

Kompensationsmechanismen der perioperativen Anämie

R. Zander

Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz

Fragestellung

Jede Anämie, also Abnahme der Hb-Konzentration (cHb, g/dl) unter den physiologischen Wert von 13,9 g/dl bei der Frau und 15,3 g/dl beim Mann (95% Bereich 12,1 – 17,1 g/dl bei 455 Frauen und Männern [8]), löst pathophysiologische Reaktionen aus, die eine ausgeprägte perioperative Anämietoleranz des Patienten sicherstellen. Dabei wird bis auf weiteres unterstellt, dass die physiologische cHb als Ergebnis eines evolutionären Kompromisses für die verschiedensten Situationen zu interpretieren ist, nämlich unterschiedliche körperliche Aktivitäten (Ruhe, maximale Arbeit), Umgebungsbedingungen (Fetalzeit, Höhengedächtnis), Hormonstatus (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) und Störgrößen (z. B. Rauchen). Da für den Patienten unter peri-operativen Bedingungen viele der genannten Anforderungen an die cHb wegfallen, könnte die Frage auftreten, ob unter diesen Bedingungen nicht ein anderes, also niedrigeres, Optimum nachgewiesen werden könnte. Derartige Versuche, für die normovolämische Hämodilution ein Optimum der cHb oder des Hämatokrits unterhalb des physiologischen Wertes nachzuweisen, müssen vorläufig als gescheitert angesehen werden: Für die mehrfach publizierte und später vielfach zitierte Abbildung – das prozentuale O₂-Angebot zeigt ein eindeutiges Optimum bei einem Hämatokrit von 30% [9,14,15] – ist in den genannten Publikationen nicht belegt (vergl. hierzu auch [12]) und hält einer wissenschaftlichen Nachprüfung nicht stand [22].

Das heißt aber nicht, dass es nicht für andere Situationen andere Optima geben könnte. Als gutes Beispiel dafür kann angeführt werden, dass anhand von ca. 50.000 Geburtsprotokollen weißer und schwarzer Frauen der Nachweis gelungen ist [2], dass bezüglich des Geburtsergebnisses (lebend, termingerecht, Mindestgewicht 2.500 g, Apgarwert über 3, usw.) ein eindeutiges Optimum für die cHb der Mutter von 11 g/dl (schwarze) und 12 g/dl (weiße) besteht.

Somit kann die Fragestellung dieser Betrachtung wie folgt formuliert werden:

Welche Kompensationsmechanismen bestimmen die peri-operative Anämietoleranz, und zwar für einen Patienten in körperlicher Ruhe, bei normaler Körpertemperatur (Normothermie), mit normaler Lungenfunktion (Normoxie) und normalem Blutvolumen (Normovolämie). Diese Festlegungen sind notwendig, weil jede Abweichung davon – Hyperthermie, Hypoxie oder Hypovolämie – zusätzliche Überlegungen erfordern.

Bibliographie

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002; 37: 752 – 755
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0939-2661

Aus methodischen Gründen wird hier die cHb besprochen, auch wenn eigentlich die Sauerstoff-Konzentration (cO₂, ml/dl) der bessere Parameter wäre und häufig in der Klinik aufgrund praktischer Überlegungen der Hämatokrit (Hkt, %) verwendet wird.

Sicherstellung des O₂-Verbrauchs bei Abnahme der Hb-Konzentration

Der O₂-Verbrauch des Menschen ($\dot{Q}O_2$), meistens als O₂-Aufnahme über die Lunge ($\dot{V}O_2$) gemessen, macht in körperlicher Ruhe nur etwa 1/4 des O₂-Angebotes aus, also nur ca. 250 ml/min. Schon diese Relation macht deutlich, dass das O₂-Angebot immer deutlich über dem O₂-Verbrauch eingestellt wird. Der O₂-Verbrauch ergibt sich aus dem Produkt von HZV und arterio-gemischtenvenöser O₂-Konzentrationsdifferenz. Die O₂-Versorgung aller Organe hängt im wesentlichen von drei Mechanismen ab, nämlich einer ausreichenden Hämodynamik, d. h. Herzzeitvolumen und lokalen Perfusion, der arteriellen und damit kapillären O₂-Konzentration und zusätzlich der O₂-Utilisation in den Kapillaren, d. h. Ausschöpfung des arteriell angebotenen Sauerstoffs. Im Idealfall wird der kapilläre O₂-Partialdruck als treibende Kraft für die O₂-Diffusion ins Gewebe möglichst hoch gehalten, was vor allem durch die S-förmige O₂-Bindungskurve des Blutes gewährleistet wird.

Prinzipiell kann eine Hypoxämie, d. h. Abnahme des arteriellen O₂-Gehalts bzw. der O₂-Konzentration (caO₂, ml/dl) durch eine Abnahme des O₂-Partialdrucks (paO₂, Hypoxie bei Lungenfunktionsstörung), der O₂-Sättigung (saO₂, Hypoxygenation beim Vorliegen von COHb oder MetHb) oder der Hb-Konzentration (cHb, Anämie) verursacht sein.

Die letztgenannte, sogenannte anämische Hypoxämie, ist gekennzeichnet durch einen normalen arteriellen O₂-Partialdruck und damit O₂-Sättigung (Normoxie) und stellt bezüglich der kapillären O₂-Utilisation einen besonders günstigen Sonderfall dar [20], weil im Gegensatz zu der hypoxischen und der toxischen Hypoxämie der kapilläre pO₂ normal bleibt. Ziel jeder Kompensation einer Änderung der cHb wird es sein, eben diesen O₂-Verbrauch des Organismus sicherzustellen und damit konstant zu halten.

Eine hämodynamische Kompensation kann über eine Steigerung des Schlagvolumens oder eine Frequenzzunahme des Herzens erfolgen, eine utilisatorische Kompensation nimmt in Kauf, dass die gemischtenvenöse O₂-Konzentration mehr oder weniger deutlich abfällt. Bemerkenswert dabei ist, dass die genannten Mechanismen insofern in einer bestimmten Reihenfolge ablaufen, als primär eine Zunahme des Schlagvolumens beobachtet wird, erst sekundär eine Frequenzsteigerung und in Verbindung mit dieser hämodynamischen Kompensation tertiär eine vermehrte Utilisation des venösen bzw. kapillären Blutes. Schließlich kann unter „chronischen“ Bedingungen, wenn die Abnahme der cHb schon seit 12 – 24 Stunden besteht, eine quartäre Kompensation insofern erfolgen, als über eine Vermehrung der 2,3-DPG-Konzentration des Blutes eine Rechtsverlagerung der O₂-Bindungskurve eingestellt wird mit dem Ziel, die O₂-Abgabe vom Blut an das Gewebe über eine Erhöhung des kapillären pO₂ zu verbessern.

Für die tägliche klinische Praxis ist es zum Beispiel von besonderer Bedeutung, dass bis zu einer cHb von ca. 7,5 g/dl die hämodynamische Kompensation bei konstanter Herzfrequenz allein über eine Zunahme des Schlagvolumens erfolgt.

Hämodynamische Kompensation

Die hämodynamische Kompensation wird unter Extrembedingungen mit Sicherheit vom Myokard limitiert, da dieses Organ mit 12 ml/dl die größte arteriovenöse O₂-Konzentrationsdifferenz aufweist, also eine O₂-Utilisation von ca. 60%. Die Problematik besteht darin, dass das Herz einerseits im Dienste des Gesamtorganismus das HZV steigern muss, also mehr O₂ verbraucht, andererseits seine eigene Koronardurchblutung anpassen muss, um die O₂-Utilisation möglichst zu verkleinern statt zu vergrößern.

Dies kann, zumindest anhand von Tierversuchen, für eine isovolämische Hämodilution von 15 g/dl auf 7,5 g/dl cHb grob quantifiziert werden [24]:

Das HZV nimmt um ca. 50% zu, die Koronardurchblutung wird verdoppelt (Zunahme um 100%) und der myokardiale O₂-Verbrauch steigt um nur ca. 25%. Daraus ergibt sich eine Abnahme der arteriovenösen O₂-Konzentrationsdifferenz von 12 auf 5 ml/dl (Abb. 1 in [20]) mit der Folge, dass der koronarvenöse O₂-Gehalt zwar deutlich abnimmt (von 8 auf 5 ml/dl), die zugehörige O₂-Sättigung und damit der für die Gewebeversorgung entscheidende O₂-Partialdruck aber sogar leicht zunimmt. Dabei muss die Annahme einer Verdoppelung der Myokarddurchblutung in Relation zur sogenannten physiologischen Koronarreserve von immerhin 400 bis maximal 500% betrachtet werden; und es bleibt ungeklärt, inwieweit diese Mehrdurchblutung eine Vasodilatation erforderlich macht und nicht teilweise durch die Viskositätsabnahme bedingt ist. Also stellt das (intakte) Myocard bis zu einer cHb von 7,5 g/dl mit Sicherheit keine zusätzliche Limitierung der hämodynamischen Kompensation dar [20]. Entscheidend hierbei ist die Frage, in welchem Ausmaß das Myokard seinen eigenen O₂-Verbrauch im Dienste des Gesamtorganismus (Steigerung des HZV) steigern muss: Literaturdaten aus Tierversuchen [20,24] zeigen, dass bei einer Hämodilution auf ca. 7,5 g/dl bei gleichzeitiger Zunahme des HZV um 50% eine O₂-Verbrauchszunahme von nur 0 bis 37% (im Mittel etwa 25%) erfolgt. Der „Nachweis“ einer Abnahme des myokardialen O₂-Verbrauchs um ca. 10% bei Steigerung des HZV um ca. 30% unter vergleichbaren Bedingungen [3, 4] wird angezweifelt [21,24]. Somit bleibt festzuhalten, dass das intakte Myokard mit intakten Koronarien als limitierendes Organ ohne Schwierigkeiten eine Senkung der cHb auf ca. 7,5 g/dl durch Steigerung des HZV kompensieren kann.

Utilisatorische Kompensation

Grundsätzlich können alle Organe – mit zwei Ausnahmen bei unterschiedlicher Begründung – den mit dem arteriellen Blut angebotenen Sauerstoff praktisch vollständig nutzen.

Wegen seiner speziellen O₂-Versorgungsbedingungen benötigt das Gehirn zumindest zum Erhalt des Bewusstseins einen venösen pO₂ von 20 mmHg [10] und die Nieren haben wegen ihrer sehr großen Durchblutung keine Möglichkeit, den angebotenen Sauerstoff vollständig zu verbrauchen.

Für alle anderen Organe aber gilt diese Aussage, insbesondere für das Myokard, für das der minimale pvO₂ am Menschen mit etwa 5 mmHg bestimmt wurde, und auch für die Leber, die im Tierversuch eine Utilisation von 97–100% erreichen kann (Übersicht bei [18]).

Wenn im Tierexperiment und bei Patienten mit Anämie deutlich zu erkennen ist, dass zuerst die hämodynamische Kompensation erfolgt, während die gemischtvenöse O₂-Sättigung noch praktisch unverändert bleibt, dann gewinnt man den Eindruck, als ob diese „venöse Reserve“ möglichst lange unangetastet bleiben sollte. Das heißt aber nicht, dass diese Reserve nicht genutzt werden könnte. Wann und wie weit eine utilisatorische Kompensation beim Menschen eingesetzt werden kann, soll mit den Befunden von Anämie-Patienten (Dialyse-Patienten) und gesunden Probanden unter Hypoxie demonstriert werden.

Lässt man Dialyse-Patienten (keine Nierendurchblutung) körperliche Arbeit leisten, so unterscheidet sich die maximale Steigerung von Herzfrequenz und Schlagvolumen bis zu einer cHb von ca. 7,5 g/dl praktisch nicht von der von Normalpersonen, auch wenn logischerweise maximale Leistung und O₂-Aufnahme deutlich reduziert sind. Besonders eindrucksvoll aber ist die maximale utilisatorische Kompensationsfähigkeit dieser Patienten [1,13,17]: Die gemischtvenöse O₂-Sättigung geht bis auf Werte von ca. 10% zurück, was einem gemischtvenösen O₂-Partialdruck von nur noch ca. 10 mmHg entsprechen würde. Somit kann die gemischtvenöse O₂-Reserve bis auf eine O₂-Konzentration von etwa 1 ml/dl (Normalwert ca. 15 ml/dl in körperlicher Ruhe) genutzt werden. Setzt man gesunde Probanden unter simulierten Höhenbedingungen (4600 m), also arterielle Hypoxie, einer körperlichen Belastung aus, dann wird eine gemischtvenöse O₂-Sättigung unter 10% gefunden [16].

Ähnliche Ergebnisse haben sich auch in 8 Tierversuchs-Reihen verschiedener Autoren unter isovolämischer Hämodilution nachweisen lassen (Abb. 2 in [20]): Die O₂-Aufnahme der Tiere bleibt mit einer Streuung von ±10% bis zu einer cHb von ca. 3 g/dl konstant. Erst bei dieser cHb unterschreitet der gemischtvenöse pO₂ die möglicherweise kritische Grenze von 25–35 mmHg. Offensichtlich wird der venöse O₂-Partialdruck möglichst lange hoch gehalten, auch wenn der O₂-Gehalt auf minimale Werte zurückgegangen ist.

Wenn trotz dieser Befunde für Computersimulationen einer Hämodilution ein kritischer gemischtvenöser pO₂ von 35 mmHg [6] oder eine sO₂ von mindestens 70% [5] als limitierender Faktor eingesetzt wird, kann dem nicht gefolgt werden: Die Annahme, eine kapilläre O₂-Utilisation sei unterhalb eines venösen pO₂ von 35 mmHg oder einer sO₂ von 70% nicht mehr möglich – die ungenutzte venöse O₂-Reserve würde am hypoxischen Gewebe vorbeifließen – ist sicher nicht haltbar.

Die bereits oben erwähnte *quartäre* Kompensation, also Vermehrung der 2,3-DPG-Konzentration des Blutes mit Rechtsverlagerung der O₂-Bindungskurve, belegt den sinnvollen pathophysiologischen Mechanismus, die O₂-Abgabe vom Blut an das Gewebe über eine Erhöhung des kapillären pO₂ zu verbessern.

Leider weisen die heutigen Blutprodukte unter diesem Gesichtspunkt keine optimalen Eigenschaften auf.

Gelagertes Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate zeigen aufgrund des unphysiologisch sauren Milieus der Stabilisatorlösungen bereits direkt nach der Abnahme beim Spender einen pH-Wert zwischen 6,6 und 6,8 auf [25]. Diese Azidose führt innerhalb weniger Tage Lagerung zu einem drastischen 2,3-DPG-Verlust der Erythrozyten mit der Folge einer deutlichen Linksverlagerung der O₂-Bindungskurve, die dann nach Transfusion beim Patienten zum Tragen kommt: Nachdem die Erythrozyten im Patienten sofort bezüglich ihrer Azidose normalisiert werden, bleibt die Linksverlagerung der O₂-Bindungskurve noch für Stunden erhalten, solange nämlich, bis die 2,3-DPG-Konzentration wieder normalisiert worden ist. Stammt das Blut von einem Raucher mit z. B. 10% COHb, wird dieser Effekt der Linksverlagerung noch verstärkt, d. h. der Halbsättigungsdruck fällt von 26 auf 18 mmHg (2,3-DPG-Verlust) und zusätzlich weiter auf 14 mmHg (10% COHb) ab [19]. Dieser Halbsättigungsdruck entspricht in etwa dem einer Blutprobe mit 50% COHb, was beim Patienten mit CO-Intoxikation in etwa letal wäre.

Für einige Indikationen wird daher immer Frischblut eingesetzt werden müssen.

Quantifizierung der anämischen Kompensationsmechanismen

Für die tägliche klinische Praxis können die pathophysiologischen Kompensationsmechanismen einer peri-operativen Anämie mit einem Richtwert für die tolerable cHb eines Patienten beschrieben werden, wobei die Angaben nur für einen Patienten ohne koronare Herzkrankheit in körperlicher Ruhe unter Normthermie, Normoxie und Normovolämie gelten können.

Neben einer in Ausnahmefällen möglichen cHb von 3,0 g/dl [20] und einer als klinisch tolerabel bezeichneten von 6,5 g/dl [7] existiert die Empfehlung des amerikanischen NIH aus dem Jahre 1989 [11], oberhalb einer cHb von 7,0 g/dl kein Blut oder Erythrozyten zu transfundieren, es sei denn, Symptome eines O₂-Mangels seien nachweisbar (EKG-Veränderungen, Zunahme der Herzfrequenz, des negativen Base Excess oder der Laktat-Konzentration).

Es gibt keinen Anlass, für den geriatrischen Patienten Ausnahmen von diesen Werten zu empfehlen [23]. Eine Transfusion von Blut oder Erythrozyten im Bereich der cHb von 7–10 g/dl macht im Sinne einer forensischen Rechtfertigung den Nachweis von Hypoxie-Zeichen zur Transfusions-Indikation erforderlich, was unterhalb von 7,0 g/dl prinzipiell entfällt.

Unter der klinischen Bedingung einer akuten Anämie kann kurzfristig über eine Hyperoxie (FIO₂ 1,0) mit dem erhöhten Anteil

von physikalisch gelöstem O₂ von 2 ml/dl ein Hb-Defizit von 1,5 g/dl ersetzt werden, da 1,5 g Hb den gleichen Betrag an O₂ transportieren können.

Literatur

- Böhlen L, Lange H. Untersuchung der Ausdauerleistung von Dialysepatienten und nierentransplantierten Patienten. *Nieren- und Hochdruckkrh* 1987; 16: 225–232
- Garn SM, Ridella SA, Petzold AS, Falkner F. Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. *Seminars in Perinatology* 1981; 5: 155–162
- Habler OP, Kleen MS, Podtschaske AH, Hutter JW, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Messmer KF. The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996; 83: 451–458
- Habler O, Kleen M, Podtschaske A, Hutter J, Tiede M, Kemming G, Meßmer K. Akute normovolämische Hämodilution (ANH). Effekte der ANH auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels. *Anaesthesist* 2000; 49: 939–948
- Hoelt A, Wietasch JKG, Sonntag H, Kettler D. Theoretische Grenzen einer „permissiven Anämie“. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 604–613
- Lundsgaard-Hansen P, Doran JE, Blauhut B. Is there a generally valid, minimum acceptable hemoglobin level? *Infusionsther* 1989; 16: 167–175
- Mehrkens H-H, Geiger P, Schleinzner W, Weindler M, Wollinsky KH, Pohland H. Vier Jahre Erfahrung mit dem autologen Transfusionskonzept Ulm (ATU). *Infusionsther* 1990; 17 (suppl 2): 28–33
- Mertzluft F. Normal values for hemoglobin concentration. In: Zander R, Mertzluft F. *The oxygen status of arterial blood*. Karger, Basel 1991
- Messmer K, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K. Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. *Advanc Microcirc* 1972; 4: 1–77
- Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology* (4th ed.). Butterworth-Heinemann, Oxford 1993
- NIH Publication 1989: 89–2974a
- Restorff von W, Höfling B, Holtz J, Bassenge E. Effect of increased blood fluidity through hemodilution on general circulation at rest and during exercise in dogs. *Pflügers Arch* 1975; 357: 25–34
- Sproule BJ, Mitchell JH, Miller WF. Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anemia. *J Clin Invest* 1960; 39: 378–388
- Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K, Hase U, Messmer K. The physiological significance of acutely induced hemodilution. In: Ditzel, Lewis: *Proc. 6th European Congress of Microcirculation*, Aalborg 1970. Karger, Basel 1971: 23–28
- Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Meßmer K. Präoperative Hämodilution: Grundlagen, Adaptationsmechanismen und Grenzen klinischer Anwendung. *Anaesthesist* 1976; 25: 124–130
- Wagner PD, Gale GE, Moon RE, Torre-Bueno JR, Stolp BW, Saltzman HA. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1986; 61: 260–270
- Woodson RD, Wills RE, Lenfant C. Effect of acute and established anemia on O₂ transport at rest, submaximal and maximal work. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1978; 44: 36–43
- Zander R. Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen mit Sauerstoffträger-eigenschaften und deren Einsatzmöglichkeiten. *Infusionsther* 1981; 8: 274–286
- Zander R. Klinik der O₂-Bindungskurve am Beispiel von Rauchern und gelagertem Blut. *Anaesthesist* 1988; 37 (Suppl): 95
- Zander R. Sauerstoff-Versorgung und Säure-Basen-Status bei extremer Anämie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31: 492–494
- Zander R. Does normovolemic hemodilution decrease myocardial oxygen consumption despite increased heart work? (Letter). *Anesth Analg* 1997; 85: 227
- Zander R. Optimaler Hämatokrit 30%: Abschied von einer Illusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999; 26: 186–190
- Zander R. Hemodilution and the critical hematocrit in geriatric patients. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33 (Suppl 1): 355

- ²⁴ Zander R, v . Bormann B. Myokardiale Mehrarbeit mit Abnahme des O₂-Verbrauchs: Abschied von einer Illusion (Leserbrief). *Anaesthesist* 2001; 50: 713 – 714
- ²⁵ Zander R, Sümpelmann R. Säure-Basen-Status gelagerter und gewaschener Erythrozyten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36 (Suppl 1): 25 – 30

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. R. Zander · Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz · Saarstrasse 21 · 55099 Mainz · E-Mail: zander@uni-mainz.de
