (cm);

Löslichkeitskoeffizient  $\alpha = 0,031 \left[ \frac{\text{cm}^3 \text{O}_2}{\text{cm}^3 \text{Atm}} \right]$ ;

O<sub>2</sub>-Leitfähigkeit  $K = 3,3 \cdot 10^{-10} \left[ \frac{\text{cm}^3 \text{O}_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mmHg}} \right]$ ;

Hb-Konzentration  $c_{Hb} = 33$  [g-%<sub>0</sub>];

Steigung der Dissoziationskurve  $N = \frac{100}{9} \left[ \frac{1}{\text{mmHg}} \right]$  (siehe Abb.4).

entwickelt, mit der diese Mischung in 7 msec vorgenommen werden kann: Erythrocytensuspensionen, die mit einem bestimmten O<sub>2</sub>-Druck äquilibriert sind, werden in Ringer-Lösung eines anderen, vorgegebenen O<sub>2</sub>-Partialdruckes geschossen. Bei diesem Mischvorgang läßt sich im allgemeinen die für die Auswertung der Formel (18) erforderliche konstante Randbedingung nicht erreichen; der O<sub>2</sub>-Druck ändert sich in der Umgebung des Erythrocyten durch Aufnahme oder Abgabe von Sauerstoff wesentlich und verlängert dadurch die Auf- und Entsättigungszeiten des Erythrocyten. Im Falle der O<sub>2</sub>-Abgabe lassen sich jedoch konstante Randbedingungen dadurch erzielen, daß der Ringer-Lösung in ausreichender Konzentration Natrium-Dithionit zur O<sub>2</sub>-Bindung zugesetzt wird. In Abb.5 sind die bei konstanten Randbedingungen gemessenen

O<sub>2</sub>-Diffusionszeiten wiedergegeben (Punkte). Zum Vergleich der gemessenen Werte mit der aus Formel (18) berechneten Kurve setzen wir:

$$c_{Hb} = 33 \text{ g.}\%$$

$$N = \frac{100}{15} \cdot \frac{1}{\text{mm Hg}} \quad (\text{aus der Bindungskurve Abb. 4; } p_H 7,4)$$

$$a = 1,8 \cdot 10^{-4} \text{ cm}$$

$$K = 3,3 \cdot 10^{-10} \frac{\text{cm}^3 \text{ O}_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mm Hg}}$$

Die ausgezogene Kurve der Abb. 5 stellt die hieraus berechneten Werte dar.

Berechnete und gemessene Kurve stimmen bis auf eine Parallelverschiebung von etwa  $\frac{1}{100}$  sec gut miteinander überein. Wie wir zeigen konnten, beruht die Parallelverschiebung darauf, daß zunächst der physikalisch gelöste Sauerstoff abdiffundieren muß, bevor eine Ent-sättigung des Hb stattfinden kann. Einen Vergleich der Diffusionszeiten für den dreidimensionalen Fall, den eindimensionalen Fall und die ein-dimensionale Diffusion in eine Erythrocytenschicht mit anschließender Plasmaschicht gibt Tab. 2.

### Zusammenfassung

Um eine Deutung von Ergebnissen, die bei O<sub>2</sub>-Diffusionsversuchen an Erythrocytensuspensionen (NIESEL, THEWS, LÜBBERS 1959) und Blutlamellen (THEWS 1959) gewonnen wurden, zu ermöglichen, wird eine mathematische Untersuchung der hierfür geltenden Gesetzmäßigkeiten durchgeführt. Da es sich hierbei um Diffusionsprozesse mit gekoppelter chemischer Reaktion handelt, müssen die für diesen Fall erweiterten partiellen Differentialgleichungen der Diffusion unter Berücksichtigung der speziellen Rand- und Anfangsbedingungen integriert bzw. im Näh-rungsverfahren gelöst werden. Erfolgt die O<sub>2</sub>-Diffusion in zwei oder mehr Medien mit unterschiedlichen Diffusionseigenschaften, so sind, wie in der Arbeit gezeigt wird, noch zusätzliche Bedingungen für die Grenzflächen zu beachten.

Da die bei Diffusionsversuchen realisierten Nebenbedingungen denjenigen im lebenden Organismus sehr nahe kommen, lassen sich die abgeleiteten Gleichungen auch zur Interpretation von O<sub>2</sub>-Diffusionsprozessen in Lunge und Gewebe verwenden.

Im einzelnen werden die folgenden Diffusionsvorgänge behandelt und Lösungen für die entsprechenden mathematischen Ansätze gegeben:

1. Dreidimensionale O<sub>2</sub>-Diffusion im Erythrocyten mit konstanten Rand- und Anfangsbedingungen.

2. Eindimensionale  $O_2$ -Diffusion in eine Plasmaschicht mit anschließender Erythrocytenschicht, ebenfalls für konstante Nebenbedingungen.

Ein Vergleich der gemessenen und berechneten Werte zeigt, daß der  $O_2$ -Austausch des Erythrocyten als Diffusionsvorgang gedeutet werden kann, wobei die Erythrocytenmembran kein merkliches Diffusionshindernis bildet. Als Diffusionskonstante für das Innere der Erythrocyten ergibt sich

$$D = 0,8 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1} \quad \text{bzw.} \quad K = 3,3 \cdot 10^{-10} \frac{\text{cm}^3 O_2}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot \text{mm Hg}}$$

### Literatur

- CRANK, J.: *Philosophic. Mag.* **39**, 140 (1948); **43**, 811 (1952). — DAMASHEK, W.: *Hemolytic Mechanisms; Blood, Special Issue* **43**, 2 (1948). — DANCKWERTS, P. V.: *Trans. Faraday Soc.* **47**, 1014 (1951). — D'ANS, J., u. E. LAX: Berlin, Göttingen, Heidelberg 1943. — HILL, A. V.: *Proc. roy. Soc. Edinb. B* **104**, 39 (1928). — KLUG, A., F. KREUZER u. F. J. W. ROUGHTON: *Proc. roy. Soc. Edinb. B* **145**, 452 (1956). — KREUZER, F.: *Habilitationsschrift* Fribourg 1953. — KROGH, A.: *J. of Physiol. (Lond.)* **52**, 391 (1918/19). — LONGMUIR, J. S., and F. J. W. ROUGHTON: *J. of Physiol. (Lond.)* **118**, 364 (1952). — NICOLSON, P., and F. J. W. ROUGHTON: *Proc. roy. Soc. Edinb. B* **138**, 241 (1951). — NIESEL, W., G. THEWS u. D. LÜBBERS: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **268**, 296 (1959). — OPITZ, E., u. G. THEWS: *Arch. f. Kreislaufforsch.* **18**, 137 (1952). — O'SULLIVAN, D. G.: *Bull. Math. Biophysics* **17**, 141 (1955). — PONDER, E.: *Nature (Lond.)* **178**, 265 (1956). — ROUGHTON, F. J. W.: *Proc. roy. Soc. Edinb. B* **111**, 1 (1932); — **140**, 203 (1952). — THEWS, G.: in OPITZ, E., u. M. SCHNEIDER: *Ergebn. Physiol.* **46**, 126 (1950). — *Naturwissenschaften* **43**, 160 (1956). — *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 138 (1957a); **265**, 154 (1957b); **268**, 308 (1959). — TOMPKINS, E. H.: *J. Lab. clin. Med.* **43**, 212 (1954). — VERVEEN, D.: *Proc. kon. ned. Akad. Wet. C.* **54**, 66 (1951). — WHITBY, L. E. H., and C. J. G. BRITTON: *Disorders of the blood.* London 1939. — WINTROBE, M. M.: *Clinical Hematology.* Philadelphia 1952.

Dr. Dr. GERHARD THEWS, Physiologisches Institut der Universität, Kiel,  
Neue Universität