

BLUTTRANSFUSION

Anämie, Bluttransfusion und Gewebeoxygenation

Anaemia, blood transfusion and tissue oxygenation

A. Sielenkämper, H.-G. Bone und M. Booke

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Van Aken)

Zusammenfassung: Die Indikation zur Transfusion hängt von der Relevanz einer Anämie für die Gewebeoxygenation ab. Nachdem starre Transfusionsrichtlinien weitgehend zugunsten einer Entscheidung nach klinischen Kriterien aufgegeben wurden, erfordert jede einzelne Transfusionsentscheidung eine detaillierte Nutzen-Risiko-Abwägung. In diesem Zusammenhang ist ein Monitoring von Parametern der Gewebeoxygenation sowohl zur Erstellung der Transfusionsindikation sowie zur Erfassung des therapeutischen Erfolges einer Transfusion von großer Bedeutung. Die Effektivität von Bluttransfusionen steht bei Zuständen mit hochgradigem, akutem Blutverlust außer Zweifel. Im Gegensatz dazu ist der Wert von Transfusionen bei kritisch kranken Patienten mit moderater Anämie jedoch unsicher. Modifizierte Hämoglobinlösungen sind derzeit als Alternative zur Transfusion von Konservenblut klinisch noch nicht verfügbar, könnten jedoch in Zukunft aufgrund ihrer Eigenschaften zur Optimierung der Sauerstoffextraktionsfähigkeit der Gewebe eine therapeutische Option darstellen.

Einleitung

Das systemische Sauerstoffangebot wird durch drei Faktoren bestimmt: das Herzzeitvolumen, den Hämoglobingehalt des Blutes und die arterielle Sauerstoffsättigung. Somit kommt dem Hämatokrit eine zentrale Rolle zu, denn physiologischerweise befindet sich das gesamte körpereigene Hämoglobin in den Erythrozyten. Fällt der Hämatokrit unter einen kritischen Wert und sind die physiologischen Kompensationsmechanismen erschöpft, so kommt es zur anämischen Hypoxie. Die Folgen sind metabolische Entgleisung, Beeinträchtigung von Zell- und Organfunktionen und letztendlich irreparable Zellschäden. Eine "physiologische" Hypoxieschwelle oder einen universellen "kritischen" Hämatokritwert gibt es dennoch nicht. Vielmehr ist der kritische Hämatokritwert von einer Reihe von Faktoren abhängig, wie zum Beispiel von KörperTemperatur, Komorbidität oder der Geschwindigkeit des Blutverlustes. Die Definition eines allgemein gültigen Transfusionstriggers wird daher als nicht sinnvoll angesehen (2).

Der postulierte Nutzen einer Erythrozytentransfusion ergibt sich aus einer verbesserten Sauerstofftransportkapazität. Die wichtigsten Transfusionsrisiken

sind, neben allgemeinen Transfusionsreaktionen mit Fieber und Hämolyse, virale und bakterielle Infektionen sowie eine Beeinträchtigung des Immunsystems. Aufgrund dieser Risiken, aber auch aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderblut wurde in den letzten Jahren die Entwicklung klinisch einsatzfähiger Blutersatzlösungen, zumeist als modifizierte Hämoglobinlösungen, vorangetrieben. Die vorliegende Arbeit stellt den derzeitigen Kenntnisstand zu den Effekten von Erythrozytentransfusionen auf die Gewebeoxygenierung dar, einschließlich möglicher Perspektiven für den Einsatz modifizierter Hämoglobinlösungen.

Spezielle Physiologie des Sauerstofftransports

Eine minimale oder "kritische" Menge Hämoglobin ist für menschliches Leben unabdingbar, da selbst bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 100% der physikalisch im Plasma gelöste Sauerstoff für die Gewebeoxygenation nicht ausreicht. Hämoglobin ist ein Tetramer, das aus vier Polypeptidketten besteht, die jeweils einen zentralen Eisen-Porphyrin-Komplex, das Häm, enthalten. Die Erythrozyten sind nicht nur die Träger des Hämoglobins, sondern schützen den Organismus auch vor toxischen Effekten freier Hämoglobinmoleküle, die vor allem resultieren aus Denaturierung und Extravasation sowie aus einer gesteigerten Produktion freier Sauerstoffradikale und einem Anstieg des katalytisch aktiven freien Eisens (3, 69).

Zwei wichtige biophysikalische Prinzipien bestimmen den Sauerstofftransport von der Lunge zu den Zellen: Konvektion und Diffusion. Die Sauerstoffbeladung des erythrozytären Hämoglobins in der Lunge ist prinzipiell ein Diffusionsprozeß, wobei die diffusive Leitfähigkeit der alveolo-kapillären Membran sowie die perfusive Leitfähigkeit des pulmonalen Kreislaufs die wichtigsten Determinanten sind (49). Die nachfolgende Verteilung des erythrozytär gebundenen Sauerstoffs über den Systemkreislauf zu den Geweben ist ein konvektiver Vorgang, wobei sich das Sauerstoffangebot an die Zelle bei konstantem arteriellem Sauerstoffangebot aus der Verteilung des Blutflusses zwischen den und auch innerhalb der einzelnen Organe ergibt, reguliert durch systemische und lokale Autoregulationsmechanismen. Im Falle einer plötz-

lichen Abnahme des systemischen Sauerstoffangebotes ist die Sympathikusaktivierung entscheidend für eine rasche kompensatorische Umverteilung des Blutflusses zugunsten vor allem der "vitalen" Organe Herz und Gehirn. Auch innerhalb der Organe ist die Verteilung des Blutflusses und damit auch die des erythrozytären Hämoglobins keineswegs gleichmäßig, sondern physiologischerweise heterogen (17, 70). Diese heterogene Verteilung des Blutflusses setzt sich fort über die verschiedenen Generationen der Arteriolen bis in die Mikrozirkulation, wo die Verteilung des Blutflusses aktiv über Veränderungen des Gefäßwiderstandes und des Perfusionsdruckes reguliert wird. Daneben wird der mikrovaskuläre Blutfluß auch durch rheologische Faktoren (z.B. Viskosität des Blutes) oder auch passiv durch die Geometrie der Kapillarnetze beeinflußt (17).

Der Sauerstofftransport von den Erythrozyten zu den Mitochondrien ist wiederum ein diffusiver Prozeß, der komplexer ist als bis vor kurzem noch angenommen (Abb 1.). Obschon ein Teil des Sauerstoffes tatsächlich von den Erythrozyten über die Kapillarmembran zu den Zellen diffundiert, so diffundiert doch wahrscheinlich ein erheblicher Anteil schon von den Arteriolen aus ins Gewebe. Den Arteriolen kommt demnach eine besondere Bedeutung für den Sauerstofftransport zu: Einerseits sind sie für den (konvektiven) Transport des Sauerstoffes zu den Kapillarnetzen verantwortlich, andererseits spielen sie aber auch für die Diffusion des Sauerstoffes in das Gewebe eine wichtige Rolle. Ebenso diffundiert Sauerstoff wohl auch zwischen den Kapillaren und von Arteriolen in benachbarte Kapillaren. Betrachtet man diese unterschiedlichen Mechanismen als Zusammenspiel, dann kompensiert die hohe Diffundierbarkeit des Sauerstoffes offensichtlich zumindest partiell die heterogene Verteilung des Blutflusses innerhalb der Mikrozirkulation (50).

Schließlich beeinflußt auch die Sauerstoffbindungscurve des Hämoglobins den Sauerstofftransport ganz erheblich. In der Lunge begünstigt der sigmoidale Verlauf der Sauerstoffbindungskurve die Aufrechterhaltung des für eine maximale Sauerstoffbeladung des Hämoglobins wichtigen Gefälles zwischen alveolärem und kapillärem Sauerstoffpartialdruck. In den peripheren Kapillaren, wo häufig Sauerstoffpartialdrücke von nur 25-35 mmHg herrschen und der Gasaustausch sich demnach im steilen Bereich der Sauerstoffbindungskurve abspielt, kann dagegen ohne wesentliche Veränderung des Partialdruckes eine erhebliche Menge Sauerstoff abgegeben werden.

Anämie und anämische Hypoxie

Bei höherem Blutverlust wird im Falle ausreichender Flüssigkeitssubstitution (isovolämische Anämie) die Gewebeoxygenation durch einen kompensatorischen Anstieg des Herzzeitvolumens und eine gesteigerte Sauerstoffextraktion aus dem Blut gesichert (32, 74). Bei gleichzeitiger Hypovolämie ist dieser Mechanismus

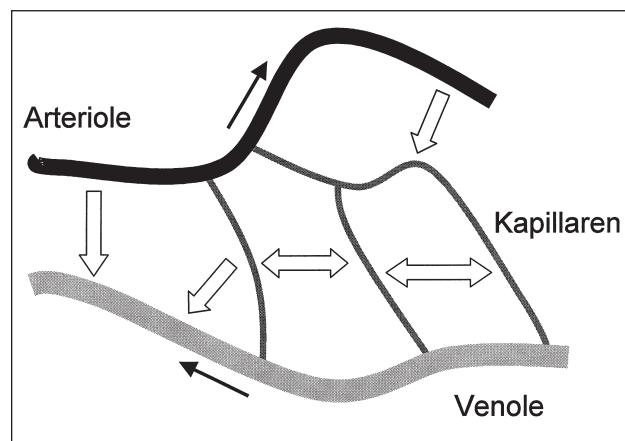
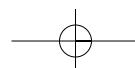


Abbildung 1: Schematische Darstellung möglicher Diffusionswege für Sauerstoff in der Mikrozirkulation (weiße Pfeile). Schwarze Pfeile zeigen die Blutflußrichtung an.

gestört, da ohne eine ausreichende linksventrikuläre Vorlast kein adäquater Anstieg des Herzzeitvolumens erfolgen kann. Die Fähigkeit zur Steigerung der Sauerstoffextraktion ist in vielen peripheren Organen höher als in Herz und Gehirn. Folgerichtig kommt es daher bei sinkendem systemischem Sauerstoffangebot zur Umverteilung des Blutflusses zugunsten dieser "vitalen" Organe (14). Innerhalb der Mikrozirkulation verstärkt eine Anämie einerseits die heterogene Verteilung des Blutflusses und bedroht damit die Qualität der Gewebeoxygenation (13). Andererseits aber paßt sich der mikrovaskuläre Blutfluß den veränderten Bedingungen an. So ist bei Anämie die Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten gesteigert (37), und es kommt zur Rekrutierung zusätzlicher Kapillaren und damit zur Vergrößerung der Gas austauschfläche (38), wobei insbesondere der letztgenannte Mechanismus die kompensatorische Steigerung der Sauerstoffextraktion unterstützen kann.

Bei protrahiertem und exzessivem Blutverlust droht schließlich nach Erschöpfung der physiologischen Kompensationsmechanismen die anämische Hypoxie, d.h. ein Abfall des Hämatokrits – und damit des systemischen Sauerstoffangebotes – unterhalb des für die Gewebeoxygenation "kritischen" Wertes. Bei Erreichen des kritischen Wertes für das Sauerstoffangebot (DO_2krit) wird der Sauerstoffverbrauch vom Sauerstoffangebot abhängig (Abb. 2) (1, 55). Bei weiter sinkendem Sauerstoffangebot entwickelt sich rasch eine Laktatazidose, und der Organismus ist bedroht durch Gewebehypoxie, Schock und Multiorganversagen (59). Der DO_2krit und damit auch der kritische Hämatokrit unterliegen sicherlich einer interindividuellen Variabilität, jedoch besteht keine Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs vom Sauerstoffangebot bei ansonsten Gesunden und normalem Blutvolumen bei arteriellen Hämoglobinkonzentrationen von 5 g/dl oder mehr (36). Diese Feststellung gilt jedoch möglicherweise nicht für Situationen mit raschem Blutverlust ohne ausgleichende Flüssigkeitssubstitution.



Bluttransfusion

Tabelle 1: Effekt von Sepsis/ARDS auf den DO₂krit

Experimentelle Studien		DO ₂ krit ml/kg/min	Modell
Nelson et al. (Hunde) ⁴⁵	K: 7,4 ± 1,2	Bakt.: 11,4 ± 2,2*	Hämorrh. Schock, RA
Nelson et al. (Hunde) ⁴⁶	K: 6,8 ± 1,2	Etx.: 12,8 ± 2,0*	Hämorrh. Schock, RA
Samsel et al. (Hunde) ⁵²	K: 8,0 ± 0,7	Etx.: 11,4 ± 2,7*	Hämorrh. Schock, RA
Kim et al. (Hunde) ²⁸	K: 7,2	Etx.: 16,7*	Hämorrh. Schock, RA
Zhang et al. (Hunde) ⁷⁶	K: 9,6 ± 1,6	Etx.: 12,1 ± 3,1*	Herztamponade, RA

Klinische Studien (eine kontrollierte Studie von Ronco et al., sonst nur Vergleich von Absolutwerten zwischen verschiedenen Arbeiten möglich)			
Patienten		DO ₂ krit ml/kg/min	Methodik
Shibutani et al. ⁵⁶	vor ACB	8-10	RA
Komatsu et al. ³¹	nach ACB	8-10	RA
Tuchschmidt et al. ⁶⁶	Sepsis	15	RA
Mohsenifar et al. ⁴²	ARDS	21	RA
Ronco et al. ⁵¹	Kontrolle/Sepsis	K: 4,5 ± 1,3 / Sepsis 3,8 ± 1,5	RA

K, Kontrollgruppe; Etx, Endotoxinämie; Bakt., Bakterämie; RA: Regressionsanalyse; ACB, aortokoronare Bypassoperation; *p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

Krankheiten mit herabgesetzter Anämetoleranz

Eine herabgesetzte linksventrikuläre Pumpfunktion wie auch eine bedeutsame koronare Herzkrankheit schwächen die bei Anämie wichtigen physiologischen Kompensationsmechanismen und erhöhen damit die Gefahr einer Gewebehypoxie schon bei moderater Anämie. Experimentellen Studien zufolge kommt es bei koronarer Herzkrankheit zu Störungen der systolischen und diastolischen Funktion schon bei üblicherweise gut tolerierten Hämoglobinwerten. Diese Beobachtung lässt auf eine Erhöhung des myokardialen DO₂krit schließen, erklärt durch einen unzureichenden Anstieg des koronaren Blutflusses (63, 73). Bei myokardialer Dysfunktion oder verschlechterter Ejektionsfraktion ohne koronare Herzkrankheit können moderat erniedrigte Hämoglobinwerte noch gut kompensiert werden. Fällt jedoch der arterielle Hämoglobingehalt unter 7-8 g/dl, so kann das Herzzeitvolumen nicht mehr adäquat gesteigert werden (30).

Neben kardiovaskulären Erkrankungen verringert auch ein gestörter mikrovaskulärer Blutfluß mit erhöhtem arterio-venösem Shunt und beeinträchtigter Fähigkeit zur Sauerstoffextraktion die Anämetoleranz. Eine derartige Funktionsstörung der Mikrozirkulation wird typischerweise bei Sepsis beobachtet (33, 41, 43). Es verwundert daher nicht, daß eine Reihe experimenteller Studien über eine Erhöhung des DO₂krit bei Sepsis berichten (Tab. 1). Klinische Studien kamen jedoch diesbezüglich zu widersprüchlichen Ergebnissen (4), erklärt wohl auch durch systematische Fehler in der Methodik (19). Die meisten der

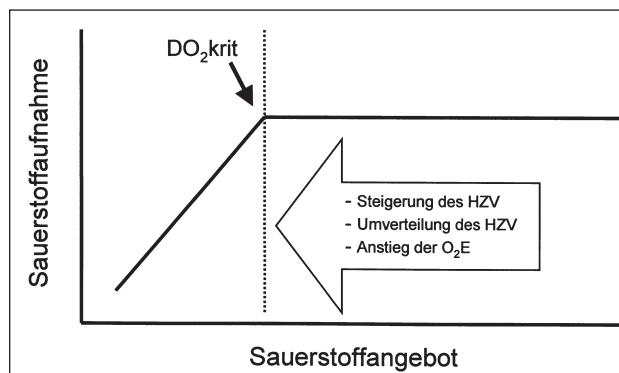


Abbildung 2: Physiologische Beziehung zwischen Sauerstoffangebot (DO₂) und -aufnahme (VO₂) und Kompressionsmechanismen bei Abfall des Sauerstoffangebotes; DO₂krit = kritischer Punkt des Sauerstoffangebotes; HZV = Herzzeitvolumen; O₂E = systemische Sauerstoffextraktion.

zahlreichen Studien zu diesem Thema dokumentierten allerdings lediglich die Präsenz oder das Fehlen einer Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs vom Sauerstoffangebot. Die wenigen klinischen Studien mit direkter Bestimmung des DO₂krit beim Menschen beobachteten bei Intensivpatienten, zumindest wenn verglichen mit an kardiochirurgischen Patienten erhobenen Daten, zumeist hohe DO₂krit-Werte (Tab. 1). Die einzige kontrollierte klinische Studie zu dieser Fragestellung, die an moribunden Patienten durchgeführt wurde, zeigte jedoch keinen erhöhten DO₂krit bei Patienten mit Sepsis (51). Bei der geringen Anzahl von Arbeiten zu diesem Thema ist somit die Bedeutung von Sepsis und anderen schwersten akuten

Gewebeoxygenation

Erkrankungen für den DO₂krit – und damit für die Anämietoleranz – derzeit ungeklärt.

Monitoring der Gewebeoxygenation

Ein sorgfältiges Monitoring von Parametern der Gewebeoxygenation ist Voraussetzung für eine verantwortungsvolle Entscheidung über die Indikation zur Erythrozytentransfusion. Während bei wachen Patienten klinische Zeichen wie Blässe, Tachykardie und Kaltschweißigkeit auf eine anämische Hypoxie zum Beispiel im Rahmen eines Blutungsgeschehens hinweisen können, so ist die Diagnose einer drohenden oder manifesten Gewebehypoxie (oder die eines gestörten Verhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf) bei anästhesierten oder sedierten Patienten häufig erschwert. Schwierig ist die Beurteilung der Situation insbesondere, wenn aufgrund von Vorerkrankungen nur einzelne Organe bedroht sind oder wenn aufgrund eines Mikrozirkulationsschadens trotz normalem Blutdruck und systemischem Sauerstoffangebot die Gewebeoxygenation gefährdet ist, wie es insbesondere bei Intensivpatienten der Fall sein kann.

Neben klinischen Zeichen sind folgende Parameter zur Beurteilung der Gewebeoxygenation geeignet:

Laktat

Laktat entsteht aus Pyruvat und fällt als Endprodukt der Glykolyse in vielen Organen an. Es wird verstoffwechselt von Leber, Niere und Skelettmuskulatur. Normalerweise wird aber der größte Teil des Pyruvates mittels des Enzyms Pyruvatdehydrogenase zu Acetyl-CoA verarbeitet. Dieser Stoffwechselweg ist unter hypoxischen Bedingungen supprimiert, so dass bei unzureichender Gewebeoxygenation die Laktatproduktion steigt (4, 71). Aus diesem Grund wird das Laktat als ein Marker der Gewebeoxygenation angesehen. Da aber der Laktatspiegel nicht nur durch die Produktion, sondern auch durch die Rate der Verstoffwechslung gesteuert ist, kann auch ein beeinträchtigter Abbau den Laktatspiegel erhöhen. Erhöhte Laktatspiegel aufgrund von verminderter Laktatabbau wurden zum Beispiel bei Sepsis beobachtet (35) und können durch eine verringerte Aktivität der Pyruvatdehydrogenase oder durch einen Leberschaden erklärt werden (10, 35). Obschon damit die Aussagekraft des Laktats zum Beispiel bei Sepsis deutlich eingeschränkt ist, so lassen sich zumindest experimentell auch bei Sepsis eine akute Verschlechterung der Gewebeoxygenation wie auch der positive Effekt einer Erythrozytentransfusion bei anämischer Hypoxie anhand von Änderungen des Laktatspiegels eindeutig nachvollziehen (Abb. 3).

Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)

Die Messung der SvO₂ ist über einen Pulmonalkatheter oder andere spezielle Katheter möglich. Die SvO₂ ist abhängig von arterieller Sauerstoffsättigung, Sauerstoffverbrauch, Herzzeitvolumen und Hämoglobin-

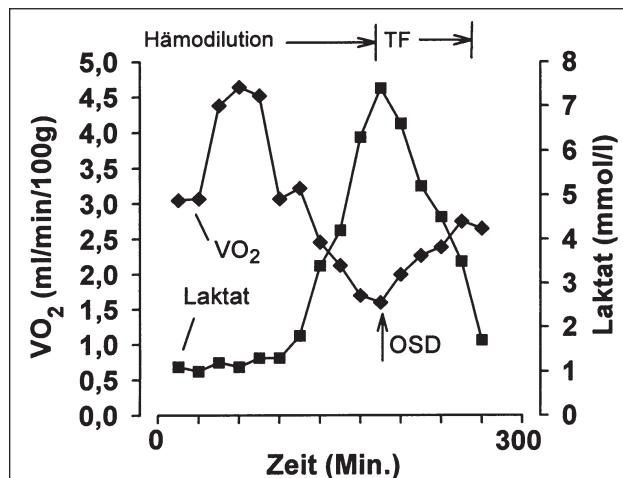


Abbildung 3: Blutlaktatspiegel und Sauerstoffaufnahme (VO₂) einer septischen Ratte während isovolämischer Hämodilution bis zum Erreichen von "O₂ supply-dependency" (OSD) und nachfolgender Bluttransfusion mit "frisch" konserviertem (< 6 Tage altem) Erythrozytenkonzentrat (TF).

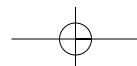
gehalt des Blutes. Für die Interpretation der SvO₂ ist es sinnvoll, möglichst viele der Einflußgrößen gleichzeitig zu bestimmen. Werte von < 40-50% zeigen einen Schock an. Obschon gezeigt wurde, daß die SvO₂ ein Leitparameter zur Transfusionsentscheidung sein kann (48), so ist ihre Interpretation doch insbesondere bei Intensivpatienten häufig erschwert. So kann es zum Beispiel bei Sepsis oder SIRS im Rahmen einer verringerten Sauerstoffextraktion zu Erhöhung der SvO₂ trotz inadäquater Gewebeoxygenation kommen.

Sauerstoffverbrauch und -extraktionsrate

Mittels eines Pulmonalkatheters kann der Sauerstoffverbrauch aus Herzzeitvolumen und Differenz zwischen arteriellem und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt errechnet werden. Nach Bestimmung des Sauerstoffangebots durch Multiplikation von Herzzeitvolumen und arteriellem Sauerstoffgehalt kann das Verhältnis von Sauerstoffangebot und -verbrauch, und durch Division des Sauerstoffverbrauchs durch das Sauerstoffangebot die Extraktionsrate errechnet werden. Mittels graphischer Interpolation von Veränderungen des VO₂/DO₂-Verhältnisses nach pharmakologisch induzierter Steigerung des Sauerstoffangebotes kann zudem das Vorliegen von "O₂ supply-dependency" erkannt werden (61, 72). Diese Verfahrensweise zur Bestimmung des VO₂/DO₂-Verhältnisses ist jedoch in die Kritik geraten, da bei der dargestellten Vorgehensweise eine mathematische Koppelung aus der Verwendung derselben Herzzeitvolumenmessung resultiert (19).

Gastrale intramukosale pH- oder PCO₂-Messung

Eine Hypoperfusion im Splanchnikusbereich kann mittels Errechnung des gastralen intramukosalen pH (pHi) oder der Bestimmung der Differenz zwischen intramukosalem PCO₂ und arteriellem PCO₂ erfaßt werden. Pathologische pHi-Werte (< 7.32) bei



Bluttransfusion

Intensivpatienten waren bei klinischen Studien mit erhöhter Mortalität assoziiert (11, 18). Messungen des pH_i lassen zudem klinisch eine Abschätzung der Auswirkungen von Erythrozytentransfusionen auf die Mikrozirkulation zu (40). Die Zuverlässigkeit von pH_i-Messungen oder Messungen des intramukosalen PCO₂ kann im Einzelfall jedoch eingeschränkt sein, da eine quantitative Aussage über den Grad der Hypoperfusion allenfalls eingeschränkt möglich ist. Technische Probleme der diskontinuierlich durchgeführten konventionellen Tonometrie mit NaCl als Tonometerlösung konnten inzwischen durch die Entwicklung besserer Verfahren wie der automatisierten Gas-Tonometrie (9) oder der kontinuierlichen Messung des intramukosalen PCO₂ mittels eines fiber-optischen Katheters (29) weitgehend gelöst werden.

Messung des Nutzens von Erythrozytentransfusionen

Der primäre Nutzen einer Transfusion sollte immer aus einem erhöhten Sauerstoffangebot resultieren, welches ein drohendes Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf entweder vermeidet oder behebt. Die Messung des tatsächlichen Effektes einer Erythrozytentransfusion auf die Gewebeoxygenation ist jedoch problematisch mit der Ausnahme akuter Blutungsereignisse, wo korrekt indizierte Transfusionen mit einer raschen Erholung von Organfunktionen und globalen Meßparametern der Gewebeoxygenation (Laktat, SvO₂, Basenabweichung) einhergehen.

Aufgrund der gut untersuchten Pathophysiologie der Anämie und der großen Erfahrung mit Bluttransfusionen werden zur Ermittlung des Nutzens einer Transfusion indirekte Indikatoren eines ausreichenden Sauerstoffangebotes, wie Sauerstoffgehalt des Blutes und Hämatokrit, häufig akzeptiert (6). Jedoch sind insbesondere bei Erkrankungen mit unklarer Anämietoleranz, wie zum Beispiel der Sepsis, direkte Messungen der Gewebeoxygenation oder, im Fall systematischer wissenschaftlicher Untersuchungen, Outcome-Indikatoren validere Meßgrößen.

Im Experiment können zur Quantifizierung von Transfusionseffekten direkte Messungen von Parametern der Gewebeoxygenation durchgeführt werden, wie die spirometrische Bestimmung der Sauerstoffverbrauchs (15, 57) oder die Messung des Gewebe-PO₂ mittels Clark-Elektroden (47, 64). Unter Verwendung dieser Techniken wurden zum Beispiel die Effekte der Lagerung von Erythrozytenkonzentraten (15) oder auch die Effekte von Hämoglobinlösungen auf die Gewebeoxygenation untersucht (47, 57, 64).

Nach wie vor ein großes Problem stellt die Messung von Auswirkungen einer Transfusion auf die Gewebeoxygenation beim Intensivpatienten mit Sepsis, ARDS oder Multiorganversagen dar. Die globalen Marker der Gewebeoxygenation sind bei diesen Patienten

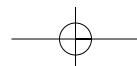
häufig nicht oder nur eingeschränkt verwendbar, zum Beispiel aufgrund eines gestörten Laktatabbaus (10, 35), einer Erhöhung der SvO₂ bei gesteigertem peripherem Shunt (24) oder auch, weil eine metabolische Entgleisung die Interpretation des Säure-Basen-Haushaltes erschwert. Technisch aufwendigere Verfahren wie die indirekte Kalorimetrie sind nicht als Standard etabliert oder - wie im Falle des Pulmonalarterienkatheters - in ihrer Aussagekraft aufgrund methodischer Probleme begrenzt (19). In der Praxis ist daher bei der genannten Patientengruppe eine quantitative Messung des potentiellen Nutzens einer Erythrozytengabe häufig unmöglich, so daß zusammen mit Erkenntnissen aus wissenschaftlichen Studien die allgemeine klinische Beurteilung des Patienten die Handlungsgrundlage für die Transfusionstherapie bildet (2).

Indikationsstellung zur Transfusion

Bis vor einigen Jahren galt ein Hämatokrit von unter 30% vielfach als Transfusiontrigger. Da jedoch der Hämatokritwert ein schlechter Indikator des Sauerstoffangebotes ist, fordern neuere Richtlinien die Transfusionsentscheidung gemäß einer Nutzen-Risiko-Analyse für jeden Einzelfall. Zustand und Alter des Patienten sowie dessen Vorerkrankungen, aber auch aktueller Blutverlust, Hämatokrit und hämodynamische Parameter oder Messungen von Parametern der Gewebeoxygenation sollten, soweit verfügbar, in die Entscheidung mit einbezogen werden (2). Diese von der American Society of Anesthesiologists publizierten Richtlinien wurden erarbeitet nach den Richtlinien der "evidence based medicine". Generell ist demzufolge eine Transfusion bei einem Hb von > 10 g/dl selten, bei einem Hb von weniger als 6 g/dl aber nahezu immer indiziert (2).

Nur wenige prospektive und randomisierte Studien zum Stellenwert der Transfusionstherapie bei Patienten mit erhöhtem Risiko von Gewebehypoxien, wie zum Beispiel bei koronarer Herzkrankheit und Sepsis, wurden bislang veröffentlicht. Wohl auch deswegen gibt es immer wieder Forderungen nach einer generell aggressiven Transfusionsstrategie bei diesen Patienten, zum Beispiel mit dem Argument, daß unter physiologischen Gesichtspunkten das Sauerstoffangebot und die Hämostase bei einem Hämatokritwert von 30-35% im Optimalbereich liegen (68).

Es besteht kein Zweifel, daß Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine verringerte Anämietoleranz mit erhöhter Gefahr von Myokardischämmen bei normalerweise tolerablen Hämoglobinkonzentrationen aufweisen. Eine Kohortenstudie an nahezu 2000 Zeugen Jehovas zeigte, daß die Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei einer präoperativen Hämoglobinkonzentration von kleiner 10 g/dl zunahm. Ein gleicher Zusammenhang bestand zwischen postoperativer Hämoglobinkonzentration und Mortalität (5). In einer großen, gemischt prospektiv-



Gewebeoxygenation

retrospektiven Studie wurde ebenso über eine erhöhte Mortalität bei anämischen Intensivpatienten mit koronarer Herzkrankheit berichtet (22). Wird allerdings die Hämoglobinkonzentration über 9 g/dl gehalten, so treten kaum Myokardischämen auf (23, 25, 63). Insgesamt erscheint somit die Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentration von 9-10 g/dl bei Patienten mit Koronarinsuffizienz sinnvoll.

Obschon bei vielen Intensivpatienten die Gewebeoxygenation beeinträchtigt ist (16), profitieren diese offensichtlich von einer liberalen Transfusionsstrategie nicht. Lorente und Mitarbeiter berichteten, daß selbst bei Patienten mit Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme vom Sauerstoffangebot ("O₂ supply-dependency") ein Anheben der arteriellen Hämoglobinkonzentration von 9,6 auf 11,6 g/dl zu keiner Verbesserung der Sauerstoffaufnahme führte (39). Ähnliche Ergebnisse wurden von den meisten anderen Studien zu dieser Thematik berichtet (für einen Überblick siehe (20)). Im Rahmen einer großen, randomisierten Multicenterstudie an Intensivpatienten wurde ein konservatives Transfusionsregime (Transfusion nur bei Hb < 7 g/dl) mit einem liberalen Regime (Aufrechterhaltung eines Hb von 10-12 g/dl) verglichen. Zwar unterschied sich die 30-Tage-Mortalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht; das konservative Transfusionsregime war jedoch mit einer reduzierten Mortalität während der Hospitalisationszeit sowie einer geringeren Häufigkeit kardialer Komplikationen und Organdysfunktionen assoziiert (21). Es ist unklar, warum in dieser Studie – mit der möglichen Ausnahme von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (21) – ein liberales Transfusionsregime mit Nachteilen behaftet war. Möglich erscheint jedoch, daß transfundierte, schlecht verformbare Erythrozyten mit einer vorgeschädigten Mikrozirkulation interagieren, zum Beispiel mit dem Resultat einer Exazerbation des Mikrozirkulationsschadens (34, 40, 62) (siehe auch nächster Abschnitt). Alternativ könnte auch eine zelluläre Sauerstoffverwertungsstörung, wie sie zum Beispiel für die Sepsis postuliert wird, die Ausnutzung eines verbesserten Sauerstoffangebotes nach Steigerung der arteriellen Hämoglobinkonzentration verhindern (67, 75).

Auswirkungen der Lagerungsdauer auf die Qualität von Erythrozytenkonzentraten

Bei Verwendung der heute gebräuchlichen Stabilisatoren kann Fremdblut bis zu 40 Tage nach Entnahme verwendet werden. Die Qualität von Erythrozytenkonzentraten nimmt aber mit der Lagerungsdauer ab. Mit zunehmendem Alter kommt es unter anderem zu einer Abnahme der 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration sowie zum Absinken des ATP-Gehaltes. Der pH der Blutkonserve sinkt, und auch die Deformierbarkeit der Erythrozyten ist reduziert (44). Ebenso kommt es im Lösungsmedium zur Anhäufung

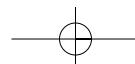
verschiedenster bioreaktiver Substanzen, welche nach Transfusion der Konserve eine Leukozytenaktivierung zur Folge haben können (8). Zudem werden schlecht deformierbare Erythrozyten nach Transfusion, wie experimentell gezeigt wurde, selbst in einer intakten Mikrozirkulation stark sequestriert (34, 62).

Beim Intensivpatienten mit geschädigter Mikrozirkulation ist die Transfusion älterer Erythrozytenkonzentrate möglicherweise mit Nachteilen behaftet. In-vitro-Studien zeigen, daß bei Sepsis die Adhäsion von Erythrozyten an das Endothel gesteigert ist (12, 65). Bei einer klinischen Untersuchung an Intensivpatienten war die Transfusion von mehr als 15 Tage alten Erythrozytenkonzentraten mit einem Absinken des gastralen intramukosalen pHs verbunden, wohl als Zeichen einer transfusionsbedingten Ischämie im Splanchnikusbereich (40). Ähnliche Beobachtungen sind auch aus experimentellen Studienreihen bekannt. Wurden zum Beispiel frische (wenige Tage alte) mit älteren Erythrozytenkonzentraten bei experimenteller Sepsis und anämischer Hypoxie verglichen, so wurde die Sauerstoffaufnahme durch die Gabe frischer Erythrozyten, aber nicht durch Infusion älterer Präparate gesteigert (15). Es ist unklar, ob diese Beobachtungen auf einer "Verstopfung" von Kapillaren mit schlecht deformierbaren Erythrozyten beruhen oder aber aus einer verminderten Sauerstofftransportfähigkeit der infundierten Erythrozyten innerhalb einer geschädigten Mikrozirkulation resultieren.

Möglicherweise wird auch die Mortalitätsrate von Intensivpatienten durch die Transfusion von Blutkonserven beeinflußt. Diese Annahme läßt sich herleiten aus der bereits erwähnten randomisierten prospektiven Multicenterstudie von Hebert et al., die einen Trend zu einer erniedrigten Krankenhausmortalität bei restriktiver Transfusionsstrategie zeigte (21). Unklar in diesem Zusammenhang ist, ob bei dieser Studie die Vermeidung von Erythrozytentransfusionen oder aber die Beibehaltung einer niedrigen Hämoglobinkonzentration den entscheidenden Vorteil darstellte (21). Sollte im Rahmen weiterer Studien eine Korrelation zwischen der Transfusion konservierter Erythrozytenpräparate und der Mortalität bei Intensivpatienten bestätigt werden, so wird ein Überdenken der derzeitigen Transfusionspraxis erforderlich.

Modifizierte Hämoglobinlösungen

Seit den dreißiger Jahren schon wurden die biologischen Wirkungen unmodifizierten Hämoglobins systematisch untersucht. Die initial eingesetzten unmodifizierten Hämoglobinlösungen zeigten bei Fehlen von 2,3-Diphosphoglycerat jedoch eine deutliche Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und damit eine ungenügende Bereitschaft zur Sauerstoffabgabe in der Peripherie (26). Ebenso dissoziert unmodifiziertes Hämoglobin schnell in Alpha-beta-Dimere oder Alpha- und Beta-Monomere und wird dann auf-



Bluttransfusion

grund der erniedrigten Molekülgröße schnell renal eliminiert. Freies Hämoglobin entfaltet zudem toxische Wirkungen, wobei besonders die Niere betroffen ist (26).

Modifizierte Hämoglobinlösungen zeichnen sich durch eine verlängerte Plasmahalbwertszeit, eine minimierte renale Elimination, verminderte Toxizität sowie durch eine niedrigere Sauerstoffaffinität aus. Derzeit in Studien befindliche Präparate werden aus überlagertem Erythrozytenkonzentrat, tierischem Blut oder aber genetisch hergestellt. Bislang jedoch ist kein Präparat für den klinischen Einsatz verfügbar.

Bei experimentellem hämorrhagischem Schock wurde nach Infusion verschiedener Hämoglobine eine Erholung der Hämodynamik beobachtet, erklärt nicht nur durch eine verbesserte Sauerstofftransportkapazität, sondern auch durch kolloidale und blutdrucksteigernde, durch Stickstoffmonoxid-Bindung erklärte Effekte (7, 53, 54). Andere Arbeiten wiesen eine homogener Sauerstoffpartialdruckverteilung in der Mikrozirkulation nach Infusion verschiedener Hämoglobinlösungen im hämorrhagischen Schock nach (27, 47), wobei dieser Effekt auch bei Infusion von bovinem Hämoglobin nach exzessiver Hämodilution gesehen wurde (64).

Bei einem Hämodilitionsexperiment an septischen Ratten wurde das Sauerstoffangebot durch isovolämische Hämodilution bis unter den DO₂-krit erniedrigt, so daß es zur Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme vom Angebot kam, definiert anhand eines Abfalls der Sauerstoffaufnahme um mehr als 30% bei gleichzeitigem Laktatanstieg (57). Nach Gabe von modifiziertem Hämoglobin unter diesen Bedingungen kam es zu einem Anstieg des VO₂ und Abfall des Laktats bei unverändertem Sauerstoffangebot. Im Rahmen einer weiteren experimentellen Studie konnte durch chronische Infusion von Hämoglobin in niedrigen Dosen auch die typische sepsisinduzierte Erhöhung des DO₂-krit (entsprechend einer Sauerstoffextraktionsstörung) verhindert werden (60). Diese Studien lassen auf eine Verbesserung der Sauerstoffextraktionsfähigkeit der Gewebe durch modifizierte Hämoglobine zumindest bei Sepsis schließen.

Der den günstigen Wirkungen der zellfreien Hämoglobine auf die Gewebeoxygenation zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Möglich ist, daß der Erhöhung der Sauerstoffextraktionsfähigkeit – bislang vorwiegend dokumentiert bei geschädigter Mikrozirkulation - ein verbesserter mikrovaskulärer Blutfluß zugrunde liegt (58), verursacht durch kolloidale Wirkungen oder auch durch die NO-bindende, blutdrucksteigernde Aktivität der Hämoglobine. Ebenso könnte aber auch die Verteilung des zellfreien Hämoglobins im Plasma und insbesondere die Präsenz von Hämoglobinmolekülen in Kapillaren mit niedrigem Erythrozytenfluss eine Verbesserung der Gewebeoxygenation bewirken (Abb. 4). Über den Einsatz als Blutersatzmittel hinaus könnten somit die zellfreien Hämoglobine insbesondere bei Patienten mit Mikrozirkulationsschäden und herabgesetzter Sauerstoffextraktionsfähigkeit (z.B. Sepsis, Multiorganversagen) von therapeutischem Nutzen sein.

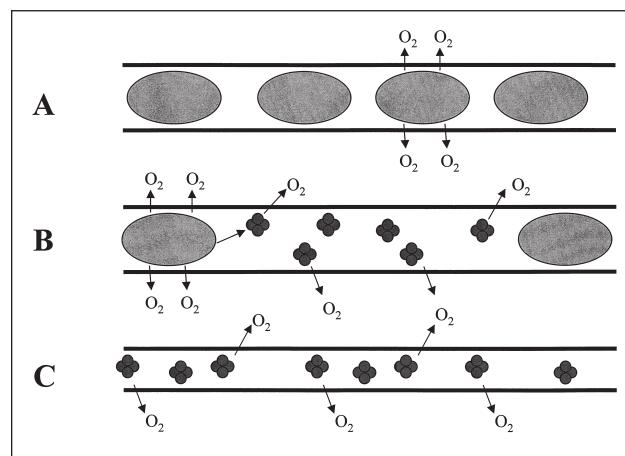


Abbildung 4: Schematische Darstellung der hypothetischen Effekte zellfreier Hämoglobine auf den Sauerstofftransport.

A. Normale Situation; O₂ wird von den Erythrozyten aus über die Kapillarmembran zu den Zellen transportiert.

B. Hämodilution mit intravasalen Plasmalücken ("plasma gaps") und Präsenz zellfreien Hämoglobins; O₂ kann direkt von den Erythrozyten aus oder vom freien Hämoglobin aus in das Gewebe gelangen; zellfreies Hämoglobin kann zudem als Carrier für initial durch Erythrozyten transportierten O₂ dienen.

C. Nicht durch Erythrozyten perfundierte Kapillare; bei erhaltenem Plasmafluß kann die Präsenz zellfreien Hämoglobins die Gewebeoxygenation verbessern.

Fazit

Die Basis für Transfusionsentscheidungen ist die klinische Beurteilung des Patienten, wobei die Transfusionsrisiken gegen den potentiellen Nutzen abgewogen werden sollten, der unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen, Alter und Allgemeinzustand entsteht. Bei Intensivpatienten ist diese Beurteilung erschwert, da bei dieser Patientengruppe Unsicherheiten bezüglich der optimalen Hämoglobinkonzentration bestehen und es zudem trotz einer Bedrohung der Organe durch Störungen der Gewebeoxygenation keinen Anhalt für einen therapeutischen Nutzen von konserviertem Erythrozytenkonzentrat bei moderater Anämie gibt. Für Intensivpatienten ist daher außer bei koronarer Herzkrankung eine liberale Transfusionsstrategie nicht angezeigt. Viele Studien zum Einsatz modifizierter Hämoglobinlösungen erscheinen vielversprechend, insbesondere bezüglich deren Wirkung auf die Gewebeoxygenation. Es bedarf jedoch einer weiteren Klärung der komplexen Wirkungen dieser Substanzen vor allem auch in klinischen Studien.

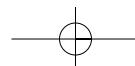
Summary: Transfusions are only indicated when the degree of anaemia is severe enough to threaten tissue oxygenation. Transfusion decisions are guided by clini-

cal evaluation of the patient rather than by arbitrary rules. Therefore, each transfusion decision requires a careful assessment of the patients' individual risk/benefit relationship. Monitoring of tissue oxygenation is essential to guide transfusion decisions and to determine transfusion efficacy. There is no doubt that transfusions reverse tissue hypoxia after acute blood loss. However, it remains unclear whether critically ill patients benefit from transfusion of stored blood, especially when the degree of anaemia is only moderate. Haemoglobin solutions have been shown to optimize O₂ extraction capabilities. In future, they could serve as an alternative to red blood cell transfusion.

Key-words:
Anaemia;
Erythrocytes;
Haemoglobins;
Blood transfusion;
Oxygen consumption.

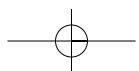
Literatur

1. Adams RP, Dieleman A, Cain SM: A critical value for O₂ transport in the rat. *J Appl Physiol* 1982, 53:660-664
2. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996, 84:732-747
3. Biro GP, Ou C, Ryan-MacFarlane C, Anderson PJ: Oxyradical generation after resuscitation of hemorrhagic shock with blood or stroma-free hemoglobin solution. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1995, 23:631-645
4. Bone HG, Sielenkämper A, Booke M: Sauerstoffangebot in der Sepsis. *Anaesthetist* 1999, 48:63-79
5. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Poses RM, Spence RK, Trout R, Novek H, Strom BL: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996, 348:1055-1060
6. Center for Biologics Evaluation and Research: Points to consider on efficacy of hemoglobin- and perfluorocarbon-based oxygen carriers. *Transfusion* 1994, 34:712-713
7. Chang TMS, Varma R: Effect of a single replacement of one of ringer lactate, hypertonic saline/dextran, 7g% albumin, stroma-free hemoglobin, o-raffinose polyhemoglobin or whole blood on the long term survival of unanesthetized rats with lethal hemorrhagic shock after 67% acute blood loss. *Biomat Art Cells & Immob Biotech* 1992, 20:503-510
8. Chin-Yee I, Keeney M, Krueger L, Dietz G, Moses G: Supernatant from stored red cells activates neutrophiles. *Transfus Med* 1998, 8:49-56
9. Creteur J, De Backer D, Vincent JL: Monitoring gastric mucosal carbon dioxide pressure using gas tonometry. *Anesthesiology* 1997, 87:504-510
10. Curtis SE, Cain SM: Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic endotoxin treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:348-354
11. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vete L, Hernandez MS, Fernandez S, Paliza F, Gutierrez G: Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991, 19:1037-1040
12. Eichelbrönnner O, Sielenkämper A, Cepinskas G, et al.: Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med* 2000 (28) 1865-1870
13. Ellis CG, Wrigley SM, Groom AC: Heterogeneity of red blood cell perfusion in capillary networks supplied by a single arteriole in resting skeletal muscle. *Circ Res* 1994, 75:357-368
14. Fan FC, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S: Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am J Physiol* 1980, 238:H545-H552
15. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ: Transfusing RBCs stored in CPDA-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997, 25:726-732
16. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL: Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 1998, 24:118-123
17. Groom AC, Ellis CG, Wrigley SJ, Potter RF: Capillary network morphology and capillary flow. *Int J Microcirc* 1995, 15:223-230
18. Gys T, Hubens A, Neels H, Lauwers LF, Peeters R: Prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988, 16:1222-1224
19. Hanique G, Dugernier T, Laterre PF, Dougnac A, Roeseler J, Reynaert MS: Significance of pathologic oxygen supply dependency in critically ill patients: comparison between measured and calculated methods. *Intensive Care Med* 1994, 20:12-18
20. Hebert PC: Transfusion requirements in critical care: a multicenter controlled clinical trial. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*, 202-217, Springer, Berlin Heidelberg 1998
21. Hebert PC, Wells G, Blajchmann MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999, 340:409-417
22. Hebert PC, Wells G, Martin C, Marshall J, Pham B, Blajchman M, Schweitzer I, Pagliarello G: Does transfusion practice affect mortality in critical ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:1618-1623
23. Herregods L, Foubert L, Moerman A, Francois K, Rolly G: Comparative study of limited intentional normovolaemic hemodilution in patients with left main coronary artery stenosis. *Anaesthesia* 1995, 50:950-953
24. Humer MF, Phang PT, Friesen BP, Allard MF, Goddard CM, Walley KR: Heterogeneity of gut capillary transit time and impaired gut oxygen extraction in endotoxemic pigs. *J Appl Physiol* 1996, 81:895-904
25. Jalonen J, Meretoja O, Laaksonen V, Niinikoski J, Inberg MV: Myocardial oxygen balance during hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur Surg Res* 1984, 16:141-147
26. Kemming G, Habler O, Messmer K: Hemoglobin-based artificial oxygen carriers (HBOC). Classification and historical overview. In: Sibbald WJ, Messmer K, Fink MP, eds. *Tissue oxygenation in acute medicine*, 276-290, Springer, Berlin Heidelberg New York 1998
27. Kerger H, Tsai AG, Saltzman DJ, Winslow RM, Intaglietta M: Fluid resuscitation with O₂ vs. non-O₂ carriers after 2 h of hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am J Physiol* 1997, 272:H525-H537
28. Kim WS, Ward ME, Hussain SN: Pathological O₂ supply dependence of diaphragmatic and systemic O₂ uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1994, 77:1093-1100
29. Knichwitz G, Rötke J, Möllhoff T, Richter KD, Brüssel T: Continuous intramucosal pCO₂-measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. *Crit Care Med* 1998, 26:550-557
30. Kobayashi H, Smith CE, Fouad-Tarazi FM, Wicker P, Estafanous GF: Circulatory effects of acute normovolaemic haemodilution in rats with healed myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1989, 23:842-851
31. Komatsu T, Shibusaki K, Okamoto K, Kumar V, Kubal K,



Bluttransfusion

- Sanchala V, Lees DE:* Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 1987, 15:194-197
32. *Laks H, Pilon RN, Klovekorn WP:* Acute hemodilution; its effect on hemodynamics and oxygen transport in anesthetized man. Ann Surg 1974, 180:103-109
33. *Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W:* Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. J Clin Investigation 1994, 94:2077-2083
34. *Langenfeld JE, Machiedo GW, Lyons M, Rush BF, Dikdan G, Lysz TW:* Correlation between red blood cell deformability and changes in hemodynamic function. Surgery 1994, 116:859-867
35. *Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D:* Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157:1021-1026
36. *Lieberman JA, Weiskopf AB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, Toy P, Viele M:* Critical oxygen delivery in conscious humans is less than $7.3 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Anesthesiology 2000, 92:407-413
37. *Lindblom L, Mirhashemi S, Intaglietta M, Arfors KE:* Increase in capillary blood flow and relative haematocrit in rabbit skeletal muscle following acute normovolaemic anaemia. Acta Physiol Scand 1988, 134:503-513
38. *Lipowsky HH, Firrell JC:* Microvascular hemodynamics during systemic hemodilution and hemoconcentration. Am J Physiol 1986, 250:H908-H922
39. *Lorente JA, Landin L, de Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D:* Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. Crit Care Med 1993, 21:1312-1318
40. *Marik PE, Sibbald WJ:* Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA 1993, 269:3024-3029
41. *Martin CM, Yaghi A, Sibbald WJ, McCormack D, Paterson NAM:* Differential impairment of vascular reactivity of small pulmonary and systemic arteries in hyperdynamic sepsis. Am Rev Respir Dis 1993, 148:164-172
42. *Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin DP, Campisi DJ:* Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in the adult respiratory distress syndrome. Chest 1983, 84:267-271
43. *Morisaki H, Sibbald W, Martin C, Doig G, Inman K:* Hyperdynamic sepsis depresses circulatory compensation to normovolemic anemia in conscious rats. J Appl Physiol 1996, 80:656-664
44. *Nacht A:* The use of blood products in shock. Crit Care Clin 1992, 8:255-291
45. *Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT:* Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. J Appl Physiol 1987, 63:1487-1492
46. *Nelson DP, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT:* Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. J Appl Physiol 1988, 64:2410-2419
47. *Nolte D, Steinhäuser P, Pickelmann S, Berger S, Hartl R, Messmer K:* Effects of diaspirin-crosslinked-hemoglobin (DCLhb) on local tissue oxygen tension in striated skin muscle: An efficacy study in the hamster. J Lab Clin Med 1997, 130:328-338
48. *Paone G, Silverman NA:* The paradox of on-bypass transfusion thresholds in blood conservation. Circulation 1997, 96 (Suppl 2):205-208
49. *Piiper J, Scheid P:* Model for capillary-alveolar equilibration with special reference to O₂ uptake in hypoxia. Respir Physiol 1981, 46:193-198
50. *Pittmann RN:* The microcirculation and tissue oxygenation. In: Sibbald WJ, Messmer K, Fink MP, eds. Tissue oxygenation in acute medicine, 36-54, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998
51. *Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russell JA, Walley KR:* Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. JAMA 1993, 270:1724-1730
52. *Samsel RW, Nelson DP, Sanders WM, Wood LD, Schumacker PT:* Effect of endotoxin on systemic and skeletal muscle O₂ extraction. J Appl Physiol 1988, 65:1377-1382
53. *Schultz SC, Hamilton IN, Malcolm DS:* Use of base deficit to compare resuscitation with lactated Ringer's solution, haemaccel, whole blood, and diaspirin cross-linked hemoglobin following hemorrhage in rats. J Trauma 1993, 35:619-624
54. *Schultz SC, Powell CC, Burris DG, Nguyen H, Jaffin J, Malcolm DS:* The efficacy of diaspirin crosslinked hemoglobin solution resuscitation in a model of uncontrolled hemorrhage. J Trauma 1994, 37:408-412
55. *Schumacker PT, Samsel RW:* Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. Crit Care Clin 1989, 5:255-269
56. *Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizarri DV:* Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. Crit Care Med 1983, 11:640-643
57. *Sielenkämper AW, Chin-Yee IH, Martin CM, Sibbald WJ:* Diaspirin crosslinked hemoglobin improves systemic oxygen uptake in oxygen supply-dependent septic rats. Am J Respir Crit Care Med 1997, 156:1066-1072
58. *Sielenkämper AW, Eichelbrönnner O, Martin CM, Madorin SW, Chin-Yee IH, Sibbald WJ:* Diaspirin crosslinked hemoglobin improves mucosal perfusion in the ileum of septic rats. Crit Care Med 2000, 28:782-787
59. *Sielenkämper AW, Sibbald WJ:* Pathophysiology of hypotension. In: Singer M, Webb A, Shapiro, Suter P, eds. Oxford textbook of critical care, 215-218, Oxford University Press, Oxford, 1999
60. *Sielenkämper AW, Yu P, Eichelbrönnner O, MacDonald T, Martin CM, Chin-Yee IH, Sibbald WJ:* Diaspirin crosslinked hemoglobin and norepinephrine prevent the sepsis-induced increase in critical O₂ delivery. Am J Physiol 2000, 279: H1922 - H1930
61. *Silance PG, Simon C, Vincent JL:* The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. Chest 1994, 105:1190-1197
62. *Simchon S, Kung-Ming J, Chien S:* Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. Am J Physiol 1987, 253:H989-H903
63. *Spahn DR, Smith LR, Schell RM, Hoffmann RD, Gillespie R, Leone BJ:* Importance of severity of coronary artery disease for the tolerance to normovolemic hemodilution. J Thorac Cardiovasc Surg 1994, 108:231-239
64. *Standl T, Horn P, Wilhelm S, Greim C, Freitag M, Sputtek A, Jacobs E, Schulte am Esch J:* Bovine haemoglobin is more potent than autologous red blood cells in restoring muscular tissue oxygenation after profound isovolemic haemodilution in dogs. Can J Anesth 1997, 43:714-723
65. *Tissot van Patot MC, MacKenzie S, Tucker A, Voelkel NF:* Endotoxin-induced adhesion of red blood cells to pulmonary artery endothelial cells. Am J Physiol 1996, 270:L28-L36
66. *Tuchschmidt J, Fried J, Swinney R, Sharma OP:* Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. Crit Care Med 1989, 17:719-723
67. *Unno N, Wang H, Menconi MJ, Tytgat SH, Larkin V, Smith M, Morin MJ, Hodin RA, Fink MP:* Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates lipopolysaccharide-induced gut mucosal barrier dysfunction in rats. Gastroenterology 1997, 113:1246-1257
68. *Valeri CR, Crowley JP, Loscalzo J:* The red cell transfu-



Gewebeoxygenation

- sion trigger: has a sin of commission now become a sin of omission? *Transfusion* 1998, 38:602-610
69. *Vandegriff KD*: Stability and toxicity of hemoglobin solutions. In: Winslow RM, Vandegriff KD, Intaglietta M, eds. *Blood substitutes. Physiological basis of efficacy*, 105-131, Birkhauser, Boston Basel Berlin, 1995
70. *Vicini P, Bonadonna RC, Utriainen T, Nuutila P, Raitakari M, Yki-Jarvinen H, Cobelli C*: Estimation of blood flow heterogeneity distribution in human skeletal muscle from positron emission tomography data. *Ann Biomed Eng* 1997, 25:906-910
71. *Vincent JL*: The available clinical tools - oxygen-derived variables, lactate, and pH. In: Sibbald WJ, Messmer K, Fink MP, eds. *Tissue oxygenation in acute medicine*, 193-203, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998
72. *Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ*: Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term Dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:2-7
73. *Wahr JA*: Myocardial ischemia in anaemic patients. *Br J Anaesth* 1998, 81(Suppl1):10-15
74. *Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Liebermann J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Moore MA*: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998, 28:217-221
75. *Welty-Wolf KE, Simonson SG, Huang YT, Fracica PJ, Patterson JW, Piantadosi CA*: Ultrastructural changes in skeletal muscle mitochondria in gram-negative sepsis. *Shock* 1996, 5:378-384
76. *Zhang H, Vincent JL*: Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 1993, 40:168-176.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Andreas Sielenkämper*
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48129 Münster.

