

O. Habler¹ · J. Meier² · A. Pape² · H. Kertscho² · B. Zwißler²

¹ Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt a. M.

² Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum der Johann Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt a. M.

Perioperative Anämietoleranz

Mechanismen, Einflussfaktoren, Grenzen

Problematik der Fremdbluttransfusion

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 4 Mio. allogene Blutkonserven transfundiert, in den USA ca. 12–16 Mio. [24]. Trotz ständiger Weiterentwicklung der Verfahren zur Qualitätssicherung bei der Gewinnung und Transfusion von allogenen Blut (spezielles Antikörperscreening im Spenderblut, Auskreuzung aller für die Transfusion geplanten Blutkonserven), ist jede Fremdbluttransfusion noch immer mit einem „Restrisiko“ für den Empfänger verbunden (■ **Tab. 1**; Übersichten in [4, 47, 103]). An erster Stelle stehen dabei *allergische Reaktionen*, das *transfusionsbedingte Lungenversagen* („*transfusion-related acute lung injury*“, TRALI) und die *Transfusion von empfängerinkompatiblen Blut* (z. B. infolge Verwechslung von Kreuzblutproben oder Konserven), gefolgt von *transfusionsassoziierten Infektionen* mit viralen und bakteriellen Erregern. Der Stellenwert der durch allogene Transfusion induzierten *Immunmodulation/-suppression* wird noch diskutiert: Das Risiko postoperativer Wundinfektionen scheint positiv mit der Anzahl perioperativ transfundierter Fremdblutkonserven zu korrelieren [111]; die Datenlage bezüglich einer transfusionsassoziierten Erhöhung der Rezidivrate maligner Tumoren ist uneinheitlich [7, 43]. Insgesamt mehren sich die Hinweise, dass eine „liberale“ Transfusionsstrategie die Überlebensrate von

Patienten verschlechtert. Dies konnte für Intensivpatienten, Patienten mit akutem Koronarsyndrom und herzchirurgische Patienten nach Anlage eines aortokoronaren Gefäßbypasses gezeigt werden, die auf Hämoglobin- (Hb-)Konzentrationen über 10 g/dl (6,21 mmol/l) transfundiert wurden [41, 54, 81, 86, 109].

Etwa die Hälfte der 16 Mio. jährlich in den USA transfundierten allogenen Blutkonserven erhalten Patienten mit einem Lebensalter von über 65 Jahren [106]. Mit der allgemeinen Verbesserung des Gesundheitssystems steigen der prozentuale Anteil dieser Altersgruppe an der Gesamtbevölkerung und damit auch die Zahl großer chirurgischer Eingriffe mit hohen Blutverlusten. In den USA wird sich die Zahl der über 65-Jährigen nach neuesten Schätzungen bis zum Jahr 2030 mehr als verdoppeln; voraussichtlich werden dann allein in dieser Altersgruppe 12–13 Mio. Transfusionen allogenen Blutes erforderlich [106]. Insgesamt registriert die amerikanische Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) eine konstant rückläufige Spendebereitschaft in der Bevölkerung und rechnet im Jahr 2030 mit einer Fehlzahl von 4 Mio. Fremdblutkonserven. Was dies für die Kostenentwicklung im Transfusionswesen bedeuten wird, ist derzeit nicht abzusehen. Man geht jedoch davon aus, dass sich der Preis einer Fremdblutkonserve mindestens verdoppeln wird. Vergleichbare Berechnungen liegen für die Bundesrepublik Deutschland nicht vor. Die Ent-

wicklung dürfte sich jedoch nicht wesentlich von der für die USA vorhergesagten unterscheiden.

Um das nach wie vor bestehende Restrisiko für den Patienten weiter zu senken und die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen bestmöglich zu kontrollieren, sollte die Transfusion von Fremdblut bei chirurgischen Eingriffen, wenn möglich, ganz vermieden, zumindest aber auf ein Mindestmaß reduziert werden. Voraussetzung hierfür ist – neben einer schonenden Operationstechnik und der konsequenten perioperativen Anwendung fremdblutsparender Maßnahmen (Übersicht in [32]) – die Nutzung der natürlicherweise vorhandenen „Anämietoleranz“ des menschlichen Organismus.

Stellenwert der natürlichen Anämietoleranz bei der perioperativen Einsparung von Fremdblut

Es besteht heute kein Zweifel mehr, dass der menschliche Organismus nicht auf

Vorteile bei perioperativer Nutzung der natürlichen Anämietoleranz

- Toleranz größerer Blutverluste bei gleichem Hb-Abfall (Verlust von „verdünntem Blut“)
- Hinauszögern des Transfusionsbeginns (optimal: bis nach Blutstillung)
- Möglichkeit zur Gewinnung von autologem Blut [akute normovolämische Hämodilution (ANH), „cell saving“ und maschinelle Autotransfusion (MAT)]

seine „normale“ Hb-Konzentration angewiesen ist, sondern – Normovolämie vorausgesetzt – deutlich niedrigere Hb-Konzentrationen ohne Schädigung der Organfunktionen toleriert. Der operative Patient profitiert in verschiedener Hinsicht von einer Nutzung seiner natürlicherweise vorhandenen Anämietoleranz (s. Infobox „Vorteile bei perioperativer Nutzung der natürlichen Anämietoleranz“):

1. Je ausgeprägter der Grad der normovolämischen Verdünnungsanämie, desto geringer ist die Reduktion der zirkulierenden Erythrozytenmasse mit jedem Milliliter Blutverlust. Ein anämischer Patient toleriert bei gleichem absoluten Hb-Abfall größere Blutverluste als ein Patient mit normaler Hb-Konzentration, da er zunehmend „verdünntes Blut“ verliert.
2. Je vollständig die Anämietoleranz des Patienten intraoperativ ausgeschöpft wird, desto länger kann der Transfusionsbeginn hinausgezögert werden – im Optimalfall bis nach erfolgreichem Abschluss der chirurgischen Blutstillung. Zudem kann im Rahmen einer maschinellen Autotransfusion (MAT) das aus dem Operationsfeld abgesaugte Blut gesammelt werden, und die darin enthaltenen Erythrozyten können nach Reinigung und evtl. hochenergetischer Bestrahlung (Tumorchirurgie) [39] retransfundiert werden. Je ausgedehnter die Ausschöpfung der Anämietoleranz des Patienten, desto mehr autologe Erythrozyten können gesammelt und aufbereitet werden. Je später mit der Retransfusion des MAT-Blutes begonnen wird, desto geringer ist der Nettoverlust an retransfundierter Erythrozytenmasse [19].
3. Die „Anämisierung“ des Patienten kann bereits präoperativ, iatrogen im Rahmen einer „akuten normovolämischen Hämodilution (ANH)“ erfolgen. Dem Patienten wird hierzu vor einem elektiven chirurgischen Eingriff – in der Regel nach Narkoseeinleitung und vor dem Hautschnitt – autologes Vollblut entnommen und simultan durch kolloidale und/oder kristalloide Infusionslösungen ersetzt.

Je niedriger der Zielhämatokrit (Ziel-HKT) der ANH gewählt wird, desto mehr profitiert der Patient von den in (1) und (2) beschriebenen Mechanismen. Wird intraoperativ die individuelle Anämietoleranzgrenze des Patienten erreicht, steht zudem autologes Vollblut einschließlich sämtlicher Gerinnungsfaktoren und funktionsfähiger Thrombozyten zur Transfusion zur Verfügung, das ohne die Risiken der Fremdbluttransfusion verabreicht werden kann. Während in einzelnen klinischen Studien bei abdominal-, herzchirurgischen, orthopädischen, gynäkologischen, urologischen und mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen die Effektivität der ANH bei der Einsparung von Fremdblut wiederholt eindrücklich nachgewiesen werden konnte [25, 33, 37, 68, 76, 80], war dieser Effekt nach Metaanalyse der in der Literatur vorhandenen Daten nicht eindeutig reproduzierbar [6, 93]. Eine der Hauptursachen hierfür dürfte das heterogene Transfusionsmanagement (Transfusionstrigger, Transfusionsvolumen etc.) in den einzelnen Studien sein, das die Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkollektive erschwert.

Tab. 1 Risiken der Fremdbluttransfusion. (Ausführliche Übersicht in Karger et al. [47])

1.	Allergische Transfusionsreaktion	1:2000
2.	Transfusionsbedingtes Lungenversagen	1:4000
3.	Kreuzblut-, Konservenverwechslung („clerical error“)	
	Akute hämolytische Reaktion	1:6000–1:33.000
	Verzögerte hämolytische Reaktion	1:2000–1:11.000
4.	Transfusionsassoziierte Infektion	
	Viral	
	Hepatitis-A-Virus	1:1 Mio.
	Hepatitis-B-Virus	1:63.000–1:320.000
	Hepatitis-C-Virus	1:1,2 Mio.–<1:13 Mio.
	Zytomegalievirus	1:10–1:30
	Epstein-Barr-Virus	1:200
	„Human immunodeficiency virus“	1:1,4 Mio.–<1:11 Mio.
	West-Nile-Virus	1:3000–1:5000
	Bakteriell	
	Yersinia enterocolitica, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter	1:200.000–1:4,8 Mio.
	Prionen	
	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	–
5.	Immunmodulation/-suppression	–

Vorgehen bei intraoperativen Blutverlusten

Ein akuter Blutverlust während eines chirurgischen Eingriffs wird nicht sofort durch die Transfusion von Erythrozyten, sondern zunächst durch die Infusion von Kristalloiden und Kolloiden therapiert (isotone kristalloide Infusionslösungen im Verhältnis 3:1 bis 4:1; isoonkotische kolloidale Infusionslösungen im Verhältnis 1:1).

Das Ziel dieses erythrozytenfreien Volumenersatzes ist die Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutvolumens (Normovolämie) und einer normalen mikrovaskulären Organperfusion. Die Folge ist eine Verdünnung sämtlicher Blutbestandteile (Erythrozyten, Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und der Komponenten des Fibrinolyse-Systems), eine sog. Hämodilution. In Allgemeinanästhesie wird eine „normovolämische Hämodilution“ bis auf sehr niedrige Hb-Konzentrationen bzw. HKT-Werte ohne Gefährdung von Organperfusion, -oxygenierung und -funktion toleriert („natürliche Anämietoleranz“ des menschlichen Organismus). Erst beim Unterschreiten eines „kritischen“ Gewebe-O₂-Angebots („kritische“ DO₂) ist diese natürliche Anämietoleranz erschöpft, und es manifestiert sich Gewebehypoxie [30].

Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz

- Anstieg des HZV
- Anstieg der Gewebe-O₂-Extraktion
- Ausschöpfung der physiologischen Differenz zwischen Makro- und Mikro-HKT [ca. 45% (0,45) vs. ca. 17% (0,17)]
- Ausschöpfen des physiologischen „Luxus-Gewebe-O₂-Angebots“ („Luxus-DO₂“)

Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz

Mit zunehmender Verdünnung der zirkulierenden Erythrozytenmasse (sog. Verdünnungsanämie) fallen während einer normovolämischen Hämodilution die Hb-Konzentration, der HKT-Wert sowie der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO₂) exponentiell ab. Trotz einer somit unmittelbar resultierenden „anämischen Hypoxämie“ bleibt eine ausreichende Versorgung der Organgewebe jedoch zunächst über weite Strecken erhalten („Gewebe-normoxie“). Die entscheidenden Mechanismen, die dieser natürlichen Anämietoleranz des menschlichen Organismus zugrunde liegen sind (s. Infobox „Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz“):

1. Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV), in *Allgemeinanästhesie* initial ausschließlich über einen Anstieg des ventrikulären Schlagvolumens, bei ausgeprägteren Verdünnungsstufen zusätzlich über Tachykardie; das O₂-Angebot an die Gewebe (DO₂) – definiert als das Produkt aus HZV und CaO₂ – fällt erst nach Hämodilution auf HKT-Werte unter ca. 25% (0,25) [(Hb ca. 8 g/dl (4,96 mmol/l))] unter seinen Ausgangswert ab [100]. Bei *wachen* Individuen wird der HZV-Anstieg bereits initial durch Tachykardie kompensiert.
2. Anstieg der Gesamtkörper-O₂-Extraktion.
3. Physiologischerweise vorhandener Unterschied zwischen makro- und mikrovaskulärem (kapillärem) HKT („Luxus-HKT“). Der mikrovaskuläre HKT unterschreitet seinen Normalwert erst nach einem Abfall des makrokapillären HKT von 30–50% (0,30–0,50; Übersicht in [85]).
4. Physiologische „Luxusversorgung“ der Körpergewebe mit O₂ („Luxus-

DO₂“). Unter Normalbedingungen übersteigt das O₂-Angebot (DO₂) den O₂-Bedarf der Körpergewebe um einen Faktor 3–4 (■ **Abb. 1a**, (1)). Dies bedeutet, dass DO₂ zunächst ohne Konsequenz für die Gewebe-O₂-Versorgung reduziert werden kann. Der O₂-Bedarf der Gewebe bleibt gedeckt und der O₂-Verbrauch (VO₂) konstant (sog. O₂-Angebotsunabhängigkeit des O₂-Verbrauchs). Diese Konstanz der VO₂ reflektiert eine adäquate Versorgung der Organgewebe mit O₂ (■ **Abb. 1a**, Abschn. (2)).

Die beschriebenen Kompensationsmechanismen einer normovolämischen Anämie sind für das Ausmaß der Anämietoleranz eines Organismus entscheidend. Sie können auch bei Säuglingen [89], Kindern [1, 17], alten Patienten [96], kardial vorerkrankten Patienten [59] und Patienten unter chronischer β-Rezeptor-Blockade [97] nachgewiesen werden.

Grenzen der natürlichen Anämietoleranz – Konzept der „kritischen“ DO₂

Anämietoleranz des Gesamtorganismus

Erst bei extremer Hämodilution wird ein Punkt erreicht, an dem sich O₂-Angebot (DO₂) und O₂-Bedarf des Gesamtorganismus die Waage halten (■ **Abb. 1a**, (3)). Man spricht von der sog. „kritischen“ DO₂ (DO_{2,krit}). Das Unterschreiten von DO_{2,krit} ist mit einem konsekutiven Abfall der VO₂ als Zeichen einer beginnenden Mangelversorgung der Gewebe mit O₂ und damit einer beginnenden Gewebehypoxie vergesellschaftet (sog. Angebotsabhängigkeit der VO₂) [8] (■ **Abb. 1a**, Abschnitt (4)). Der Organismus deckt jetzt seinen Energiebedarf zunehmend über anaerobe Glykolyse, und als Folge dessen steigt die Serumlaktatkonzentration. Diejenige Hb-Konzentration bzw. derjenige HKT-Wert, an dem diese physiologische Grenze der Anämietoleranz erreicht ist, wird als „kritische“ Hb-Konzentration (Hb_{krit}) bzw. als „kritischer“ HKT-Wert (HKT_{krit}) bezeichnet. Ohne Intervention (hyperoxische Beatmung oder Transfusion) tritt beim Unterschreiten von HKT_{krit} innerhalb kurzer

Zeit (zwischen 15 min und maximal 3 h) der Tod des Organismus ein [71].

Die Anämietoleranz des Gesamtorganismus kann beeindruckende Dimensionen annehmen: Bei gesunden, wachen Probanden war die kritische DO₂ selbst nach Hämodilution auf Hb 4,8 g/dl (2,98 mmol/l) nicht erreicht [61]. Bei herzgesunden Versuchstieren und Patienten in Allgemeinanästhesie wurde die Grenze der Verdünnungsanämie bei einem HKT zwischen 12% (0,12) und 3% (0,03), entsprechend Hb-Konzentrationen zwischen 3,3 und 1,1 g/dl (2,05 und 0,68 mmol/l) gefunden (■ **Tab. 2**). Säuglinge (1–7 Monate) [89] und ältere Kinder (12,5 Jahre) [17] tolerierten Hb-Konzentrationen von 3 g/dl (1,86 mmol/l) und niedriger, ohne dabei ihr kritisches O₂-Angebot zu unterschreiten. Bei trächtigen Schafen blieb die fetale Gewebeoxygenierung bis zu einem mütterlichen HKT von 15% [0,15; Hb 5 g/dl (3,10 mmol/l)] erhalten [83].

Eine Angabe allgemein gültiger Zahlenwerte für die minimal tolerable Hb-Konzentration ist jedoch unmöglich, da DO_{2,krit}, Hb_{krit} und HKT_{krit} sowohl inter- als auch intraindividuell unterschiedlich sind und von einer Reihe von Faktoren beeinflusst werden, auf die im Abschn. „Einflussfaktoren auf die perioperative Anämietoleranz“ dieses Artikels näher eingegangen wird.

Organspezifische Grenzen der Anämietoleranz

Die im vorigen Abschnitt beschriebenen (patho)physiologischen Zusammenhänge beziehen sich auf O₂-Transport und Gewebeoxygenierung des Gesamtorganismus. Es ist daher nicht auszuschließen, dass einzelne Organe ihre organspezifische DO_{2,krit} zu einem früheren Zeitpunkt, d. h. bei einer höheren Hb-Konzentration bzw. einem höheren HKT-Wert erreichen als der Gesamtorganismus. Dies birgt die Gefahr einer bereits manifesten spezifischen Organgewebhypoxie noch vor dem Auftreten entsprechender Veränderungen auf der Ebene des Gesamtorganismus. Es soll daher im Folgenden auf die organspezifische Anämietoleranz und deren Grenzen eingegangen werden.

Zusammenfassung

Die zu erwartende Kostensteigerung im Transfusionswesen (steigender Fremdblutbedarf bei gleichzeitig rückläufiger Spendebereitschaft, Behandlungspflicht transfusionsassoziierter Folgeerkrankungen) erhöht den sozioökonomischen Stellenwert der Entwicklung institutionsspezifischer Transfusionsprogramme. Ein wesentlicher Bestandteil hierbei ist – neben einer schonenden Operationstechnik und der konsequenten perioperativen Anwendung fremdblutsparender Maßnahmen – die Ausschöpfung der natürlicherweise vorhandenen „Anämietoleranz“ des menschlichen Organismus (Toleranz größerer Blutverluste durch Verlust von „verdünntem“ Blut, Hinauszögern des Transfusionsbeginns bis nach chirurgischer Blutstillung, Gewinnung von autologem Blut). In der vorliegenden Übersicht werden die Mechanismen, Einflussgrößen und Grenzen dieser natürlichen Anämietoleranz für den Ge-

samtorganismus und für einzelne Organsysteme zusammengefasst und die sich daraus ergebende Indikation zur Erythrozytentransfusion abgeleitet. Unter kontrollierten Bedingungen (Narkose, strikte Aufrechterhaltung von Normovolämie, komplette Muskelrelaxierung, Hyperoxämie, Hypothermie) werden von kardiopulmonal gesunden Individuen kurzzeitig auch extreme Grade der Verdünnungsanämie [Hämoglobin- (Hb-)Wert <3 g/dl (<1,86 mmol/l)] ohne Transfusion toleriert. In der klinischen Routine bleibt diese Situation – nicht zuletzt in Ermangelung eines adäquaten Monitorings – jedoch auf spezielle Sonderfälle beschränkt (z. B. unerwartete große Blutverluste bei Zeugen Jehovahs, unerwarteter Engpass bei der Bereitstellung von Fremdblut). Die derzeit geltenden Empfehlungen verschiedener Expertenkommissionen decken sich dahingehend, dass perioperativ (1) bis zu einer Hb-Konzentration

von 10 g/dl (6,21 mmol/l) auch bei alten Patienten und Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen eine Transfusion von Erythrozyten in der Regel nicht notwendig ist und (2) eine Transfusion bei jungen, gesunden Patienten ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen (einschließlich Schwangeren und Kindern) erst ab einer Hb-Konzentration von <6 g/dl (<3,72 mmol/l) notwendig wird. Auch beatmete Intensivpatienten mit Polytrauma und Sepsis scheinen nicht von einer Transfusion auf Hb-Konzentration >9 g/dl (>5,59 mmol/l) zu profitieren. Bei massiven Blutverlusten und diffuser Blutungsneigung scheint ein Hb von 10 g/dl (6,21 mmol/l) zur Stabilisierung der Blutgerinnung beizutragen.

Schlüsselwörter

Perioperative Anämie · Anämietoleranz · Fremdbluttransfusion · Transfusionstrigger

Tolerance to perioperative anemia. Mechanisms, influencing factors and limits

Abstract

The expected cost explosion in transfusion medicine (increasing imbalance between donors and potential recipients, treatment of transfusion-associated complications) increases the socio-economic significance of specific institutional transfusion programs. In this context the estimated use of the patient's physiologic tolerance to anemia enables 1) the tolerance of larger blood losses (loss of "diluted blood"), 2) the onset of transfusion to the time after surgical control of bleeding to be delayed and 3) the perioperative collection of autologous red blood cells. The present review article summarizes the mechanisms, influencing factors and limits of this natural tolerance to anemia and deduc-

es the indication for perioperative red blood cell transfusion. Under strictly controlled conditions (anesthesia, normovolemia, complete muscular relaxation, hyperoxemia, mild hypothermia) extremely low hemoglobin concentrations [Hb <3 g/dl (<1.86 mmol/l)] are tolerated without transfusion by individuals with no cardiopulmonary disease. In the clinical routine these situations are limited to borderline situations e.g. unexpected massive blood losses in Jehovah's Witnesses or unexpected shortcomings in blood supply. The current recommendations coincide to the effect that perioperative red blood cell transfusion 1) is unnecessary up to a Hb concentration of 10 g/dl (6.21 mmol/l) even in old-

er patients with cardiopulmonary comorbidity and 2) is only recommended in cases of Hb <6 g/dl (<3.72 mmol/l) in otherwise healthy subjects including pregnant women and children. Critically ill patients with multiple trauma and sepsis do not seem to benefit from transfusions up to Hb concentrations >9 g/dl (>5.59 mmol/l). In cases of massive hemorrhaging and diffuse bleeding disorders the maintenance of a Hb concentration of 10 g/dl (6.21 mmol/l) seems to contribute to stabilization of coagulation.

Keywords

Perioperative anemia · Anemia tolerance · Allogeneic transfusion · Transfusion trigger

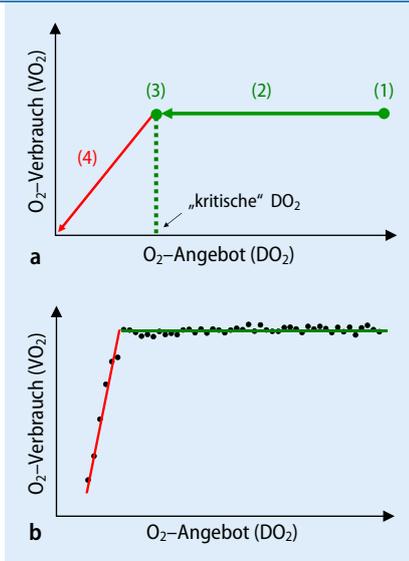


Abb. 1 **a** Schematische Darstellung der Veränderungen von Gesamtkörpersauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2) während der Entwicklung einer Verdünnungsanämie (z. B. beim Ersatz eines intraoperativen Blutverlustes durch erythrozytenfreie Infusionslösungen). Die Graphik muss von rechts (beginnend bei normaler DO_2) nach links (zunehmende Verdünnungsanämie) gelesen werden (Erläuterungen im Text). **b** Veränderungen von Gesamtkörpersauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2) während der Entwicklung einer Verdünnungsanämie in vivo bei einem narkotisierten Hausschwein. Minütliche Bestimmung des Gesamtkörper- VO_2 mithilfe eines metabolischen Monitors (DeltaTrac). Die Graphik muss von rechts (beginnend bei normaler DO_2) nach links (zunehmende Verdünnungsanämie) gelesen werden. (Erläuterungen im Text)

Myokard

Das Herz nimmt während einer normovolämischen Verdünnungsanämie eine exponierte Stellung ein, da es einerseits „Motor“ der physiologischen Kompensationsmechanismen der Anämie ist (Steigerung des HZV), gleichzeitig aber auch das „kritische Organ“ für die anämische Gewebhypoxie darstellt. Da die O_2 -Extraktion des Myokards bereits unter Normalbedingungen nahezu maximal ist, wird die Verdünnungsanämie hauptsächlich über eine Steigerung des myokardialen Blutflusses kompensiert. Voraussetzung hierfür ist eine vollständige Ausnutzung der Koronarreserve, d. h. eine maximale koronare Vasodilatation.

Im Tierexperiment (Allgemeinanästhesie, intaktes Koronargefäßsystem) blieben spezifische Parameter der systolischen und diastolischen linksventri-

kulären Funktion bis zu sehr niedrigen Hb-Konzentrationen [Hb 5–7 g/dl (3,10–4,34 mmol/l)] unbeeinträchtigt [26, 31, 45]. Erst bei extremster Hämodilution [Hb <3 g/dl (<1,86 mmol/l)] manifestierten sich isolierte Veränderungen der diastolischen Ventrikelfunktion [28] bzw. Elektrokardiogramm-(EKG-)Veränderungen (ST-Strecken Senkung) [49], die als Zeichen einer myokardialen Gewebhypoxie gewertet werden müssen.

Bei wachen Probanden, bei denen die Verdünnungsanämie in erster Linie durch Tachykardie kompensiert wird (vgl. Abschn. „Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz“), konnten bei einer Hb-Konzentration von 5–7 g/dl (3,10–4,34 mmol/l) in 5% der Fälle (3 von 55 Probanden) ST-Segmentveränderungen nachgewiesen werden [55]. Es existieren jedoch auch Fallberichte herzgesunder Patienten, bei denen hypoxiespezifische EKG-Veränderungen in Allgemeinanästhesie auch bei extremster Anämie nicht [Hb 2,7 g/dl (1,68 mmol/l) [102], HKT 5% (0,05) [57]] oder nur sehr spät [2,1 g/dl (1,30 mmol/l) [17], 1,1 g/dl (0,68 mmol/l) [120]] auftraten. Es muss allerdings in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass die mittlere Sensitivität der ST-Streckenanalyse bei der Detektion von Myokardischämie/-hypoxie nur etwa 68% (23–100%) beträgt [22] und somit eine Myokardhypoxie vorliegen kann, obwohl im EKG hinweisgebende Veränderungen fehlen.

Insgesamt scheint das Erreichen der myokardialen $DO_{2\text{krit}}$ die Anämietoleranz des Gesamtorganismus quoad vitam wesentlich zu bestimmen. Beim Unterschreiten der myokardialen $DO_{2\text{krit}}$ bricht die Kompensation der Verdünnungsanämie kartenhausartig zusammen, und es manifestiert sich eine Gesamtkörpergewebhypoxie mit akuter Lebensgefahr.

Gehirn

In Analogie zum Myokard besteht auch für das Gehirn der Hauptkompensationsmechanismus einer Verdünnungsanämie in der Zunahme des zerebralen Blutflusses. Zusätzlich kann die zerebrale O_2 -Extraktion wesentlich gesteigert werden. Die Anämietoleranz der grauen Substanz des Hirngewebes hängt entscheidend von Aktivität und Funktionsstoffwechsel des Gehirns ab. Bei gesunden Freiwilligen,

die wach einer akuten normovolämischen Hämodilution unterzogen wurden, verschlechterte sich die zerebrale Funktion (Gedächtnisübungen, neuropsychologische Tests) bei einer Hb-Konzentration von 5,1 g/dl (3,16 mmol/l) [112] bzw. 5,7 g/dl (3,54 mmol/l) [113] signifikant. Die zum gleichen Zeitpunkt bestimmte periphere und zentrale Nervenleitgeschwindigkeit (somatosensorisch evozierte Potenziale) blieb unbeeinflusst [114]. Allerdings konnte eine verlängerte Latenzzeit des P300-Potenzials (akustisch evozierte Potenziale) nachgewiesen werden, die als Hinweis für eine Beeinträchtigung der zentral-nervösen Prozessverarbeitung gedeutet werden kann [116].

In Allgemeinanästhesie wird üblicherweise eine vollständige Suppression des zerebralen Funktionsstoffwechsels beobachtet. Aufgrund einer konsekutiven Abnahme des zerebralen O_2 -Bedarfes sollte somit die Anämietoleranz in Allgemeinanästhesie zunehmen. Tatsächlich lagen die im Tierexperiment ermittelten zerebralen Hb_{krit} -Werte in Allgemeinanästhesie niedriger [Hb_{krit} 3,5–5 g/dl (2,17–3,10 mmol/l)] [5, 77] als bei wachen Individuen und unterschieden sich insbesondere nicht von denjenigen des Gesamtorganismus [5].

Splanchnikusorgane

In Analogie zu Herz und Gehirn steigen die Blutflüsse bei einer Verdünnungsanämie auch in Magen, Leber, Pankreas und Dünndarmmukosa kompensatorisch an [53, 72, 79]. Während HKT-Werte von 20% (0,20) [27, 52] und 14% (0,14) [79] im Tierexperiment ohne Einschränkung der Geweboxygenierung und Organfunktion toleriert wurden, war die Anämietoleranz der intestinalen Mukosa bei HKT_{krit} 10% (0,10) erschöpft [5, 36]. Ein statistisch signifikanter Unterschied zu HKT_{krit} des Gesamtorganismus konnte nicht nachgewiesen werden [5].

Niere

Im Gegensatz zu allen anderen bisher beschriebenen Organen konnte im überwiegenden Anteil der tierexperimentellen Modelle während akuter normovolämischer Hämodilution auf HKT-Werte zwischen 15–20% (0,15–0,20) kein Anstieg des renalen Blutflusses beobachtet

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Übersicht über kritische Hämoglobinkonzentrationen (Hb_{krit}) bzw. kritische Hämatokritwerte (HKT_{krit}) im Tierexperiment und bei Patienten

Author	Spezies	Anästhesie	F_iO_2	Diluens	Identifikation von DO_{2krit}	HKT_{krit} [%] (SI-Wert)	Hb_{krit} [g/dl (mmol/l)]
Fontana et al. [17]	Mensch (Kind)	Isofluran Sufentanil Vecuronium	1,0	Albumin	ST-Segment-Senkung		2,1 (1,30)
Van Woerkens et al. [118]	Mensch (84 Jahre)	Enflurane Fentanyl Pancuronium	0,4	Gelatine	Abfall der VO_2	12 (0,12)	4 (2,48)
Zollinger et al. [120]	Mensch (58 Jahre)	Propofol Fentanyl Pancuronium	1,0	Gelatine	ST-Segment-Senkung	–	ca. 1,1 (0,68)
Cain et al. [8]	Hund	Pentobarbital	0,21	Dextran	Abfall der VO_2	9,8 (0,098)	3,3 (2,05)
Perez-de-Sá et al. [84]	Schwein	Isofluran Fentanyl Midazolam Vecuronium	0,5	Dextran	Abfall der VO_2	–	2,3±0,2 (1,43±0,12)
Meier et al. [71]	Schwein	Propofol Fentanyl	0,21	HAES	Abfall der VO_2	–	3,1±0,4 (1,92±0,25)
Pape et al. [82]	Schwein	Propofol Fentanyl Pancuronium	0,21	HAES	Abfall der VO_2	–	2,4±0,4 (1,49±0,25)
Kemming et al. [49]	Schwein	Midazolam Morphin Pancuronium	0,21	HAES	ST-Segment-Senkung	7,2±1,2 (0,072±0,012)	2,6±0,3 (1,61±0,19)
Meisner et al. [75]	Schwein	Diazepam Morphin Pancuronium	0,21	Albumin	ST-Segment-Senkung	6,1±1,8 (0,061±0,018)	2,0±0,8 (1,24±0,50)
Meier et al. [74]	Schwein	Propofol Fentanyl Pancuronium	0,21	HAES	Abfall der VO_2	–	2,4±0,5 (1,49±0,31)

DO_{2krit} kritisches Gewebesauerstoffangebot, HAES Hydroxyäthylstärke, F_iO_2 inspiratorische Sauerstofffraktion, VO_2 Sauerstoffverbrauch.

werden (Übersicht in [27]). Ursächlich hierfür scheint eine über das Renin-Angiotensin-System induzierte renale Vasokonstriktion [94]. Nach Hämodilution auf HKT 20% (0,20) waren zwar keine pathologischen Veränderungen der Nierenfunktion zu beobachten [27]; Messungen der renalen Hb_{krit} fehlen allerdings bislang.

Identifikation der Anämietoleranzgrenze

Aus den Erläuterungen der (patho-)physiologischen Grenzen einer Verdünnungsanämie ergibt sich, dass die Transfusion von Erythrozyten aus pathophysiologischer Sicht zwingend erst bei vollständiger Ausschöpfung der natürlichen Anämietoleranz des Patienten und damit Erreichen der kritischen O_2 -Transportkapazität des Blutes notwendig wird (Abb. 1a, (3)). Die weiter oben postulierte maximale Ausschöpfung der natür-

lichen Anämietoleranz zur Einsparung von Fremdbluttransfusionen setzt jedoch eine zeitlich unmittelbare und absolut sichere Detektion von DO_{2krit} voraus, da an diesem Punkt sämtliche Kompensationsreserven des Organismus vollständig ausgeschöpft sind.

Die in Tab. 3 aufgeführten Methoden stehen zur Identifikation von DO_{2krit} zur Verfügung.

Messung des Gesamtkörper- O_2 -Verbrauchs

Die verlässlichste Methode zur Bestimmung der Gesamtkörper- DO_{2krit} ist die kontinuierliche Atemgasanalyse mit z. B. minütlicher Berechnung der Gesamtkörper- VO_2 (metabolische Monitore, DeltaTrac II, Oxycon Pro). Kann der O_2 -Bedarf der Organe durch die DO_2 nicht mehr gedeckt werden, sinkt die VO_2 als Zeichen von Gewebhypoxie unmittelbar ab (Abb. 1a, b). Mithilfe einer spezi-

ell entwickelten Computersoftware kann dieser VO_2 -Abfall untersucherunabhängig mit hoher Präzision identifiziert werden [70].

Alternativ können DO_2 und VO_2 aus den mithilfe eines Swan-Ganz-Katheters ermittelten Daten errechnet werden (Fick-Methode). Im Gegensatz zur direkten Messung mit metabolischen Monitoren ist dieses Verfahren jedoch diskontinuierlich, invasiv, risikobehaftet und mit zunehmender Verdünnungsanämie ungenau (Unterschätzung der VO_2 [48]).

Elektrokardiographie und transösophageale Echokardiographie

Aus Veränderungen der Erregungsrückbildung (EKG), der regionalen kardialen Wandbewegung und der diastolischen Ventrikelrelaxation (transösophageale Echokardiographie, TEE) kann indirekt auf ein Ungleichgewicht zwischen myokardialen O_2 -Bedarf und -Angebot ge-

Tab. 3 Methoden zur Identifikation des kritischen Gewebe-O₂-Angebotes (DO_{2krit})

Methoden	Vorteil	Nachteile	Stellenwert in der klinischen Routine
Bestimmung der Gesamtkörper-VO ₂ mithilfe kontinuierlicher Atemgasanalyse (z. B. DeltaTrac, Oxycon Pro)	Goldstandard, nahezu kontinuierliche Berechnung von VO ₂ , hohe Präzision, geringe Invasivität	Hoher technischer Aufwand, hohe Kosten	Gering
Bestimmung der Gesamtkörper-VO ₂ mithilfe der Fick-Methode (Swan-Ganz-Katheter)	Swan-Ganz-Katheter klinisch etabliert, geringer technischer Aufwand	Diskontinuierliche Methode, invasiv, bei niedrigem Hb-Wert ungenau	Gering
ST-Segment-Analyse im EKG	Geringer technischer Aufwand, non-invasiv	Unzureichende Sensitivität (ca. 68%)	Hoch
Wandbewegungsanalyse in der TEE	Höhere Sensitivität als EKG	Hohe Kosten, hoher technischer Aufwand, große Untersucherabhängigkeit	Zunehmend
Zentral- und gemischtvenöse Blutgasanalyse	Geringer technischer Aufwand	Extreme Abhängigkeit von intravasalem Volumen und F _I O ₂ ; bei isolierter Betrachtung problematisch	Zunehmend
Hämodynamisches Monitoring	Geringer technischer Aufwand	Geringe Sensitivität und Spezifität	Hoch
Detektion von Laktatacidose	Geringer technischer Aufwand	Interindividuell sehr variable Kinetik	Hoch
Assoziation zwischen Hb-Konzentration und perioperativer Mortalität	Einschätzung einer Anämie quoad vitam	Multifaktoriell; auf Individualfall schwer anwendbar	Hoch

EKG Elektrokardiographie, F_IO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion, Hb Hämoglobin, TEE transösophageale Echokardiographie.

geschlossen werden. Da der Zusammenbruch der kardialen Kompensation der Verdünnungsanämie zwangsläufig auch zu generalisierter Gewebeminderperfusion und -hypoxie führt, ist das kontinuierliche Monitoring myokardialer Ischämie-/Hypoxiezeichen zwar prinzipiell zur indirekten Bestimmung der systemischen DO_{2krit} geeignet. Allerdings liegt die Sensitivität beider Verfahren bezüglich der Detektion von Myokardischämie/-hypoxie im Mittel nur bei 68–84%, sodass beim Fehlen pathologischer Prodromi eine beginnende Gewebhypoxie nicht sicher ausgeschlossen werden kann [20, 22].

Gemischtvenöse und zentralvenöse Blutgasanalyse

Weder die gemischtvenöse (S_VO₂) bzw. zentralvenöse O₂-Sättigung (S_{CV}O₂) noch die korrespondierenden O₂-Partialdrücke (p_VO₂, p_{CV}O₂) sind – isoliert betrachtet – zur Identifikation der systemischen DO_{2krit} geeignet. Beide Parameter verändern sich im Laufe einer Hämodilution kontinuierlich. Ein mit der DO₂/VO₂-Beziehung vergleichbarer definierter Umschlagpunkt (■ **Abb. 1a**, (3)) existiert nicht [87]. Zudem sind beide Parameter in hohem Maße von intravasalem Volumen, Organblutfluss und inspiratorischer O₂-Fraktion (F_IO₂) abhängig. Im Tierexperiment lag die mit der jeweiligen Hb_{krit} korrespondierende S_VO_{2krit}

bei Beatmung mit Raumluft (F_IO₂ 0,21) zwischen 30 und 46%, der korrespondierende p_VO₂ zwischen 23 und 32 mm-Hg [49, 65, 82, 87, 104]. In eigenen Untersuchungen bei narkotisierten Hunden (F_IO₂ 0,21) wurden bei einer Hb_{krit} von 2,7±0,6 g/dl (1,68±0,37 mmol/l) eine kritische zentralvenöse O₂-Sättigung (S_{CV}O_{2krit}) von im Mittel 59% (Spannweite 37–83%) und ein p_{CV}O₂ von im Mittel 35 mm-Hg (Spannweite 28–40 mmHg) ermittelt (bisher unveröffentlichte Daten). Aktuell wird eine S_{CV}O₂ von 65–70% bei Patienten als interventionswürdig angesehen [15, 88]. Voraussetzungen für eine valide Interpretation sind die korrekte Positionierung der Zentralvenenkatheterspitze in der V. cava superior und der Ausschluss von Hypovolämie.

Hämodynamik

Tachykardie [115] und Hypotonie [16] treten im Laufe einer Hämodilution regelhaft auf und können, isoliert betrachtet, nicht zur Identifikation der systemischen DO_{2krit} herangezogen werden. Tachykardie kompensiert bis zu einem gewissen Grad die Verdünnungsanämie. Die Stickstoffmonoxid- (NO-)vermittelte periphere Vasodilatation kann problemlos mit einem α-Rezeptor-spezifischen Vasokonstriktor (z. B. Noradrenalin) aufgehoben werden. Im Tierexperiment ließ sich durch die Stabilisierung des diastolischen Aortendrucks und somit des koronaren

Perfusionsdrucks mit Noradrenalin eine signifikante Steigerung der Anämietoleranz nachweisen [74].

Serumlaktatkonzentration

Die in der Klinik üblicherweise bestimmte Gesamtserumlaktatkonzentration resultiert aus den organvenösen Laktatkonzentrationen der einzelnen Organsysteme und lässt nicht auf eine organspezifische Herkunft des Laktats schließen. Es ist daher denkbar, dass die Laktatproduktion eines hypoxischen Organes unentdeckt bleibt, da es allein nicht in der Lage ist, die Gesamtlaktatkonzentration im Serum zu erhöhen. Zudem ist die Kinetik von Laktatproduktion und -metabolismus (Herz, Leber) interindividuell sehr variabel und dadurch nur schwer abschätzbar. Im Tierexperiment ließ sich eine Laktazidose teilweise erst Stunden nach dem Abfall der Gesamtkörper-VO₂ nachweisen [71]. Bei eingeschränkter Leberfunktion oder Laktatproduktion durch enterale Mikroorganismen kann die Serumlaktatkonzentration hingegen ansteigen, ohne dass eine Gewebhypoxie vorliegt [3].

Perioperative Mortalität

In der klinischen Praxis ist es oftmals schwierig, die Grenze der individuellen Anämietoleranz des Patienten anhand der vorgenannten Parameter zu identifizieren.

Tab. 4 Einflussfaktoren auf die perioperative Anämietoleranz

Einflussfaktor	Effekt auf die Anämietoleranz
Hypovolämie	↓
Koronarsklerose	↓
Hyperoxämie	↑
Muskelrelaxierung	↑
Hypothermie	↑
Narkose/-tiefe	↓
Wahl der Infusionslösung	↔
Hypoxämie	↔
Sepsis	↓
Polytrauma	↓
Schwangerschaft	↔
Chronische Anämie	↔

zieren. Hilfestellung bei der Einschätzung einer perioperativ auftretenden Verdünnungsanämie quoad vitam leisten die Ergebnisse umfangreicher Patientenstudien, in denen der Zusammenhang zwischen postoperativer Anämie und Mortalität der Patienten analysiert wurde. In der Regel stammen diese Daten von Zeugen Jehovahs, die keine Fremdbluttransfusion für sich akzeptieren. Bis zu einer postoperativen Hb-Konzentration von 8 g/dl (4,96 mmol/l) konnte auch bei alten Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen [9, 10] sowie bei multimorbiden Intensivpatienten [11, 41, 109] kein statistischer Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Letalität hergestellt werden. Bei anämischen Patienten [Hb <8 g/dl (<4,96 mmol/l)], deren Tod kausal mit einer Anämie in Verbindung zu bringen war, lag die Hb-Konzentration immer unter 5 g/dl (3,10 mmol/l) [108]. In Einzelfällen wurden jedoch auch deutlich niedrigere Hb-Konzentrationen bis zu 1,5 g/dl (0,93 mmol/l) ohne Transfusion überlebt (Übersicht in [23]).

Einflussfaktoren auf die perioperative Anämietoleranz

Wie bereits im Abschn. „Anämietoleranz des Gesamtorganismus“ angedeutet, ist die Aufstellung allgemein gültiger Zahlenwerte für die minimal tolerable Hb-Konzentration unmöglich, da $DO_{2\text{krit}}$, Hb_{krit} und HKT_{krit} sowohl inter- als auch intra-individuell unterschiedlich sind und von einer Reihe verschiedener Faktoren beeinflusst werden (■ Tab. 4).

Intravasales Blutvolumen

Grundvoraussetzung für die effektive Kompensation einer Verdünnungsanämie ist Normovolämie. Während einer hypovolämischen Hämodilution steigt der Gesamtkörper- O_2 -Bedarf katecholaminmediert an. $DO_{2\text{krit}}$ wird bei Hypovolämie bereits bei höheren Werten erreicht als während Normovolämie. Die Anämietoleranz des Organismus ist während einer Hypovolämie reduziert [92].

Myokardperfusion und -funktion

Wie bereits im Abschn. „Myokard“ dargestellt, ist die Steigerung des myokardialen Blutflusses durch maximale koronare Vasodilatation die Grundvoraussetzung für einen adäquaten Anstieg des HZV während einer Verdünnungsanämie. Dieser Mechanismus ist bei sklerotisch veränderten Koronargefäßen eingeschränkt. Die natürliche Anämietoleranz ist somit zwar reduziert, aber dennoch weiterhin vorhanden.

Im Tierexperiment traten bei narkotisierten Hunden mit einer experimentellen, hochgradigen (50–80%) Koronarstenose myokardiale Ischämiezeichen und/oder eine Verschlechterung der Herzfunktion erst bei Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 10 g/dl (4,34 und 6,21 mmol/l) auf [21, 35, 56]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in klinischen Untersuchungen: In Allgemeinanästhesie und bei konsequenter Aufrechterhaltung von Normovolämie blieben die kardialen Kompensationsmechanismen auch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und chronischer β -Blockade bis zu einer Hb-Konzentration von 8–10 g/dl (4,96–6,21 mmol/l) vollständig erhalten [59, 97]. In einer retrospektiven Kohortenanalyse von 1958 kardialen Risikopatienten, die sich nichtkardiologischen operativen Eingriffen unterziehen mussten und aus religiösen Gründen (Zugehörigkeit zu den Zeugen Jehovahs) Fremdbluttransfusionen ablehnten, fand sich eine signifikant erhöhte postoperative Mortalität erst, wenn eine postoperative Hb-Konzentration von 8 g/dl (4,96 mmol/l) unterschritten wurde [9].

Bei kardiochirurgischen Patienten erwies sich eine postoperative Hb-Kon-

zentration von 8 und 10 g/dl (4,96 und 6,21 mmol/l) als gleichwertig [46]. Narkotisierte Patienten mit Mitralinsuffizienz und Vorhofflimmern tolerierten eine Hämodilution auf Hb 10,3±0,4 g/dl (6,39±0,25 mmol/l) problemlos [98]. Bei narkotisierten Patienten mit hochgradiger Aortenstenose (KÖF 0,6±0,1 cm²) waren die kardialen Kompensationsmechanismen der Anämie bei Hb 9,1±0,9 g/dl (5,65±0,56 mmol/l) erschöpft [58].

Bei Intensivpatienten mit kardialer Vorerkrankung, die entweder restriktiv [Ziel-Hb 7–9 g/dl (4,34–5,59 mmol/l)] oder liberal [Ziel-Hb 10–12 g/dl (6,21–7,45 mmol)] transfundiert wurden, fand sich kein Unterschied bezüglich der 30-Tage-Letalität [41]. In einer retrospektiven Analyse von 1841 Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte Anämie [Hb ≤10 g/dl (≤6,21 mmol/l)] als unabhängiger Faktor für eine geringere 30-Tage-Überlebensrate identifiziert werden [66]. Eine retrospektive Analyse von 78.974 Patienten mit akutem Myokardinfarkt ergab eine höhere 30-Tage-Überlebensrate, wenn mit der Transfusion bereits ab einem HKT von 33% [0,33, d. h. Hb <11 g/dl (<6,83 mmol/l)] begonnen wurde [119]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer weiteren Analyse von 24.112 Patienten mit akutem Koronarsyndrom [86]: Während eine bei HKT-Werten zwischen 20 und 25% [0,20 und 0,25, (d. h. Hb 7–8 g/dl (4,34–4,96 mmol/l))] begonnene Transfusion keinen Effekt auf das Überleben der Patienten hatte, war eine bei HKT-Werten über 30% [0,30, Hb 10 g/dl (6,21 mmol/l)] begonnene Transfusion sogar mit einer höheren Patientensterblichkeit vergesellschaftet. Neueste tierexperimentelle Daten deuten darüber hinaus darauf hin, dass sich eine normovolämische Anämie [Hb 8–9 g/dl (4,96–5,59 mmol/l)] während Koronarklusion und anschließender Reperfusion günstig auf die Größe des Myokardinfarktareals und die Letalität auswirken könnte [60]. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind dabei noch unklar. Lediglich Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz [New-York-Heart-Association- (NYHA-)Klassifikation III und IV] könnten von höheren Hb-Konzentrationen [Hb 11–12 g/dl (6,83–7,45 mmol/l)] profitieren [44].

Inspiratorische O₂-Fraktion

Die Beatmung mit supranormaler F_IO₂ (sog. hyperoxische Beatmung) steigert den Anteil des physikalisch gelösten O₂ am arteriellen O₂-Gehalt. Trotz seiner geringen O₂-Löslichkeit in Plasma wird der physikalisch gelöste O₂ bei einer Verdünnungsanämie zu einer für die Gewebeoxygenierung höchst relevanten biologischen Größe und deckt in dieser Situation bis zu 75% des Gesamtkörper-O₂-Bedarfes [30]. In aktuellen experimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die hyperoxische Beatmung die Anämietoleranz signifikant steigert [30, 71, 82, 99] und dadurch einen Sicherheitsbereich für die globale [29, 30, 71, 101], myokardiale [28, 30, 51, 73], gastrointestinale [50] und zerebrale [113, 116] Gewebeoxygenierung schafft. Im Tierexperiment sicherte die hyperoxische Beatmung das Überleben an der Hb_{krit} für mehr als 6 h, während mit Raumluft beatmete Kontrolltiere innerhalb von 15 min bis 3 h verstarben [71].

Muskelrelaxierung

Quergestreifte Skelettmuskulatur macht etwa 30% der Körpermasse aus. Es konnte bereits am Patienten nachgewiesen werden, dass eine suffiziente Muskelrelaxierung den Gesamtkörper-O₂-Bedarf relevant senkt [107]. Im Tierexperiment führte die Muskelrelaxierung mit Rocuronium bei narkotisierten Schweinen zu einer Zunahme der Anämietoleranz: Hb_{krit} mit vs. ohne Muskelrelaxation 2,4±0,5 g/dl (1,49±0,31 mmol/l) vs. 3,4±0,8 g/dl (2,11±0,50 mmol/l); p<0,05 (eigene bisher unveröffentlichte Daten).

Körpertemperatur

Hypothermie reduziert den Gesamtkörper-O₂-Bedarf und sollte sich daher positiv auf die Anämietoleranz auswirken. Zwar konnte im Tierexperiment bei narkotisierten Schweinen durch Absenken der Körpertemperatur von 38 auf 32°C kein signifikanter Effekt auf die Hb_{krit} nachgewiesen werden [Hb_{krit} normo- vs. hypotherm 2,3±0,2 (1,43±0,12 mmol/l) vs. 1,9±0,6 (1,18±0,37 mmol/l), p=0,053]. Allerdings verstarben die hypothermen Tiere bei einer signifikant niedrige-

Tab. 5 Tolerable minimale Hämoglobin- (Hb-)Konzentrationen in der perioperativen Phase und bei Patienten auf der Intensivstation

Patientenkollektiv	Tolerable minimale Hb-Konzentration [g/dl (mmol/l)]	Evidenzlevel
Jung, ohne kardiopulmonale Vorerkrankung (einschließlich Kindern und Säuglingen)	≤6 (≤3,72)	IV
Alt, ohne kardiopulmonale Vorerkrankung	8–10 (4,96–6,21)	IIb
Kardiales Risiko (KHK, Herzinsuffizienz)	8–10 (4,96–6,21)	Ib
COPD	7–9 (4,34–5,59)	Ib
Sepsis	7–9 (4,34–5,59)	Ib
Polytrauma	7–9 (4,34–5,59)	Ib
SHT	10 (6,21)	IV
Schwangere	6 (3,72)	IV
Massive Blutung	10 (6,21)	IV

Festlegung des Evidenzlevels ■ Tab. 6.

COPD "chronic obstructive pulmonary disease"; KHK koronare Herzkrankheit, SHT Schädel-Hirn-Trauma.

Tab. 6 Evidenzstufen

Stufe	Evidenztyp
Ia	Wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCT)
Ib	Wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	Wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	Wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

RCT "randomized controlled trial".

ren Hb-Konzentration [Hb 1,4±0,5 g/dl (0,87±0,31 mmol/l)] als die normothermen [Hb 1,9±0,3 g/dl (1,18±0,19 mmol/l)] [84].

Wahl des Anästhetikums und Narkosetiefe

Nahezu alle untersuchten Narkotika supprimierten in höherer Dosierung den HZV-Anstieg und die Gewebe-O₂-Extraktion bei Verdünnungsanämie. Im Tierexperiment konnte eine dosisabhängige Verringerung der Anämietoleranz für Halothan, Enfluran und Isofluran sowie Ketamin, Propofol, Etomidat und Pentobarbital nachgewiesen werden [62, 64, 65].

Wahl der Infusionslösung

Für die üblicherweise bei einer Hämodilution verwendeten kolloidalen Infusionslösungen ließ sich kein substanzspezifischer Effekt auf die Anämietoleranz nachweisen [63]. Beim Einsatz von Infusionslösungen mit intrinsischer O₂-Transport-

kapazität („künstliche O₂-Träger“ auf der Basis von isoliertem menschlichen und tierischen Hb bzw. Perfluorokarbonen) konnte die Anämietoleranz hingegen sowohl im Tierexperiment als auch bei Patienten signifikant gesteigert werden (Übersicht in [34]). Allerdings stehen derzeit in der Bundesrepublik Deutschland keine zugelassenen Präparate zur Anwendung zur Verfügung.

Pulmonaler Gasaustausch

Die Frage, ob akute bzw. chronische Hypoxämie (z. B. infolge schwerer „chronic obstructive pulmonary disease“, COPD, oder „acute respiratory distress syndrome“, ARDS) die Anämietoleranz eines Organismus per se einschränkt oder sogar die Transfusion auf supranormale Hb-Konzentrationen erfordert, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Tierexperimentelle Daten sprechen dafür, dass auch der hypoxämische Organismus weiterhin eine nahezu uneingeschränkte Anämietoleranz besitzt: So kompensierten narkotisierte

Schweine eine schwerste Hypoxämie (p_aO_2 25–35 mmHg) in identischem Maße – unabhängig davon, ob die Tiere zuvor auf einen HKT von 11% (0,11) hämodiluiert worden waren oder nicht [91]. Während bei Patienten mit schwerster COPD durch die Transfusion von Hb 8,7 g/dl (5,40 mmol/l) auf Hb 12 g/dl (7,45 mmol/l) und höher eine deutliche Beschleunigung des Weaningprozesses von der maschinellen Beatmung nachgewiesen werden konnte [90], war die Dauer des Weanings in einer anderen Untersuchung unabhängig davon, ob eine restriktive [Ziel-Hb 7–9 g/dl (4,34–5,59 mmol/l)] oder eine liberale [Ziel-Hb 10–12 g/dl (6,21–7,45 mmol/l)] Transfusionsstrategie zum Zuge kam [42].

Sepsis

Obwohl die Sepsis mit einer generalisierten Mikrozyklations-, O_2 -Extraktions- und O_2 -Verwertungsstörung vergesellschaftet ist, verfügt auch der septische Organismus weiter über eine Anämietoleranz. Bei Intensivpatienten war die 30-Tage-Letalität unabhängig davon, ob eine restriktive [Ziel-Hb 7–9 g/dl (4,34–5,59 mmol/l)] oder eine liberale [Ziel-Hb 10–12 g/dl (6,21–7,45 mmol/l)] Transfusionsstrategie angewandt wurde [41]. Die maximale Anämietoleranz scheint bei Sepsis allerdings, wie erwartet, reduziert zu sein: Im Tierexperiment bei wachen Ratten war die DO_{2krit} bei septischen Tieren signifikant höher als bei gesunden Tieren [78].

Polytrauma

Bei polytraumatisierten Intensivpatienten mit einem mittleren „injury severity score“ (ISS) von 25 Punkten war die 30-Tage-Letalität unabhängig davon, ob eine restriktive [Ziel-Hb 7–9 g/dl (4,34–5,59 mmol/l)] oder eine liberale [Ziel-Hb 10–12 g/dl (6,21–7,45 mmol/l)] Transfusionsstrategie angewandt wurde [69]. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma erhöhte dagegen die Transfusion von Hb 8,7 g/dl (5,40 mmol/l) auf Hb 10,2 g/dl (6,33 mmol/l) den zerebralen Gewebe- pO_2 signifikant [95].

Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft greift der menschliche Organismus auf seine

natürlicherweise vorhandene Anämietoleranz zurück. Aufgrund des überproportionalen Anstiegs des Plasmavolumens im Vergleich zur Erythrozytenmasse entwickelt sich eine normovolämische Schwangerschaftsanämie, die erst bei Hb-Konzentrationen unter 10 g/dl (6,21 mmol/l) als unphysiologisch betrachtet wird. Eine Verdünnungsanämie bis Hb 7 g/dl (4,34 mmol/l) wird von Mutter und Kind problemlos toleriert [25]. Im Tierexperiment blieben die plazentare Perfusion und die fetale Oxygenierung bei wachen Schafen bis zu einem HKT-Wert von 14–15% [0,14–0,15, Hb ca. 5 g/dl (3,10 mmol/l)] unverändert [13, 14, 83].

Vorbestehende chronische Anämie

Während chronischer Anämie (z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz, Tumorleiden, chronischer Entzündung) entwickeln sich identische Kompensationsmechanismen (insbesondere Steigerung der Gewebe- O_2 -Extraktion, später HZV-Anstieg,) wie bei akuter Anämie. Darüber hinaus steigt der intraerythrozytäre Gehalt an 2,3-Diphosphoglycerat mit der Folge einer Rechtsverschiebung der HbO_2 -Dissoziationskurve und einer erleichterten O_2 -Abgabe an die Organgewebe an. Dennoch verfügt der chronisch anämische Patient bei zusätzlichem Auftreten einer akuten Verdünnungsanämie nicht über eine über das normale Maß hinausgehende Anämietoleranz und muss nach denselben Prinzipien behandelt werden wie der Patient ohne vorbestehende chronische Anämie.

Transfusionsindikation

Die Transfusion von Erythrozyten ist zwar zwingend erst bei vollständiger Ausschöpfung der natürlichen Anämietoleranz des Patienten indiziert. In der klinischen Routine bleibt diese Situation – nicht zuletzt in Ermangelung eines adäquaten Monitorings – jedoch auf spezielle Sonderfälle beschränkt (z. B. unerwartete große Blutverluste bei Zeugen Jehovahs, unerwarteter Engpass bei der Bereitstellung von Fremdblut etc.).

In der Praxis wird – trotz eines zunehmend restriktiven Transfusionsverhaltens – angestrebt, immer einen Sicherheitsbereich für die Gewebeoxygenierung einzu-

halten (■ **Tab. 5 und 6**). Die derzeit geltenden Empfehlungen (American Society of Anesthesiologists, ASA, [2]; College of American Pathologists [12]; Bundesärztekammer [110]) decken sich dahingehend, dass

1. bis zu einer Hb-Konzentration von 10 g/dl (6,21 mmol/l) auch bei alten Patienten und Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen eine Transfusion von Erythrozyten in der Regel nicht notwendig ist und
2. eine Transfusion bei jungen, gesunden Patienten ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen (einschließlich Schwangeren und Kindern) erst ab einer Hb-Konzentration von <6 g/dl (<3,72 mmol/l) notwendig wird.

Darüber hinaus besteht heute weitestgehend Einigkeit, dass bei Risikopatienten (Alte, kardiopulmonal Vorerkrankte) eine Hb-Konzentration von 8–10 g/dl (4,96–6,21 mmol/l) toleriert werden kann, wenn eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanzierung (Vermeidung von Hypovolämie) sowie die engmaschige Kontrolle von globaler Hämodynamik (Herzfrequenz, Blutdruck), Hb-Konzentration und Drainageinhalten (frühzeitige Erkennung einer Nachblutung) in der unmittelbar postoperativen Periode (Aufwachraum, Normalstation) gewährleistet werden kann. Die häufig postulierte eingeschränkte Mobilisierbarkeit alter Patienten mit Anämie (insbesondere nach traumatologisch/orthopädischen Eingriffen) konnte bis dato anhand kontrolliert erhobener Daten nicht bestätigt werden [38]. Die Transfusion auf Hb-Konzentrationen >10 g/dl (>6,21 mmol/l) zur Beschleunigung der Rehabilitation kann nicht empfohlen werden.

Bei Intensivpatienten mit Sepsis und Polytrauma können Hb-Konzentrationen von 7–9 g/dl (4,34–5,59 mmol/l) ohne Transfusion toleriert werden, bei herzchirurgischen Patienten Hb-Konzentrationen von 8–10 g/dl (4,96–6,21 mmol/l). Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma scheinen von einer Hb-Konzentration von 10 g/dl (6,21 mmol/l) zu profitieren.

Beim Auftreten von „physiologischen Transfusionstriggern“ (katecholaminrefraktäre hämodynamische Instabilität, EKG bzw. TEE-Veränderungen, Laktaci-

dose, zentralvenöse $SO_2 < 65\%$) vor dem Erreichen der genannten Hb-Richtwerte, sind diese – nach zuvor erfolgtem Ausschluss von Hypovolämie und Narkoseproblemen – bei der Indikationsstellung zur Transfusion führend.

Die Dynamik des Blutverlustes muss in die Entscheidung zur Transfusion miteinbezogen werden. Bei massiver Blutungen sollte der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Erythrozyten physiologisch zur Stabilisierung der Blutgerinnung beitragen (u. a. Aktivierung/Modulierung der Thrombozytenfunktion, Margination der Thrombozyten in den endothelialen Gefäßrandstrombereich; Übersicht in [40]). Bei fortbestehender diffuser Blutung trotz adäquater Substitution aller Komponenten des Gerinnungssystems kann daher eine Transfusion auf HKT-Werte von 30–35% [0,30–0,35, Hb 10–11 g/dl (6,21–6,83 mmol/l)] auch ohne Vorliegen von Transfusionstriggern in Erwägung gezogen werden [40].

Nach wie vor ist nicht sicher geklärt, ob beim Auftreten von Transfusionstriggern möglichst frische Erythrozytenkonzentrate (Alter <10–15 Tage) transfundiert werden sollten. Es konnte bereits wiederholt nachgewiesen werden, dass der Abfall des pH-Wertes und der Adenosintriphosphat- (ATP-)Konzentration in gelagerten Blutkonserven trotz des Zusatzes von Additivlösungen (CPDA-1, SAG-Mannitol, PAGGS-Mannitol etc.) bereits nach kurzer Zeit (3–5 Tagen) zu morphologischen und funktionellen Veränderungen der Erythrozyten (Bildung von Sphärozyten, reduzierte Verformbarkeit der Erythrozytenmembran, reduziertes 2,3-Diphosphoglycerat, gesteigerte O_2 -Affinität) führen. Die Wiederherstellung normaler 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentrationen und damit physiologischer O_2 -Transport-Eigenschaften benötigt nach Transfusion „alter“ Erythrozytenkonzentrate (>7 Tage) zwischen 24 und 36 h. Es ist davon auszugehen, dass die transfundierten Erythrozyten in dieser Zeit nur unzureichend an der Gewebeoxygenierung teilnehmen. Die mangelnde Effektivität gelagerter Erythrozytenkonzentrate (>15 Tage) bei der Gewebeoxygenierung konnte zwar im Tierexperiment und am Patienten nachgewiesen werden [67, 105], wird aber durch neueste Daten bei wachen Probanden wider-

legt [117]. Wenn möglich, sollte daher autologes Blut (ANH-, MAT-Blut) transfundiert werden, bei dem diese Problematik nicht zum Tragen kommt.

Fazit für die Praxis

Der menschliche Organismus ist nicht auf seine „normale“ Hb-Konzentration angewiesen, sondern verfügt über eine physiologische Anämietoleranz. Die perioperative Nutzung dieser natürlichen Anämietoleranz ermöglicht zumindest die Reduktion, im Idealfall sogar die vollständige Vermeidung von Fremdbluttransfusionen. Die Anämietoleranz ist intra- und interindividuell unterschiedlich: Narkose, Hyperoxämie, komplette Muskelrelaxierung und milde Hypothermie steigern die Anämietoleranz; Hypovolämie, eingeschränkte Koronarreserve, Herzinsuffizienz, zu tiefe Narkose, Polytrauma und Sepsis reduzieren sie. In Narkose scheint sich die Anämietoleranz des Gesamtorganismus nicht von derjenigen des Gehirns und des Splanchnikusystems zu unterscheiden. Die myokardiale und renale Anämietoleranz sind dagegen geringer ausgeprägt. Eine geplante vollständige Ausschöpfung der perioperativen Anämietoleranz scheitert an der unzureichenden Sensitivität und Spezifität der in der klinischen Praxis zur Verfügung stehenden Monitoring-Parameter. Die technisch aufwändige und kostenintensive Bestimmung der Gesamtkörper- VO_2 mithilfe metabolischer Monitore bleibt wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Bei jungen, gesunden Patienten ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen (einschließlich Schwangeren und Kindern) ist eine Erythrozytentransfusion erst ab einer Hb-Konzentration von <6 g/dl (<3,72 mmol/l) notwendig. Bei alten Patienten und Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen kann eine Hb-Konzentration von 8–10 g/dl (4,96–6,21 mmol/l) toleriert werden, wenn eine adäquate postoperative Überwachung (Vermeidung von Hypovolämie, frühzeitige Erkennung einer Nachblutung) gewährleistet ist. Die Transfusion auf Hb-Konzentrationen >10 g/dl (>6,21 mmol/l) zur Beschleunigung der Mobilisierung nach operativen Eingriffen kann nicht

empfohlen werden. Bei Intensivpatienten mit Sepsis und Polytrauma können Hb-Konzentrationen von 7–9 g/dl (4,34–5,59 mmol/l) ohne Transfusion toleriert werden. Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma scheinen von Hb 10 g/dl (6,21 mmol/l) zu profitieren; Gleiches gilt für Patienten mit massivem Blutverlust.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. O. Habler

Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Krankenhaus Nordwest GmbH
Steinbacher Hohl 2–26, 60488 Frankfurt a.M.
Habler.Oliver@khnw.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Aly Hassan A, Lochbuehler H, Frey L, Messmer K (1997) Global tissue oxygenation during normovolaemic haemodilution in young children. *Paediatr Anaesth* 7: 197–204
2. ASA Task Force on Blood Component Therapy (1996) Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84: 732–747
3. Bakker J, Coffernils M, Leon M et al. (1991) Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99: 956–962
4. Bernek S, Biscopio J (2006) Risiken und Alternativen der Transfusion. *Anaesthesiol Intensivmed* 47: 143–155
5. Bommel J van, Trouwborst A, Schwarte L et al. (2002) Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. *Anesthesiology* 97: 660–670
6. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA, for the International Study of Perioperative Transfusion (1998) Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *Anesth Analg* 86: 9–15
7. Busch ORC, Hop WCJ, Hoynck van Papendrecht MAW et al. (1993) Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 328: 1372–1376
8. Cain SM (1977) Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 42: 228–234
9. Carson JL, Duff A, Poses RM et al. (1996) Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348: 1055–1060
10. Carson JL, Duff A, Berlin JA et al. (1998) Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 279: 199–205
11. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA (2002) Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 42: 812–818

12. College of American Pathologists (1998) Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 122: 130–138
13. Delpapa EH, Edelman DI, Milley JR, Balsan M (1992) Effects of chronic maternal anemia on systemic and uteroplacental oxygenation in near-term pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1007–1012
14. Edelman DI, Paulone ME, Maljovec JJ, Hagberg M (1987) Effects of maternal anemia on cardiac output, systemic oxygen consumption, and regional blood flow in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 156: 740–748
15. Falke K, Bloos F (2005) The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 11: 259–263
16. Filho IPT, Spiess BD, Pittman RN et al. (2005) Experimental analysis of critical oxygen delivery. *Am J Physiol* 288: H1071–1079
17. Fontana JL, Welborn L, Mongan PD et al. (1995) Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 80: 219–225
18. Freeman GL, Little WC, O'Rourke RA (1987) Influence of heart rate on left ventricular performance in conscious dogs. *Circ Res* 61: 455–464
19. Freischlag JA (2004) Intraoperative blood salvage in vascular surgery – Worth the effort? *Crit Care Med* 8 [Suppl 2]: S53–56
20. Galati A, Greco G, Goletta C et al. (1996) Usefulness of dipyridamole transesophageal echocardiography in the evaluation of myocardial ischemia and coronary artery flow. *Int J Card Imaging* 12: 169–178
21. Geha AS, Baue AE (1978) Graded coronary stenosis and coronary flow during acute normovolemic anemia. *World J Surg* 2: 645–652
22. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. (1989) Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 80: 87–98
23. Gombotz H (2003) Physiologische Grenzen der Verdünnungsanämie bei Intensivpatienten. *J Anaesth Intensivbehandl* 1: 84–87
24. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME (2003) Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 361: 161–169
25. Grange CS, Douglas J, Adams TJ, Wadsworth LD (1998) The use of acute hemodilution in parturients undergoing caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 178: 156–160
26. Habler O, Kleen M, Podtschaske A et al. (1996) The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 83: 451–458
27. Habler O, Kleen M, Hutter J et al. (1997) Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. II. Renal perfusion and hepatorenal function. *Eur J Med Res* 2: 419–424
28. Habler OP, Kleen M, Hutter J et al. (1998) Iv perflubron emulsion versus autologous transfusion in severe normovolemic anemia: effects on left ventricular perfusion and function. *Res Exp Med* 197: 301–318
29. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW et al. (1998) Effects of hyperoxic ventilation on hemodilution-induced changes in anesthetized dogs. *Transfusion* 38: 135–144
30. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW et al. (1998) Hemodilution and iv perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs. *Transfusion* 38: 145–155
31. Habler O, Kleen M, Podtschaske A et al. (2000) Akute normovolumische Hämodilution (ANH). Effekte der ANH auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels. *Anaesthesist* 49: 939–948
32. Habler O, Meier J, Pape A, Zwißler B (2004) Indikation zur Bluttransfusion bei orthopädischen Eingriffen. *Orthopäde* 33: 774–783
33. Habler O, Schwenzer K, Zimmer K et al. (2004) Effects of standardized acute normovolemic hemodilution on intraoperative allogeneic blood transfusion in patients undergoing major maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33: 467–475
34. Habler O, Pape A, Meier J, Zwißler B (2005) Künstliche Sauerstoffträger als Alternative zur Bluttransfusion. *Anaesthesist* 54: 741–754
35. Hagl S, Heimisch W, Meisner H et al. (1974) The effect of hemodilution on regional myocardial function in the presence of coronary stenosis. *Basic Res Cardiol* 72: 344–364
36. Haisjackl M, Luz G, Sparr H et al. (1997) The effects of progressive anemia on jejunal mucosal and serosal tissue oxygenation in pigs. *Anesth Analg* 84: 538–544
37. Hallowell P, Bland JHL, Chir B et al. (1972) Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64: 941–948
38. Halm EA, Wang JJ, Bookvar K et al. (2003) Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip-fracture. *Transfusion* 43: 1358–1365
39. Hansen E, Knuechel R, Altmeyen J, Taeger K (1999) Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion* 39: 608–615
40. Hardy J-F, Moerloose P, Samama M (2004) Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anesth* 51: 293–310
41. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340: 409–417
42. Hebert PC, Blajchman MA, Cook DJ et al. (2001) Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 119: 1850–1857
43. Heiss MM, Mempel W, Jauch K-W et al. (1993) Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 342: 1328–1333
44. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. (2002) Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 39: 1780–1786
45. Jan K-M, Chien S (1977) Effect of hematocrit variations on coronary hemodynamics and oxygen utilization. *Am J Physiol* 2: H106–113
46. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS et al. (1992) Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 307–314
47. Karger R, Kretschmer V, Wulf H (2004) Risiken der Transfusion von Blutkomponenten: aktuelle Anhaltswerte für eine „quantitative“ Risikoaufklärung. *Anaesthesiol Intensivmed* 45: 430–434
48. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, Habler OP (2002) Calculation is unsuitable for determination of O₂-consumption (VO₂) in case of O₂-supply-dependency. *Eur J Med Res* 7: 139–148
49. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M et al. (2003) Hyperoxic ventilation at the critical hematocrit. Resuscitation 56: 289–297
50. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M et al. (2004) Hyperoxic ventilation in critical dilutional anemia: intestinal O₂ transport and tissue oxygenation. *Transfus Altern Transfus Med* 5: 523–529
51. Kemming GI, Meisner FG, Meier J et al. (2004) Hyperoxic ventilation at the critical hematocrit: effects on myocardial perfusion and function. *Acta Anaesth Scand* 48: 951–959
52. Kleen M, Habler O, Hutter J et al. (1996) Effects of hemodilution on gastric regional perfusion and intramucosal pH. *Am J Physiol* 271: H1849–1855
53. Kleen M, Habler O, Hutter J et al. (1997) Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. Part I: splanchnic perfusion. *Eur J Med Res* 2: 413–418
54. Koch CG, Li L, Duncan AI et al. (2006) Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 34: 1608–1616
55. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J et al. (2000) Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 93: 1004–1010
56. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK et al. (1993) Limit to cardiac compensation during acute normovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 265: H340–349
57. Lichtenstein A, Eckhart WF, Swanson KJ et al. (1988) Unplanned intraoperative and postoperative hemodilution: oxygen transport and consumption during severe anemia. *Anesthesiology* 69: 119–122
58. Licker M, Ellenberger C, Murith N et al. (2004) Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with severe aortic stenosis: assessment with transoesophageal echocardiography. *Anaesthesia* 59: 1170–1177
59. Licker M, Ellenberger C, Sierra C et al. (2005) Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery disease: assessment with transoesophageal echocardiography. *Crit Care Med* 33: 591–597
60. Licker M, Mariethoz E, Jorge Costa M, Morel D (2005) Cardioprotective effects of acute isovolemic hemodilution in a rat model of transient coronary occlusion. *Crit Care Med* 33: 2302–2308
61. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD et al. (2000) Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ × kg⁻¹ × min⁻¹. *Anesthesiology* 92: 407–413
62. Linden P van der, Engelman E, Schmartz D, Vincent JL (1991) Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 71: 83–93
63. Linden P van der, Schmartz D, Groote F de et al. (1998) Critical hemoglobin concentration in anesthetized dogs: comparison of two plasma substitutes. *Br J Anaesth* 81: 556–562
64. Linden P van der, Schmartz D, Gilbert E et al. (2000) Effects of propofol, etomidate and pentobarbital on critical oxygen delivery. *Crit Care Med* 28: 2492–2499
65. Linden P van der, Hert S de, Mathieu N et al. (2003) Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. *Anesthesiology* 99: 97–104
66. Lipsic E, Horst ICC van der, Voors AA et al. (2005) Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 100: 289–292
67. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effects of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269: 3024–3029

68. Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A (2002) Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. *Anesthesiology* 97: 794–800
69. McIntyre L, Hebert PC, Wells G et al. (2004) Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma* 57: 563–568
70. Meier J, Wölkhammer S, Habler O (2003) The DeltaCrit system (DCS): a computer program for standardized bedside detection of critical oxygen delivery using the Deltatrac II™ metabolic monitor. *Comp Biol Med* 33: 395–405
71. Meier J, Kemming G, Kisch-Wedel H et al. (2004) Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 100: 70–76
72. Meier J, Pape A, Kleen M et al. (2005) Regional blood flow during hyperoxic haemodilution. *Clin Physiol Funct Imaging* 25: 158–165
73. Meier J, Kemming G, Meisner F et al. (2005) Hyperoxic ventilation enables hemodilution beyond the critical myocardial hemoglobin concentration. *Eur J Med Res* 10: 462–468
74. Meier J, Pape A, Loniewska D et al. (2006) Einfluss von Noradrenalin auf die akute Anämietoleranz. *Anaesthesiol Intensivmed* (in press)
75. Meisner FG, Kemming G, Habler OP et al. (2001) Diaspirin crosslinked hemoglobin enables extreme hemodilution beyond the critical hematocrit. *Crit Care Med* 29: 829–838
76. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME et al. (1997) Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donation as a standard of care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. *Anesth Analg* 85: 953–958
77. Morimoto Y, Mathru M, Martinez-Tica JF, Zornow MH (2001) Effects of profound anemia on brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, and pH in rabbits. *J Neurosurg Anesth* 13: 33–39
78. Morita Y, Chin-Yee I, Yu P et al. (2003) Critical oxygen delivery in conscious septic rats under stagnant of anemic hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 868–872
79. Nöldge GFE, Priebe H-J, Geiger K (1992) Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 75: 660–674
80. Olsfanger D, Fredman B, Goldstein B et al. (1997) Acute normovolemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth* 79: 317–321
81. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN et al. (2006) Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 34: 1602–1607
82. Pape A, Meier J, Kertscho H et al. (2006) Hyperoxic ventilation increases the tolerance of acute normovolemic anemia in anesthetized pigs. *Crit Care Med* 34: 1475–1482
83. Paulone ME, Edelman DI, Shedd A (1987) Effects of maternal anemia on uteroplacental and fetal oxidative metabolism in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 156: 230–237
84. Perez-de-Sa V, Roscher R, Cunha-Goncalves D et al. (2002) Mild hypothermia has minimal effects on the tolerance to severe progressive normovolemic anemia in swine. *Anesthesiology* 97: 1189–1197
85. Pries AR, Fritzsche A, Ley K, Gaethgens P (1992) Redistribution of red blood cell flow in microcirculatory networks by hemodilution. *Circ Res* 70: 1113–1121
86. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA et al. (2004) Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 292: 1555–1562
87. Räsänen J (1992) Supply-dependent oxygen consumption and mixed venous oxyhemoglobin saturation during isovolemic hemodilution in pigs. *Chest* 101: 1121–1124
88. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377
89. Schaller RT, Schaller J, Furman EB (1984) The advantages of hemodilution anesthesia for major liver resection in children. *J Pediatr Surg* 19: 705–710
90. Schönhofer B, Böhler H, Köhler D (1998) Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia* 53: 169–191
91. Schou H, Perez de Sa V, Sigurdardottir M et al. (1996) Circulatory effects of hypoxia, acute normovolemic hemodilution and their combination in anesthetized pigs. *Anesthesiology* 84: 1443–1454
92. Schou H, Kongstad L, Perez de Sa V et al. (1998) Uncompensated blood loss is not tolerated during acute normovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 87: 786–794
93. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E (2004) Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 44: 632–644
94. Simchon S, Chen RYZ, Carlin RD et al. (1986) Effects of blood viscosity on plasma renin activity and renal hemodynamics. *Am J Physiol* 250: F40–46
95. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S et al. (2005) Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 33: 1104–1108
96. Spahn DR, Zollinger A, Schlumpf RB et al. (1996) Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesth Analg* 82: 681–686
97. Spahn DR, Schmid ER, Seifert B, Pasch T (1996) Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Analg* 82: 687–694
98. Spahn DR, Seifert B, Pasch T, Schmid ER (1998) Haemodilution tolerance in patients with mitral regurgitation. *Anaesthesia* 53: 20–24
99. Spahn DR, Bremt R van, Theilmeier G et al., the European Perflubron Emulsion Study Group (1999) Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery. *Anesthesiology* 91: 1195–1208
100. Sunder-Plassmann L, Klöveborn WP, Holper K et al. (1971) The physiological significance of acutely induced hemodilution. Aalborg 1970. In: Ditzel J, Lewis D (eds) *Proc. 6th Europ. Conf. Microcirculation*. Karger, Basel, pp 23–28
101. Suttner S, Piper SN, Kumle B et al. (2004) The influence of allogeneic red blood cell transfusion compared with 100% oxygen ventilation on systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 99: 2–11
102. Teßmann R, Lüpke U von (1996) Überleben einer schwersten Blutungsanämie bei einer Zeugin Jehovas. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31: 501–504
103. Toy P, Gajic O (2004) Transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg* 99: 1623–1624
104. Trouwborst A, Tenbrinck R, Woerkens E van (1990) Blood gas analysis of mixed venous blood during normoxic acute isovolemic hemodilution in pigs. *Anesth Analg* 70: 523–529
105. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M (2004) Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 44: 1626–1634
106. Vamvakas EC, Taswell HF (1994) Epidemiology of blood transfusion. *Transfusion* 34: 464–470
107. Vernon D, Witte M (2000) Effect of neuromuscular blockade on oxygen consumption and energy expenditure in sedated, mechanically ventilated children. *Crit Care Med* 28: 1569–1571
108. Viele MK, Weiskopf RB (1994) What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 34: 396–401
109. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K et al. (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288: 1499–1507
110. Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2003) Erythrozytenkonzentrate – Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 3. überarb. u. erw. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 11–14
111. Weber EWC, Slappendel R, Prins MH et al. (2005) Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg* 100: 1416–1421
112. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M et al. (2000) Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 92: 1646–1652
113. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW et al. (2002) Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 96: 871–877
114. Weiskopf RB, Aminoff MJ, Hopf HW et al. (2003) Acute isovolemic anemia does not impair peripheral or central nerve conduction. *Anesthesiology* 99: 546–551
115. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H et al. (2003) Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 43: 235–240
116. Weiskopf RB, Toy P, Hopf HW et al. (2005) Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency. *Clin Neurophysiol* 116: 1028–1032
117. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H (2006) Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* (in press)
118. Woerkens ECSM van, Trouwborst A, Van Lanschot JJB (1992) Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human. *Anesth Analg* 75: 818–821
119. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y et al. (2001) Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 345: 1230–1236
120. Zollinger A, Hager P, Singer T et al. (1997) Extreme hemodilution due to massive blood loss in tumor surgery. *Anesthesiology* 87: 985–987

Hier steht eine Anzeige.

