

Die dritte Säule im PBM

Erhöhung und Ausschöpfung der natürlichen Anämietoleranz

Die zu erwartende Kostensteigerung im Transfusionswesen (steigender Fremdblutbedarf bei gleichzeitig rückläufiger Spendebereitschaft, Behandlungspflicht transfusionsassoziierter Folgeerkrankungen) erhöht den sozioökonomischen Stellenwert der Entwicklung institutionspezifischer Transfusionsprogramme. 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 – die Nutzung der natürlicherweise vorhandenen „Anämietoleranz“ des menschlichen Organismus.

Prof. Dr. Oliver Habler, Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

Anämietoleranz bei perioperativen Blutverlusten

Ein akuter Blutverlust während eines chirurgischen Eingriffes wird nicht sofort durch die Transfusion von Erythrozyten, sondern zunächst durch die Infusion von Kristalloiden und/oder 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.

Grundlage dieses Vorgehens ist die Tatsache, dass der menschliche Organismus nicht auf seine „normale“ Hämoglobin-Konzentration (Hb-Konzentration) angewiesen ist, sondern – Normovolämie vorausgesetzt – deutlich niedrigere Hb-Konzentrationen ohne Schädigung der Organfunktionen toleriert. Der operative Patient profitiert in verschiedener Hinsicht sogar von einer Nutzung seiner natürlicherweise vorhandenen Anämietoleranz:

(1) Je ausgeprägter der Grad der normovolämischen Verdünnungsanämie,

desto geringer die Reduktion der zirkulierenden Erythrozytenmasse mit jedem Milliliter Blutverlust. Ein anämischer Patient toleriert bei gleichem absolutem Hb-Abfall größere Blutverluste als ein Patient mit normaler Hb-Konzentration, da er zunehmend „verdünntes Blut“ verliert.

(2) Je vollständiger 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 OP-Feld abgesaugte Blut gesammelt und die darin enthaltenen Erythrozyten können nach Reinigung und evtl. hochenergetischer Bestrahlung (Tumorchirurgie) retransfundiert werden.

(3) Die „Anämisierung“ des Patienten kann bereits präoperativ, iatrogen im Rahmen einer sog. „akuten normovolämischen Hämodilution (ANH)“ erfolgen. Dem Patienten wird hierzu vor einem elektiven chirurgischen Eingriff – in der Regel nach Narkoseeinleitung und vor Hautschnitt – autologes Vollblut entnommen und simultan durch kolloidale und/oder kristalloide Infusionslösungen ersetzt. Je niedriger der Ziel-Hämatokrit (Hkt) der ANH gewählt wird, desto mehr profitiert der



Prof. Dr. Oliver Habler

Patient von den in (1) und (2) beschriebenen Mechanismen. Wird intraoperativ die individuelle Anämietoleranz-Grenze 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.

Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz

Mit zunehmender Verdünnung der zirkulierenden Erythrozytenmasse (sog. Verdünnungsanämie) fallen die Hb-Konzentration, der Hkt-Wert sowie der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2) 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:

- 1) ein Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV)
- 2) ein Anstieg der Gesamtkörper-O₂-Extraktion.
- 3) ein physiologischerweise vorhandener Unterschied zwischen makro- und mikrovaskulärem (kapillärem) Hkt („Luxus-Hkt“). Der mikrovaskuläre Hkt unterschreitet seinen Normalwert erst nach 30–50% Abfall des makrokapillären Hkt.
- 4) eine physiologische „Luxus“-Versorgung der Körpergewebe mit O₂ („Luxus-DO₂“). Unter Normalbedingungen übersteigt das O₂-Angebot (DO₂) den O₂-Bedarf der Körpergewebe um einen Faktor 3 bis 4 (Abb., [1]). Dies bedeutet, dass DO₂ während einer normovolämischen Hämodilution 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., [2]).

Die beschriebenen Kompensationsmechanismen einer normovolämischen Anämie sind für das Ausmaß der Anämietoleranz eines Organismus entscheidend. Sie können auch bei Säuglingen, Kindern, alten Patienten, kardial vorerkrankten Patienten und Patienten unter chronischer Beta-Rezeptor-Blockade nachgewiesen werden.

Grenzen der natürlichen Anämietoleranz – Konzept der „kritischen“ DO₂

Erst bei extremer Verdünnungsanämie wird ein Punkt erreicht, an dem sich O₂-Angebot (DO₂) und O₂-Bedarf des Gesamtorganismus die Waage halten (Abb., [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 Gewebe-

hypoxie vergesellschaftet (sog. Angebotsabhängigkeit der VO₂) (Abb. 1, [4]). Der Organismus deckt jetzt seinen Energiebedarf zunehmend über anaerobe Glykolyse, und als Folge dessen steigt die Serum-Laktat-Konzentration. Diejenige Hb-Konzentration bzw. derjenige Hkt-Wert, an dem diese physiologische Gren-

wurde die Grenze der Verdünnungsanämie bei einem Hkt zwischen 12% und 3%, entsprechend Hb-Konzentrationen zwischen 3,3 und 1,1 g/dl gefunden. Säuglinge (1–7 Monate) und ältere Kinder (12,5 Jahre) tolerierten Hb-Konzentrationen von 3 g/dl und niedriger, ohne dabei ihr kritisches O₂-Angebot zu unter-

„Je ausgeprägter der Grad der normovolämischen Verdünnungsanämie, desto geringer die Reduktion der zirkulierenden Erythrozytenmasse mit jedem Milliliter Blutverlust. Ein anämischer Patient toleriert bei gleichem absolutem Hb-Abfall größere Blutverluste als ein Patient mit normaler Hb-Konzentration, da er zunehmend ‚verdünntes Blut‘ verliert.“

Prof. Dr. Oliver Habler

ze 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 bei Unterschreiten von Hkt_{krit} innerhalb kurzer Zeit der Tod des Organismus ein. 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 nicht erreicht. Bei herzgesunden Versuchstieren und Patienten in Allgemeinanästhesie

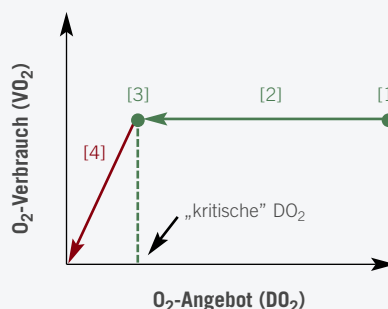
schreiten. Bei trächtigen Schafen blieb die fetale Gewebeoxygenierung bis zu einem mütterlichen Hkt von 15% (Hb 5 g/dl) erhalten.

Eine Angabe allgemein gültiger Zahlenwerte für die minimal tolerable Hb-Konzentration eines Menschen 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. Adäquate Narkosetiefe, Hyperoxämie, komplette Muskelrelaxierung und milde Hypothermie steigern die Anämietoleranz (siehe weiter unten), Hypovolämie, eingeschränkte Koronarreserve, Herzinsuffizienz, zu tiefe Narkose, Polytrauma und Sepsis reduzieren sie.

Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass sich die Anämietoleranz des Gesamtorganismus von der Anämietoleranz einzelner Organe unterscheidet. Es wäre denkbar, 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 Organ-Gewebehypoxie noch vor Auftreten entsprechender Veränderungen auf Ebene des Gesamtorganismus. In Narkose scheint sich die Anämietoleranz des Gesamtorganismus nicht von derjenigen des Gehirns, des Herzens mit intakter Koronarperfusion und des Splanchnikussystems zu unterscheiden. Die Anämietole-

Abb.: Veränderungen von Gesamtkörper-Sauerstoffangebot (DO₂) und Sauerstoffverbrauch (VO₂)*

* während der Entwicklung einer Verdünnungsanämie (z. B. bei Ersatz eines intraoperativen Blutverlustes durch erythrozytenfreie Infusionslösungen). Die Grafik muss von rechts (beginnend bei normaler DO₂) nach links (zunehmende Verdünnungsanämie) gelesen werden. Erläuterungen im Text.





© Sebastian Kaulitzki - istockphoto.com

ranz des Herzens mit eingeschränkter Koronarreserve ist hingegen geringer ausgeprägt. Im Tierexperiment traten bei narkotisierten Hunden mit einer experimentellen, hochgradigen (50–80%) Koronarstenose myokardiale Ischämiezeichen und/oder eine Verschlechterung der Herzfunktion bei Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 10 g/dl auf. In einer retrospektiven Kohortenanalyse von 1958 Zeugen Jehovas mit erhöhtem kardialen Risikoprofil (KHK, Herzinsuffizienz), die sich nichtkardiochirurgischen operativen Eingriffen unterziehen mussten, fand sich eine signifikant erhöhte postoperative Letalität, wenn eine postoperative Hb-Konzentration von 8 g/dl unterschritten wurde. Die Grenze der renalen Anämietoleranz lag im Tierexperiment bei gesunden narkotisierten Ratten zwischen 4 und 7 g/dl, in klinischen Studien bei herzchirurgischen Patienten bereits bei Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 8 g/dl.

In der klinischen Praxis ist es schwierig, die Grenze der individuellen Anämietoleranz des Patienten zu identifizieren. Die Messung von VO_2 ist apparativ aufwendig. Indirekte Hinweise für das Erreichen von $DO_{2\text{ krit}}$ wie neu aufgetretene EKG-Veränderungen, regionale Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie, Laktazidose und Abfälle von gemischt- bzw. zentralvenöser O_2 -Sättigung sind unsicher.

Hilfestellung bei der Einschätzung einer perioperativ auftretenden Verdünnungsanämie quo ad vitam leisten die Ergebnisse umfangreicher Patientenstudien, in denen der Zusammenhang zwischen post-

operativer Anämie und Letalität der Patienten analysiert wurde. Bis zu einer postoperativen Hb-Konzentration von 8 g/dl konnte auch bei alten Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen sowie bei multimorbiden Intensivpatienten kein statistischer Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Letalität hergestellt werden. Bei anämischen Patienten ($Hb < 8$ g/dl), deren Tod kausal mit Anämie in Verbindung zu bringen war, lag die Hb-Konzentration immer unter 5 g/dl. In Einzelfällen wurden jedoch auch deutlich niedrigere Hb-Konzentrationen bis zu 1,5 g/dl ohne Transfusion überlebt.

Therapeutische Beeinflussung der Anämietoleranz

Im Falle größerer Blutverluste kann die Anämietoleranz des Patienten durch verschiedene Maßnahmen kurzfristig und effektiv gesteigert werden (**Tab.**). Hierdurch kann Zeit bis zur chirurgische Kontrolle der Blutung gewonnen werden.

Tab.: Maßnahmen zur akuten Steigerung der Anämietoleranz des Organismus

- Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung von Normovolämie
- Hyperoxische Beatmung (FiO_2 1,0)
- Adäquate Narkosetiefe
- Kontinuierliche Noradrenalin-Applikation
- Muskelrelaxierung
- Hypothermie

Normovolämie

Grundvoraussetzung für die effektive Kompensation von Verdünnungsanämie ist Normovolämie. Während „hypovolämischer 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 Hypovolämie reduziert.

Myokardfunktion

Grundvoraussetzung für die kardiale Kompensation einer Verdünnungsanämie ist die Steigerung des myokardialen Blutflusses durch maximale koronare Vasodilatation sowie die Aufrechterhaltung eines ausreichenden koronaren Perfusionsdruckes. Zustände, die mit einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches (Tachykardie, Anstieg der ventrikulären Wandspannung, Kontraktilitätssteigerung) einhergehen, müssen ebenso vermieden werden wie Abfälle des diastolischen Aortendruckes durch systemischen Widerstandsverlust. Die kontinuierliche Verabreichung von Noradrenalin steigert die Anämietoleranz des Gesamtorganismus. Sympathikolyse durch Beta-Rezeptor-Blockade und thorakale Periduralanästhesie scheinen keinen positiven Einfluss auf die Anämietoleranz des Gesamtorganismus zu haben, reduzieren diese aber auch nicht.

Inspiratorische O_2 -Fraktion (FiO_2)

Die Beatmung mit supranormaler FiO_2 (sog. hyperoxische Beatmung) steigert den Anteil des physikalisch gelösten O_2 am arteriellen O_2 -Gehalt. Trotz seiner geringen O_2 -Löslichkeit in Plasma wird der physikalisch gelöste O_2 bei Verdünnungsanämie zu einer für die Gewebeexygenierung höchst relevanten biologischen Größe und deckt in dieser Situation bis zu 75% des Gesamtkörper- O_2 -Bedarfs. Experimentelle und klinische Studien zeigen, dass hyperoxische Beatmung die Anämietoleranz signifikant steigert und dadurch einen Sicherheitsbereich für die globale, myokardiale, gastrointestinale und zerebrale Gewebeexygenierung schafft. Im Tierexperiment sicherte hyperoxische Beatmung das Überleben an der Hb_{krit} für mehr als 6 Stunden, während mit Raumluft beatmete Kontrolltiere innerhalb von 15 min bis 3 Stunden verstarben.

► Muskelrelaxierung

Quergestreifte Skelettmuskulatur macht etwa 30% der Körpermasse aus. Es konnte bereits an Patienten nachgewiesen werden, dass eine suffiziente Muskelrelaxierung den Gesamtkörper-O₂-Bedarf relevant senkt. Im Tierexperiment führte die Muskelrelaxierung mit Rocuronium bei narkotisierten Schweinen zu einer Zunahme der Anämietoleranz.

Körpertemperatur

Hypothermie reduziert den Gesamtkörper-O₂-Bedarf und sollte sich daher positiv auf die Anämietoleranz auswirken. Im Tierexperiment verstarben narkotisierte, hypotherme Schweine bei einer signifikant niedrigeren Hb-Konzentration als normotherme Kontrolltiere. Aufgrund des negativen Effektes auf die Blutgerinnung sollte allerdings in Phasen eines Blutverlustes von der Induktion einer Hypothermie abgesehen werden.

Wahl des Anästhetikums und adäquate 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, Etomidate und Pentobarbital nachgewiesen werden. Zu tiefe Narkose ist daher im Zusammenhang mit Anämietoleranz genauso zu vermeiden wie zu flache Narkose (erhöhter Sympathikotonus und O₂-Verbrauch).

Wahl der Infusionslösung

Während sich im Tierexperiment für 3% Gelatine und 6% HÄS 200.000/0,5 kein substanzspezifischer Effekt auf die Anämietoleranz nachweisen ließ, ergab sich in einer eigenen experimentellen Untersuchung ein Vorteil von 6% HÄS 130.000/0,4 gegenüber 3,5% Gelatine, 6% HÄS 450.000/0,7 und Ringer-Laktat. Bei Einsatz von Infusionslösungen mit intrinsischer O₂-Transportkapazität (sog. „künstliche O₂-Träger“ auf der Basis von isoliertem menschlichen und tierischen Hb bzw. Perfluorokarbonen) konnte die Anämietoleranz sowohl im Tierexperiment als auch bei Patienten signifikant gesteigert werden. Allerdings stehen derzeit in Österreich keine zugelassenen Präparate zur Anwendung zur Verfügung.

Anämietoleranz und Transfusionsindikation

Aus (patho-)physiologischer Sicht ist die Transfusion von Erythrozyten zwar zwingend erst bei vollständiger Ausschöpfung der natürlichen Anämietoleranz des Patienten indiziert. Eine geplante vollständige Ausschöpfung der perioperativen Anämietoleranz scheitert aber an der unzureichenden Sensitivität und Spezifität der in der klinischen Praxis zur Verfügung stehenden Monitoring-Parameter. Die technisch aufwendige und kostenintensive Bestimmung der Gesamtkörper-VO₂ mit Hilfe 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 6–7 g/dl notwendig. Bei alten Patienten und Patienten

mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen kann eine Hb-Konzentration von 8–10 g/dl toleriert werden, wenn eine adäquate postoperative Überwachung (Vermeidung von Hypovolämie, frühzeitige Erkennung einer Nachblutung) gewährleistet ist. Die Transfusion auf Hb-Konzentrationen >10 g/dl 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 ohne Transfusion toleriert werden. Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma scheinen von Hb 10 g/dl zu profitieren; Gleiches gilt für Patienten mit massivem Blutverlust. ■

Ausführliches Literaturverzeichnis in:

- Habler O, Meier J, Pape A, Kertscho H, Zwissler B (2006), Perioperative Anämietoleranz – Mechanismen, Einflussfaktoren, Grenzen. *Anaesthesist* 55:1142–1156
- Habler O, Voß B (2010), Perioperatives Management bei Zeugen Jehovas. *Anaesthesist* 59:297–311.

*Serie Modernes Patient Blood Management

Wissenschaftliche Beratung: MR Dr. Johann Kurz

Bereits erschienen:

- Teil 1: „Patient Blood Management: Der Patient im Mittelpunkt“
(Susanne Hinger, Johann Kurz) in *linik* 5/2010
- Teil 2: „Grundzüge des Eisenstoffwechsels“
(Gerhard Lanzer)
„Blutverlust und überlegtes Nutzen von Kompensationsmechanismen“
(Arno Schiferer, Michael Hiesmayr) in *linik* 6/2010
- Teil 3: „Variabilität im Transfusionsbedarf: Handlungsbedarf in Österreich“
(Susanne Hinger, Hans Gombotz) in *linik* 1/2011
- Teil 4: „Präoperative Korrektur der Anämie“
(Christian Cebulla, Peter Perger) in *linik* 2/2011
- Teil 5: „Patient Blood Management auf der Intensivstation“
(Michael Hiesmayr, Arno Schiferer) in *linik* 3/2011
- Teil 6: „Minimierung des intraoperativen Fremdblutverbrauches“
(Albert Reiter) in *linik* 4/2011
- Teil 7: „Patient Blood Management in der Steiermark“
(Renate Döllinger, Petra Kohlberger)
„Das Wiener Transfusionsmodell“
(Christian Cebulla, Peter Perger) in *linik* 5/2011
„Blutmanagement in Tirol“
(Harald Schennach) in *linik* 5/2011
- Teil 8: „Strategien im Burgenland“
(Ernst Gschiel)
gespag hospital blood and tissue bank
(Ulrike Sandner, Tilman Königswieser, Franz Wallner) in *linik* 6/2011
Strategien in der Vinzenz-Gruppe
(Renate Fuchs) in *linik* 6/2011