



Technische Universität München



Fakultät für Medizin

Effekte der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auf hämodynamische Parameter unter Anwendung der Methode der transpulmonalen Thermodilution. Eine prospektive Studie bei intensivpflichtigen Patienten.

Michaela Klein

Vollständiger Abdruck der von der
Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L.E. Huber

2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 28.01.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2017 angenommen.

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1. EINLEITUNG	1
1.1. Anämie	1
1.1.1. Anämie bei schwerkranken Patienten der Intensivstation	3
1.1.2. Grundlagen des Sauerstofftransports und der -nutzung	4
1.2. Therapie der Anämie bei Intensivpatienten	8
1.2.1. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	9
1.2.2. Risiken der Transfusion	10
1.3. Hämodynamisches Monitoring von kritisch kranken Patienten	14
1.3.1. Das hämodynamische Basismonitoring	15
1.3.2. Das erweiterte hämodynamische Monitoring	16
1.3.3. Historie und Referenzmethode	18
1.3.4. Hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution	19
1.3.5. Berechnung relevanter hämodynamischer Parameter	20
1.4. Fragestellung	23
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1. Studienart	24
2.2. Patientenauswahl	24
2.3. Erhebung des TISS	25
2.4. Aufbau des PiCCO - Systems zur Messung mittels trans-pulmonaler Thermodilution	25
2.5. Ablauf der Studienmessungen	26
2.5.1. Durchführung der transpulmonalen Thermodilution	27
2.6. Dokumentation	28
2.7. Mathematische Berechnungen einzelner Parameter	29
2.8. Statistische Analyse	30
3. ERGEBNISSE	30
3.1. Patientencharakteristika	30

3.2. Auswirkungen der Erythrozytenkonzentrat - Transfusion auf Oxygenierung, Hämoglobin und Hämatokrit	32
3.3. Auswirkungen der Erythrozytenkonzentrat - Transfusion auf hämodynamische Parameter	34
3.3.1. Auswirkungen auf Herzfrequenz und Blutdruckparameter	34
3.3.2. Auswirkungen auf kardiale Vorlast und den zentralen Venendruck	35
3.3.3. Auswirkungen auf die kardiale Funktion und Leistung	36
3.3.4. Auswirkungen auf den Gefäßwiderstand	37
3.3.5. Auswirkungen auf extravaskuläres Lungenwasser und pulmonale Permeabilität	37
4. DISKUSSION	39
4.1. Anämie und EK - Transfusionen auf Intensivstationen	39
4.2. Die restriktive gegen die liberale Transfusionsstrategie	40
4.2.1. Aktuelle Empfehlungen der American Association of Blood Banks	42
4.3. Auswirkungen der Transfusion von EKs auf Oxygenierung und hämodynamische Parameter	43
4.4. Rückgang der sympathoadrenalen Aktivität durch EK-Transfusionen	44
4.5. Volumeneffekt der Erythrozytenkonzentrat - Transfusionen	51
4.6. Bedeutung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ScvO ₂	52
4.7. Transfusion-Related-Acute-Lung-Injury (TRALI)	54
4.8. Erhebung hämodynamischer Parameter mittels transpulmonaler Thermodilution	57
4.9. Limitationen der Studie	58
5. ZUSAMMENFASSUNG	60
ANHANG	IX
LITERATURVERZEICHNIS	XI
DANKSAGUNG	XX

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der häufigsten Formen der Anämie.	2
Tabelle 2: Erläuterung der relevanten Parameter im Rahmen des hämodynamischen Monitorings. ...	16
Tabelle 3: Charakteristika der studienteilnehmenden Patienten.	31
Tabelle 4: Effekte der Transfusion auf Hk, Hb und Parameter der Oxygenierung.	32
Tabelle 5: Effekte der Transfusion auf Basisparameter.	34
Tabelle 6: Effekte von EK-Transfusionen auf GEDVI und ZVD.	35
Tabelle 7: Effekte von EK-Transfusionen auf kardiale Funktions- und Leistungsparameter.....	36
Tabelle 8: Effekt von EK-Transfusionen auf den Gefäßwiderstands-Index SVRI.	37
Tabelle 9: Effekte von EK-Transfusionen auf EVLWI und PVPI.	38
Tabelle 10: Studienvergleich der Effekte von EK-Transfusionen auf den CI und Blutdruckparameter.	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologischen Abhängigkeit von Sauerstoffangebot und -verbrauch.	5
Abbildung 2: Die Sauerstoffbindungskurve und dessen Rechtsverschiebung	8
Abbildung 3: Charakteristische Konzentrationskurve bei der Messung des HZV mittels transpulmonaler Thermodilution.	20
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Berechnung der relevanten hämodynamischen Parameter. .	21
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Mean Transit time und der Down Slope time.	22
Abbildung 6: Diagnostik des Lungenödems anhand EVLWI und PVPI.....	23
Abbildung 7: Kaplan-Meier Schätzung der 30-Tage Mortalität bei liberalem und restriktivem Transfusionschema.....	41
Abbildung 8: Reduktion des SVRI um 58% unter akuter isovolämischer Anämie.....	45
Abbildung 9: Veränderungen des CI, HI und SVI unter akuter isovolämischer Anämie.	46
Abbildung 10: a: Veränderung des diastolischen Blutdrucks durch Anheben des Hämatokrits; b: Relation des diastolischen Blutdrucks zu Veränderungen des CI bei variierendem Hämatokrit.	49
Abbildung 11: Veränderungen des peripheren vaskulären Widerstands-Index (PVRI) durch Anheben des Hämatokrits.	50
Grafik 1: Verteilungsvolumen der kalten Kochsalzlösung: ITTV.	IX
Grafik 2: Verteilungsvolumen des Farbstoffindikators Indocyaningrün: ITBV.	IX
Grafik 3: Das pulmonale Thermovolumen.	X

Abkürzungsverzeichnis

ACD	Anemia of chronic disease
ALI	Acute Lung Injury (akuter Lungenschaden)
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
bzw.	Beziehungsweise
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CPI	Cardiac Power Index (globale kardiale Leistung)
CvO ₂	Venöser Sauerstoffgehalt
DNS	Desoxyriboneukleinsäure
DO ₂	Sauerstoffangebot
DSt	Down Slope time
EGDT	Early goal directed therapy
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen

ICG	Indocyaningrün
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KOF	Körperoberfläche
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
MAP	Mean Arterial Pressure
MTt	Mean Transit time
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter / Pulmonaliskatheter
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PEEP	Positiv Endexpiratory Pressure
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PPV	Pulse Pressure Variation
PTV	Pulmonales Thermovolumen

PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
ScvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
sog.	Sogenannte/r/n
Spm	Schläge pro Minute
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SvO ₂	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVRI	Systemic Vascular Resistance Index
SVV	Stroke Volume Variation
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
ZVD	Zentraler Venendruck

1. Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EKs) auf Parameter der Hämodynamik und Oxygenierung bei intensivpflichtigen Patienten. Um auf dieses Thema hinzuführen, beschäftigen sich die nun folgenden Kapitel der Einleitung mit den drei zentralen Themen, die für das Verständnis dieser Studie essentiell sind. Im ersten Untergliederungspunkt wird das Krankheitsbild Anämie ausführlich dargestellt - Häufigkeit und Ursachen der Anämie auf Intensivstationen, sowie wichtige physiologische Grundlagen des Sauerstofftransports und der Adaptionsmechanismen. Unter 1.2. wird ein weiteres zentrales Thema, die Therapie der Anämie und die Transfusion von EKs mit ihren Vor- und Nachteilen erörtert. Zentrale Stellung nimmt dabei der transfusionsassoziierte akute Lungenschaden (transfusion related acute lung injury - TRALI) ein. Der letzte Unterpunkt dieser Einleitung wird, nach einem kurzen Einblick in allgemeine Grundlagen des hämodynamischen Monitorings, eine ausführliche Darstellung des erweiterten hämodynamischen Monitoring mit der Methode der transpulmonalen Thermodilution zeigen.

1.1. Anämie

Anämie ist definiert als eine Verminderung des Hämoglobins (Hb), des Hämatokrits (Hk) oder der Erythrozytenzahl unter die alters- und geschlechtsabhängige Normgrenze. Der Begriff kommt aus dem Griechischen (gr. *an-* für Verneinung: ohne und gr. *αἷμα* = Blut) und bedeutet „Ohne Blut“ – sprich Blutleere /-armut. Neben der Einteilung einer Anämie entsprechend ihres Hb-Gehaltes (hypo-, normo-, hyperchrom) und ihrer Erythrozytengröße (mikro-, normo-, makrozytär) kann sie entsprechend ihrer Ursache bzw. des ätiologischen Hintergrundes eingeteilt werden.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die häufigsten Anämieformen, eingeteilt entsprechend ihres ätiologischen Hintergrundes - Anämie durch Bildungsstörung, Hämolyse oder Blutverlust.

Tabelle 1: Ätiologie der häufigsten Formen der Anämie.

Anämie durch Bildungsstörung	Anämie durch Hämolyse	Anämie durch Blutverlust
Hämoglobinsynthesestörung: Eisenmangel, Thalassämie	Vererbte Formen: Membran-, Enzym-, Hämoglobinefekte, Autoimmunerkrankungen (Bsp.: Kugellellanämie, Favismus, Sichelzellanämie)	Chronischer Blutverlust: <i>Häufig:</i> Blutungen bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, starke Menstruationsblutungen
DNS-Synthesestörung: Vitamin B-12 Mangel, Folsäuremangel (Bsp.: Biermer-Addison-Syndrom)	Erworbene Formen: Medikamenten-, Infekt-assoziiert, AB0-Fehltransfusionen, künstliche Herzklappen, Vergiftungen	Akuter Blutverlust
Erythropoetinmangel: Chronische Niereninsuffizienz, chronische Erkrankungen (Bsp.: Anemia of chronic disease)		
Akute Infektionen: Erregerabhängige Hämolyse, Hämophagozytosesyndrom		

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Renz-Polster & Krautzig, 4. Auflage 2008).

Aufgrund einer Blutarmut können für den Betroffenen teils schwerwiegende Folgen entstehen. Hämoglobin ist wichtigster Bestandteil der roten Blutkörperchen, den Erythrozyten, und dient als Transportmedium des Sauerstoffs im Blut. Für eine effektive und effiziente Verteilung des lebensnotwendigen Sauerstoffs ist außerdem ein gesundes Herz-Kreislaufsystem essentiell. Folge einer Anämie ist die Hypoxie, eine Mangelversorgung des Körpers mit Sauerstoff. Sie kann abhängig vom Schweregrad und dem Zeitintervall ihrer Entstehung von klinischen Symptomen wie Müdigkeit, Blässe, Schwindel und Konzentrationsstörungen, bis hin zu lebensbedrohlichen Organversagen und dem Tod reichen (Renz-Polster et al., 4. Auflage 2008).

1.1.1. Anämie bei schwerkranken Patienten der Intensivstation

Schwerkranke Patienten auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen leiden sehr häufig unter Anämien (Vincent et al., 2002; von Ahsen et al., 1999; Wang & Klein, 2010). Laut Wang et al. (2010) belegen zahlreiche Studien, dass knapp 95% aller schwerkranken Intensivpatienten bereits am dritten Aufenthaltstag unter einer Anämie leiden. Die Ursachen hierfür sind sehr vielfältig und oftmals von den behandelnden Ärzten schwer zu erfassen. Viele Studien beschäftigten sich bereits mit den häufigsten Ursachen der Anämie auf Intensivstationen und kamen zu folgenden Ergebnissen. Während auf chirurgischen Intensivstationen die Komponente des Traumas oder der durch eine stattgefundene Operation bedingte Blutverlust zu berücksichtigen ist, werden Anämien auf internistischen Intensivstationen hauptsächlich verursacht durch

- I. Sepsis mit oder ohne Organversagen,
- II. den absoluten Eisenmangel, seltener Vitamin-B12- oder Folsäuremangel (Rodriguez et al., 2001),
- III. okkulte Blutverluste des Gastrointestinaltraktes,
- IV. diagnostische Blutentnahmen (Vincent et al., 2002),
- V. den Mangel an Erythropoetin, im Rahmen der Anämie der chronischen Erkrankung (engl: Anemia of chronic disease, ACD) und Knochenmarksinsuffizienz (Rodriguez et al., 2001; Viljoen M, 1994; Wang et al., 2010).

Eine zentrale Rolle der oben genannten Ursachen für Anämien auf Intensivstationen wird der ACD zugeschrieben. Hierbei werden durch akute oder chronische Entzündungsreaktionen vermehrt Zytokine, wie Tumor-Nekrose-Faktor- α und Interleukin-1, gebildet. Sie scheinen einen maßgeblichen Einfluss auf die Produktion von Erythropoetin, die Erythropoese des Knochenmarks und den Eisenstoffwechsel, durch Umverteilung des Eisens in das retikuloendotheliale System, zu haben (Means & Krantz, 1992; von Ahsen et al., 1999; Weiss G, 2005). Charakteristisch für die ACD ist eine milde normozytäre, normochrome Anämie mit erniedrigtem Eisenwert im Serum bei normalen oder ansteigenden Eisenvorräten, welche durch das Ferritin im Serum nachvollzogen werden können. Zudem ist häufig ein reduzierter und nicht adäquater Retikulozytenanstieg zu verzeichnen, Erythropoetin und Erythropoese sind ebenso erniedrigt (Means et al., 1992). Viele kritisch kranke Patienten mit

Anämie zeigen dieses charakteristische Blutbild, daher wird oftmals von einer ACD-gleichenden Anämie bei schwerkranken Patienten gesprochen (Rodriguez et al., 2001).

Symptome und klinisches Erscheinungsbild eines anämischen Patienten sind stets von mehreren Faktoren abhängig. Neben dem Zeitintervall der Entstehung der Anämie (akuter Blutverlust gegenüber funktionellem Eisenmangel z.B. bei jungen Frauen zu beobachten (Yip & Dallman, 1988)), bestimmen Schweregrad, Begleiterkrankungen und die individuelle Möglichkeit zur Kompensation das klinische Bild und den nötigen Handlungsbedarf.

Kompensationsmechanismen spielen in diesem Rahmen eine besondere Rolle, da die Sauerstoffversorgung des Körpers, die Oxygenierung, hierdurch über einen gewissen Zeitraum aufrecht erhalten werden kann. Für ein besseres Verständnis der Kompensationsmechanismen, sowie die für diese Arbeit erforderlichen Kenntnisse des Sauerstoffmetabolismus werden nun einige physio- und pathophysiologische Grundlagen erörtert.

1.1.2. Grundlagen des Sauerstofftransports und der -nutzung

Der physiologische Sauerstoffmetabolismus wird durch zwei Hauptparameter charakterisiert - das Sauerstoffangebot (DO_2) und der Sauerstoffverbrauch (VO_2), wobei Angebot idealerweise den Verbrauch übersteigen sollte. Zur Berechnung dieser beiden Parameter ist die Kenntnis der arteriellen Sauerstoffkonzentration (CaO_2) und des Herzzeitvolumens (HZV) essentiell. Folgenden Gleichungen lassen sich an dieser Stelle formulieren (Wang et al., 2010):

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (0,0031 \times PaO_2)$$

$$DO_2 = HZV \times CaO_2$$

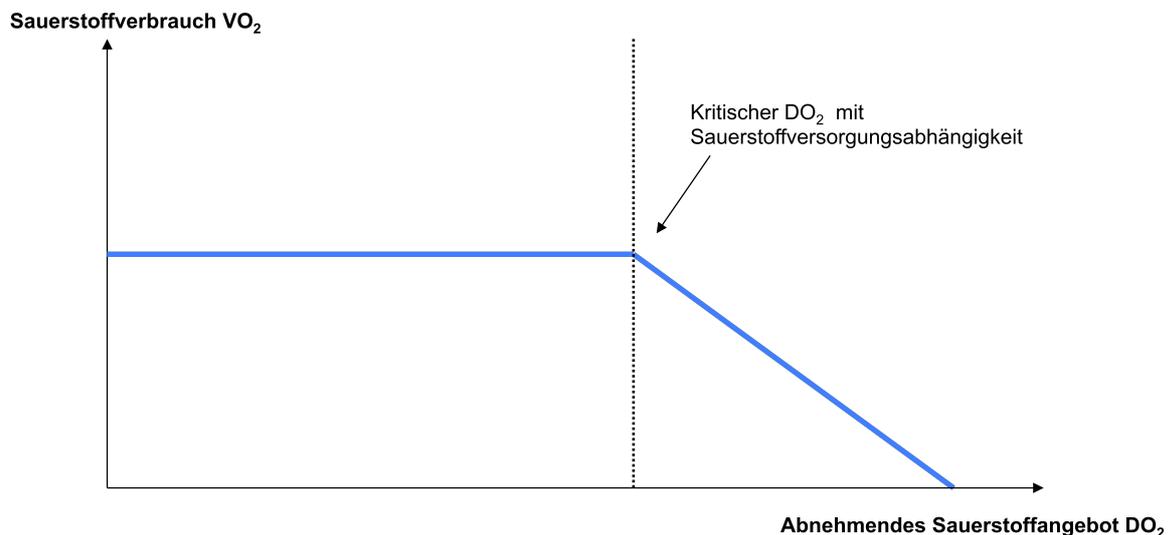
$$VO_2 = HZV \times Hb \times 1,34 \times (SaO_2 - SvO_2) = HZV \times (CaO_2 - CvO_2)$$

CaO_2 setzt sich aus der Summe des Produktes aus Hämoglobin, arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) und der maximalen Sauerstoffbindungskapazität von einem Gramm Hämoglobin (Hüfner-Zahl = 1,34), sowie des Produktes aus dem Sauerstofflöslichkeitskoeffizienten (=0,0031) und dem arteriellen Sauerstoffpartial-

druck (PaO_2) zusammen. DO_2 ist das Produkt aus CaO_2 und HZV. Das HZV beschreibt das Blutvolumen, welches pro Minute vom Herz in den Kreislauf gepumpt wird und ist das Produkt aus Schlagfrequenz (HF) und Schlagvolumen (SV) des Herzens. Bei einem gesunden Herz beträgt das HZV zwischen 4 und 8 l/min.

Aus den mathematischen Formeln wird deutlich, dass ein stabiler DO_2 -Wert durch Veränderung des HZV, als auch durch Veränderung des CaO_2 erreicht werden kann. Im Falle einer Anämie sinkt definitionsgemäß der Hb-Wert und damit auch der arterielle Sauerstoffgehalt CaO_2 . Dennoch kann DO_2 über einige Zeit aufrecht erhalten werden, sofern das HZV kompensatorisch ansteigt. Werden die Grenzen dieser Kompensation erreicht, beginnt auch DO_2 zu sinken. Ist der Punkt des sog. „kritischen DO_2 -wertes“ erreicht, kommt es zu einer „physiologischen Sauerstoffversorgungsabhängigkeit“, die besagt, dass eine weitere Abnahme des DO_2 zu einem linearen Abfall von VO_2 führt (siehe Abb. 1). Spätestens zu diesem Zeitpunkt befindet sich der Patient in Lebensgefahr und es besteht dringender Handlungsbedarf (Klein, Spahn, & Carson, 2007).

Abbildung 1: Physiologischen Abhängigkeit von Sauerstoffangebot und -verbrauch.



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Klein et al. (2007).

Der Sauerstoffverbrauch VO_2 stellt das Produkt aus HZV und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz (avO_2) dar. Er spiegelt die aktuelle metabolische Aktivität auf

zellulärer Ebene wider. Wichtig ist hierbei die Tatsache, dass sich avO_2 aus der Subtraktion des *gemischt-venösen* Sauerstoffgehalts (CvO_2) von CaO_2 ergibt.

Ein weiterer wichtiger Eckpunkt der Sauerstoffnutzung ist die Sauerstoffextraktion EO_2 . Durch Erhöhung der EO_2 kann trotz abnehmendem DO_2 -Wert eine weiterhin ausreichende Sauerstoffversorgung sichergestellt werden. Wird zunächst die EO_2 auf biochemischer Ebene betrachtet, so ist das Verständnis der Sauerstoffbindungskurve von Bedeutung, sprich die schematische Darstellung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Bezug auf den Sauerstoffpartialdruck des Blutes (siehe Abb. 2). Die wichtigsten Regulatoren der Sauerstoffbindung sind der pH-Wert, der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($paCO_2$), die Temperatur, sowie die Konzentration an 2,3-Bisphosphoglycerat. Eine Erniedrigung der Sauerstoffbindungsaffinität und damit eine erhöhte EO_2 im Gewebe wird durch erhöhte Konzentrationen des 2,3-Bisphosphoglycerats, sowie eine Erniedrigung des Blut-pH-Wertes durch erhöhte $paCO_2$ -Konzentrationen (Bohr-Effekt) erreicht. Der umgekehrte, sog. Haldane-Effekt beschreibt die Linksverschiebung der Bindungskurve, er führt zu einer verbesserten Sauerstoffaufnahme in den Alveolen der Lunge und einer erniedrigten peripheren Extraktion (Epstein & Hsia, 1998).

Die EO_2 wird mathematisch wie folgt beschrieben (Wang et al., 2010):

$$EO_2 = VO_2 / DO_2$$

Aus dieser Formel ist ersichtlich, dass sich die Extraktionsrate automatisch bzw. „kompensatorisch“ erhöht, sobald entweder das Angebot (wie bei einer Anämie) reduziert oder der Verbrauch massiv erhöht wird (bei schweren Erkrankungen, wie der Sepsis oder auch starker körperlicher Anstrengung). Im folgenden werden weitere physiologische Kompensationsmechanismen bei Anämie beschrieben, welche die Oxygenierung des Körpers über einen gewissen Zeitraum aufrecht erhalten können:

- I. Kardiovaskuläre Adaption
- II. Erhöhung der Sauerstoffextraktion (EO_2)
- III. Respiratorische Adaption

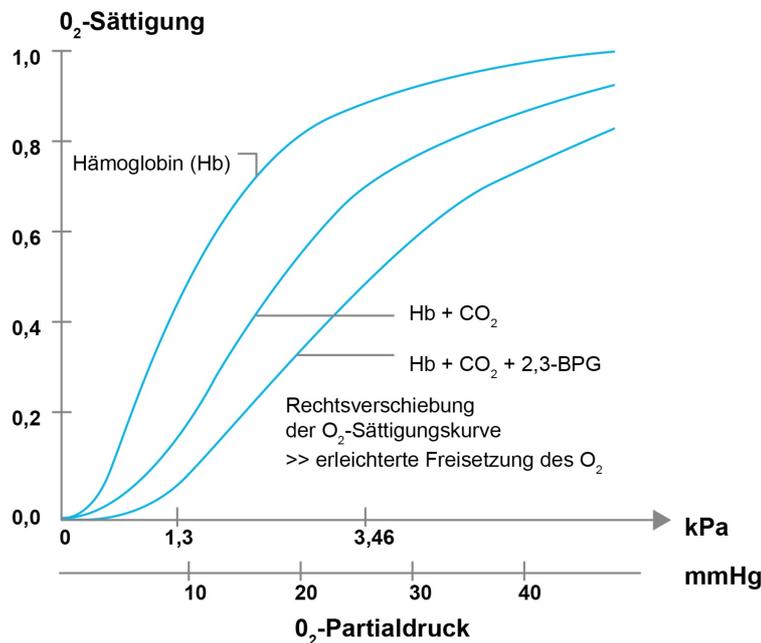
IV. Erhöhte Aktivität des Hypoxia-inducible-factor- α (HIF- α), sowie der Sauerstoffchemorezeptoren

Zu I) Eine zentrale Stellung im Rahmen der Kompensationsmechanismen nimmt die kardiale Leistungsfähigkeit ein (Wang et al., 2010). Auf kardiovaskulärer Ebene werden vermehrt Chemorezeptoren in den Arteriae carotes und der Aorta aktiviert. Sie detektieren bei anämischen Patienten den hypoxischen Zustand (erniedrigtes CaO_2) und führen zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Folglich kommt es zu einer Verminderung des systemisch vaskulären Widerstands, zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens und zu einer Erhöhung der Herzfrequenz (Hatcher, Chiu, & Jennings, 1978; Shander et al., 2011).

Zu II) Des Weiteren erhöht sich bei Blutarmut die EO_2 im Gewebe mit dem Ziel dort eine ausreichende Sauerstoffversorgung sicherzustellen. Die Rechtsverschiebung der O_2 -Bindungskurve spielt hierbei eine wichtige Rolle (siehe Abb. 2). Ursachen hierfür sind, wie zuvor erwähnt, eine erhöhte Konzentration des 2,3-Bisphosphoglycerats, sowie der sog. Bohr-Effekt. Die Minderung der Bindungsaffinität des Sauerstoffs zu Hämoglobin führt zu einer erleichterten Sauerstoffabgabe im Gewebe (Epstein et al., 1998). Darüber hinaus wird durch Gefäßneubildung, Erhöhung der Kapillardichte und einer steigenden Gewebedurchblutung durch Reduktion der Blutviskosität eine höhere EO_2 erreicht (Shander et al., 2011).

Zu III) Chemosensoren in den Nieren detektieren den Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Blut und reagieren mit vermehrter Produktion und Freisetzung des Hormons Erythropoetin, welches die Erythropoese aus Stammzellen des Knochenmarks fördert. Verantwortlich hierfür ist HIF- α , der auf Transkriptionsebene die vermehrte Bildung von hypoxiesensiblen Zellen steuert und sowohl die Erythropoese durch vermehrte Bildung von Erythropoetin, die Angiogenese, durch Bildung des vascular-endothelial-growth-factor (VEGF), als auch die Glykolyse und den Glukosetransport antreibt (Shander et al. 2011).

Abbildung 2: Die Sauerstoffbindungskurve und dessen Rechtsverschiebung



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Joachim Rassow (2008, S. 658)

Zu IV) Die respiratorische Anpassung auf eine Anämie zeigt sich in Form von gesteigertem Atemminutenvolumen, einem Anstieg des PaO₂, sowie einer deutlichen Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses, durch eine Minderung der Blutviskosität, vermehrter Freisetzung von Stickstoffmonoxid und gesteigerter pulmonaler Perfusion (Deem et al., 1999; Sproule, Mitchell, & Miller, 1960).

1.2. Therapie der Anämie bei Intensivpatienten

Grundsätzlich ist die Indikation zur Einleitung einer geeigneten Therapie von mehreren Faktoren abhängig. Klinischer Zustand, Anzeichen einer Hypoxie, Alter des Patienten, Komorbiditäten und Schweregrad der Anämie, gemessen anhand des Hb-Wertes sind wichtige Einflusskriterien der Therapieentscheidung. Um eine geeignete Therapie einleiten zu können, sollte zunächst die Ätiologie erforscht werden (siehe Tab. 1). So liegt bei DNS- oder Hämoglobinsynthesestörungen oftmals ein nutritiver Mangel vor, der durch eine kausale Therapie und die Substitution, wie zum Beispiel von Hydroxycobalamin, Folsäure oder Eisen behandelt werden kann. Andernfalls, insbesondere bei intensivpflichtigen Patienten

und Patienten mit schwerer Anämie ist die Transfusion von EKs Therapie der Wahl (Wang et al., 2010). In zahlreichen Studien wurde herausgefunden, dass Anämie mit einer längeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und einer erhöhten Rate an Mortalität und Morbidität, insbesondere mit vermehrt kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist (Carson et al., 2002; Hébert et al., 1997; Shander et al., 2011). Sinkt der Hb-Wert, so ist der Körper zwar noch einige Zeit durch Kompensationsmechanismen in der Lage die Sauerstoffversorgung aufrecht zu erhalten, wird jedoch ein kritischer DO_2 erreicht, droht Lebensgefahr und eine Transfusion wird unumgänglich. Dieser Zustand entsteht bei Gesunden einigen Studien zu Folge bei dem kritischen Hb-Wert von 5 g/dl (Wang et al., 2010; Weiskopf et al., 1998). Carson und Kollegen studierten die postoperative Mortalität und Morbidität von Patienten mit Anämie, die aus religiösen Gründen die Transfusion von Blutprodukten ablehnten. Morbidität wurde als die Erkrankung an Myokardinfarkt, Arrhythmien, kongestiver Herzinsuffizienz oder Infektionen definiert. Sie fanden dabei heraus, dass das Mortalitätsrisiko ab einem Hb-Wert ≤ 8 g/dl auf das zweieinhalbfache pro gesunkenem Hb-Punkt ansteigt. Extrem hoch war das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko ab einem Hb-Level von 5 bis 6 g/dl (Carson et al., 2002). Diese Untersuchung von Carson und Kollegen unterstreicht die enorme Wichtigkeit einer adäquaten Therapie anämischer Patienten. Die Transfusion von EKs bei Patienten mit schwerer Anämie ermöglicht den Sauerstofftransport und die -verteilung im Kreislauf des Empfängers aufrecht zu erhalten und wirkt somit einer lebensgefährlichen anämischen Hypoxie entgegen.

1.2.1. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Auf Intensivstationen ist die EK-Transfusion eine der häufigsten angewandten Therapien überhaupt (Corwin, Parsonnet, & Gettinger, 1995; Groeger et al., 1993; Wang et al., 2010). Nach einer retrospektiven Auswertung der durchgeführten Transfusionen auf einer multidisziplinären Intensivstation in den Vereinigten Staaten von Amerika, erhielten 85% der Patienten, die länger als eine Woche intensivpflichtig waren, EK-Transfusionen (Corwin et al., 1995). Weltweit werden jährlich etwa 85 Millionen EKs transfundiert (Takei et al., 2009). Trotz dieser populären und weit verbreiteten Therapiemöglichkeit, wird sie nach wie vor kritisch betrachtet und sorgt aufgrund multipler Transfusionsrisiken für anhaltende Diskussionen. Eine zentrale Frage dieser Debatte ist der Schwellenwert des Hämoglobins, welcher die Indikation zur Transfusion rechtfertigt - der sog. „Transfusionstrigger“ (Carson et al., 2012;

Vincent et al., 2002). Grundsätzlich wird hierbei das liberale vom restriktiven Transfusionschema unterschieden, wobei ersteres einen Hämoglobin-Triggerwert von 9-10 g/dl und letzteres einen von 7-8 g/dl beinhaltet (Klein et al., 2007).

1.2.2. Risiken der Transfusion

Viele Studien belegen die durch Transfusionen von EKs bedingte steigende Mortalität und Morbidität der Patienten (Shander et al., 2011; Vincent et al., 2002). Gründe jener Risiken durch Transfusionen werden im Folgenden beschrieben.

Bei allogenen Transfusionen handelt es sich um ein Produkt eines (fremden) Spenders, sprich um kein körpereigenes Produkt, was naturgemäß Risiken, wie die Übertragung gefährlicher Krankheitserreger beinhaltet. Als Beispiele hierfür sind das Humane-Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B- und C-Virus, ferner Herpesviren, Parvovirus B-19, Treponema pallidum und andere Bakterien und Protozoen zu nennen. So wie dieses Risiko durch sorgfältige Auswahl des Spenders und Kontrollen des Spenderblutes, insbesondere nach Einführung des Antikörpersuchtests und der Polymerasekettenreaktion Mitte der Achtziger Jahre sehr gut eingedämmt werden konnte (das Risiko für eine HIV Infektion über die Transfusion von Blutprodukten liegt derzeit in Deutschland bei etwa 1: 5.500.000 (Herold, 2014)), bringen Bluttransfusionen dennoch weitere Risiken mit sich. AB0-inkompatible Fehltransfusionen mit konsekutiver hämolytischer Transfusionsreaktion als iatrogenen Risikofaktor, Lagerungsfehler der Blutprodukte, febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen, ferner Posttransfusionspurpura, Zitratintoxikation oder eine Hyperkaliämie sind einige Beispiele. Um die Sicherheit der Transfusionstherapie weiter zu verbessern, wurde international die Leukozytendepletion der EKs eingeführt. Hierbei erfolgt, nach dem Standardvorgehen für die Gewinnung von EKs, die anschließende Trennung der Erythrozyten von restlichem Spenderplasma und dem „Buffy coat“, einem gelblich-braunen Leukozytenfilm. Die Depletion der Leukozyten erweist sich als eine geeignete Methode, um die allgemeinen Risiken der Bluttransfusion, wie febrile Transfusionsreaktionen, HLA-Alloimmunisierungen, Erreger-Übertragungen, sowie insgesamt die Mortalität und Morbidität nach EK-Transfusionen zu reduzieren (Bassuni, Blajchman, & Al-Moshary, 2008; Blajchman, 2006; Yazer et al., 2004). Sie wird international in 19 Ländern verwendet. Laut Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer sind in Deutschland nur leukozytendepletierete EKs zugelassen.

Eine weitere Gefahr von Bluttransfusionen stellt der transfusionsassoziierte akute Lungenschaden (TRALI) dar. TRALI ist definiert als ein nicht-kardiogenes Lungenödem, welches innerhalb von sechs Stunden nach der Transfusion von Blutprodukten auftritt. Symptome äußern sich meist als Dyspnoe, Hyper- oder Hypotonie, Fieber und Husten. Barnard et al. schrieb 1951 zum ersten mal über ein transfusionsbegleitendes Lungenödem, 1985 wurde von Propovsky und Moore zum ersten Mal eine Studie mit 36 TRALI Fällen veröffentlicht (Looney, Gropper, & Matthay, 2004). Derzeit bestehen immer noch Uneinigkeiten über die exakte Definition der TRALI, insbesondere inwiefern bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für ARDS eine auftretende TRALI diagnostiziert werden darf bzw. sollte. Festzuhalten ist, dass TRALI einen akuten Lungenschaden (acute lung injury - ALI) bzw. nach der heutigen Berlin-Definition ein mildes ARDS in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Transfusion von Blutprodukten beschreibt (Kleinman et al., 2004; Toy et al., 2012). Folgende Kriterien definieren die TRALI:

- I. Klinische Symptome: Anzeichen einer Hypoxämie (Dyspnoe, Husten, Tachykardie), Fieber, Hypo - oder Hypertension
- II. Nachweis einer Hypoxämie durch $FiO_2/PaO_2 < 300$ mmHg, PEEP oder CPAP ≥ 5 cmH₂O
- III. Akuter Beginn der Symptomatik der Hypoxämie innerhalb von sechs Stunden nach stattgefundener Transfusion von Blutprodukten
- IV. Lungenödem, nachgewiesen durch bilaterales Infiltrat in einer Röntgenaufnahme des Thorax
- V. Lungenödem ist nicht auf kardiogene Ursache oder Volumenüberlastung des Körpers zurückzuführen (Pulmonalarterieller Verschlussdruck < 18 mmHg) (Looney et al., 2004; Toy et al., 2005)

Pathogenese der TRALI

Eine weit verbreitete und akzeptierte Hypothese zum Entstehungsmechanismus des TRALI ist die sogenannte „*Two-Hit-Hypothese*“. Diese Theorie ist grundsätzlich aus zwei Prozessen aufgebaut. Im ersten Prozess erfolgt die Anlockung, Akkumulation und Anheftung von neutrophilen Granulozyten im Endothelium der Lungen. Im zweiten Prozess werden jene Neutrophile aktiviert, es werden reaktive

Sauerstoffmoleküle gebildet, welche undichte Stellen in den Kapillaren und letztlich ein pulmonales Ödem verursachen. Dieses durch erhöhte kapilläre Permeabilität hervorgerufene Ödem ist durch ein proteinreiches Sekret charakterisiert. Das Verhältnis des Proteingehaltes der Ödemflüssigkeit zu Plasmaproteingehalt beträgt bei TRALI $> 0,75$ und unterscheidet sich dadurch von hydrostatischen Ödemen, beispielsweise im Rahmen der Volumenüberbelastung, welches definitionsgemäß eine Ratio von $< 0,65$ aufweist (Fein et al., 1979).

Die Auslöser des ersten Prozesses („first hit“) können u.a. Operationen, Unfälle, septische Geschehen oder Massentransfusionen sein (Looney et al., 2004). Nach Silliman et al. (2003) können auch andere ätiologische Faktoren, wie maligne hämatologische Erkrankungen oder kardiale Erkrankungen wichtige Risikofaktoren sein. Insbesondere auf Intensivstationen ist eine hohe Inzidenz und Mortalitätsrate von TRALI zu finden, was mitunter durch das dort vermehrte Vorkommen an systemischen Entzündungsreaktionen und septischen Geschehen als Ursache des „first hit“ zu begründen ist (Vlaar et al., 2010).

Die Auslöser des zweiten Prozesses („second hit“) beruhen nach wie vor auf Hypothesen. Es existieren derzeit zwei wichtige Theorien zu dessen Pathomechanismus. Es handelt sich zum einen um die Antikörper-Theorie, bei der die Vermutung darin liegt, dass durch passiv transfundierte Antikörper Immunreaktionen im Empfängerkreislauf ausgelöst werden. Die transfundierten Antikörper greifen sowohl das pulmonale Endothelium direkt an, als auch die Leukozyten des Empfängers. Insbesondere Antikörper des Spenderblutes gegen Empfängergranulozyten, -monozyten und -HLA-Antigene sind mit einer erhöhten Anzahl an TRALI-Ereignissen vergesellschaftet (Kopko et al., 2003; Looney et al., 2004). Zum anderen gibt es die Theorie der Aktivierung der Neutrophilen durch biologisch aktive Lipide. Diese Lipide entstehen beispielsweise bei längeren Lagerungszeiten der Blutprodukte. Genauer gesagt, handelt es hierbei um Abfallprodukte der Zellmembranen von Blutzellen - sogenannte Lysophospholipide - die möglicherweise an den Plättchen-Aktivierungsfaktor (PAF) -Rezeptor binden, Neutrophile anlocken und somit eine TRALI auslösen können (Looney et al., 2004).

Diagnostik und Therapie des TRALI

Klinische Symptome wie Husten, Dyspnoe, Fieber innerhalb von sechs Stunden nach einer Bluttransfusion lassen den Verdacht eines TRALI aufkommen. Der Nachweis eines bilateralen Infiltrates in einer Röntgen-Thoraxaufnahme, sowie die Berechnung und Überprüfung der Oxygenierungsparameter ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP, CPAP) ist obligat zur Sicherung der Diagnose. Darüber hinaus sollte ein hydrostatisches Lungenödem durch Echokardiographie, hämodynamische Parameter und klinische Untersuchungen ausgeschlossen werden. Sofern der Patient endotracheal intubiert ist, kann die Ödemflüssigkeit gewonnen und dessen Proteingehalt mit der einer Blutprobe ins Verhältnis gesetzt werden. Eine Ratio $> 0,75$ spricht für ein proteinreiches Ödem und damit für eine TRALI. In vielen Fällen zeigten die Werte einer abgenommenen Blutprobe bei TRALI-Patienten eine Leukozytopenie und Thrombozytopenie, was zusätzlich zur Sicherung der Diagnose TRALI beitragen kann. Die definitive Diagnose ist jedoch nur durch die Blutuntersuchung des Spenders und des Empfängers auf möglich passiv übertragende Antikörper zu stellen (Looney et al., 2004).

Ein sehr wichtiger Eckpfeiler sowohl in Diagnostik, als auch in der Therapie des TRALI bzw. des ARDS ist die Erhebung der hämodynamischen Parameter mit der transpulmonalen Thermodilution. Diagnostisch etablierten sich die Parameter extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) und pulmonal vaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI) zu sehr wichtigen Markern. Sie ermöglichen die Differenzierung zwischen permeabilitätsbedingtem und hydrostatischem Lungenödem (Mitchell et al., 1992; Monnet et al., 2007; Sakka et al., 2002; Sakka et al., 2000; Tagami et al., 2010). Therapeutische Entscheidungen stehen in schweren Fällen des TRALI wie auch bei ARDS vor zwei Herausforderungen, welche das hämodynamische Monitoring zu einem essentiellen Therapiebestandteil machen. Zum einen sollte das pulmonale Ödem durch forcierte Diurese oder kontinuierlicher Hämofiltration möglichst ausgeschwemmt werden, zum Anderen muss verhindert werden, dass ein intravasaler Volumenmangel entsteht und damit andere Organsysteme durch Hypoperfusion geschädigt werden (Kuhlen, 2008).

Das hämodynamische Monitoring spielt nicht nur im Rahmen des TRALI eine herausragende Rolle - es ist eine wertvolle Möglichkeit intensivpflichtige Patienten hinsichtlich ihrer kardiopulmonalen Funktion, ihres Volumenstatus und ihres Katecholaminbedarfes zu überwachen. In folgenden Unterkapiteln werden zunächst allgemeine Grundlagen des hämodynamischen Monitorings, anschließend detaillierter die transpulmonale Thermodilution besprochen.

1.3. Hämodynamisches Monitoring von kritisch kranken Patienten

Neben ständiger klinischer Beobachtung, Verlaufsbeurteilung und dessen Dokumentation durch Ärzte und Pflegekräfte, steht das apparative Monitoring im Mittelpunkt der Überwachung von Intensivpatienten. Besonders wichtig sind hierbei das hämodynamische- und das respiratorische Monitoring. Darüber hinaus ist auf Intensivstationen ein den Krankheitsbildern zugeordnetes Labormonitoring erforderlich (Schulte am Esch et al., 2011). Das Basismonitoring auf Intensivstationen umfasst die Messung der Herzfrequenz (echokardiografische Überwachung), des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung, sowie ggf. der Atemfrequenz, der Temperatur sowie die Bestimmung der Flüssigkeitsbilanz. Bei hämodynamisch instabilen Patienten wird in der Regel ein invasives hämodynamisches Monitoring angewandt, dessen Indikation letztlich von ärztlicher Seite individuell für jeden Patienten entschieden werden muss.

Grundsätzlich ist das Ziel des kardiorespiratorischen Systems die Gewährleistung der zellulären Sauerstoffversorgung. Schwerkranke, intensivpflichtige Patienten leiden sehr häufig unter einer Dysbalance innerhalb dieses Systems, was unter Umständen rasch zu einer Gewebhypoxie mit entsprechenden Folgen, wie Ischämien, Organversagen und dem Tod führen kann. Mithilfe des hämodynamischen Monitorings lassen sich wichtige Parameter des kardiorespiratorischen und -vaskulären Systems überwachen und steuern.

Die invasive Überwachung hämodynamischer Parameter ist Teil der apparativen Diagnostik der Herz-Kreislauf-Funktion. Zu unterscheiden sind hierbei das hämodynamische Basismonitoring und das erweiterte hämodynamische Monitoring.

1.3.1. Das hämodynamische Basismonitoring

Das Basismonitoring umfasst die invasive, kontinuierliche Blutdruckmessung, die Überwachung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus, sowie ggf. die Messung des zentralen Venendruckes (ZVD). Es wird hierfür ein arterieller Katheter in der Arteria radialis (alternativ: u.a. A. femoralis, A. brachialis), sowie ein zentraler Venenkatheter in der oberen Hohlvene benötigt.

Über den zentralen Venenkatheter ist eine rasche Bestimmung des ZVD und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) möglich. Während $ScvO_2$ als Surrogatmarker für den Sauerstoffmangel dient (Rivers et al., 2001), kann durch die Messung des zentralen Venendruckes der mittlere Füllungsdruck des rechten Atriums als Surrogatparameter für die rechtsventrikuläre Vorlast bestimmt werden. Der Normwert des ZVD beträgt 1-8 mmHg. Betrachtet man jedoch die vier wichtigsten Einflussfaktoren des ZVD, wird ersichtlich, dass die Vorhersagekraft der ZVD zur Vorlastbestimmung bei beatmeten Patienten eingeschränkt ist. Der ZVD wird bestimmt durch:

- Zirkulierendes Volumen
- Rechtsherzfunktion
- Intrathorakaler Druck
- Venentonus

Bei maschineller Beatmung des Patienten mit positiv-endexpiratorischem Druck (*positive endexpiratory pressure, PEEP*) erhöht sich der intrathorakale Druck. Der venöse Rückstrom in das Herz wird durch den erhöhten Druck reduziert und es kommt es zu einem venösen Rückstau in die untere und obere Hohlvene, welcher wiederum die Werte des gemessenen ZVD nach oben hin ansteigen lässt. Ein ähnliches Phänomen tritt bei erhöhten intraabdominellen Drücken, wie beispielsweise bei Patienten mit Aszites, Adipositas permagna oder intraabdominellem Kompartmentsyndrom, auf. Falsch hohe ZVD Werte erlauben somit keine adäquate Aussage über die Vorlast und den Volumenstatus zu treffen (Kumar et al., 2004) - es ist ggf. die Notwendigkeit eines erweiterten hämodynamischen Monitoring-Verfahrens gegeben.

1.3.2. Das erweiterte hämodynamische Monitoring

Erweitertes hämodynamisches Monitoring bietet die Möglichkeit einer umfangreichen Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion und kann damit auch einen erheblichen Beitrag zur Differentialdiagnostik und hämodynamischen Therapie liefern. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über einige relevante Parameter und ihre Funktion, die mittels eines Monitoring-Systems für erweitertes hämodynamisches Monitoring gemessen und aufgezeichnet werden können.

Tabelle 2: Erläuterung der relevanten Parameter im Rahmen des hämodynamischen Monitorings.

Druckabhängige Parameter	Erläuterung
ZVD (zentraler Venendruck)	Drei Parameter zur Beurteilung der kardialen Vorlast. Sind jedoch sehr störanfällig und können zum Teil durch alternative Parameter ersetzt oder ergänzt werden (siehe Spalte GEDV). PCWP und PAP sind nur durch einen Pulmonalkatheter bestimmbar.
PCWP (pulmonalkapillärer Verschlussdruck)	
PAP (pulmonalarterieller Druck)	
Volumenabhängige Parameter	Erläuterung
GEDV (Global-enddiastolisches Volumen)	Beschreibt das Füllungsvolumen der vier Herzhöhlen zum Zeitpunkt der Enddiastole. Wichtiger Parameter zur Evaluierung der kardialen Vorlast und des Volumenstatus, selbst bei Patienten mit septischem Schock (Michard et al., 2003). Stellt laut einigen Studien einen genaueren und weniger störanfälligen Parameter verglichen zu ZVD und PCWP zur Einschätzung der Vorlast dar (Kumar et al., 2004; Marik, Baram, & Vahid, 2008; Michard et al., 2003; Sakka et al., 2000).
EVLW (extravaskuläres Lungenwasser)	Reflektiert den Flüssigkeitsstatus der Lungen. Wichtig in Diagnostik und Therapie des Lungenödems und des ARDS/TRALI, sowie positive Korrelation mit der Mortalität (Mitchell et al., 1992; Monnet et al., 2007; Sakka et al., 2002; Tagami et al., 2010)
ITBV (intrathorakales Blutvolumen)	Vorlastparameter; Summe aus GEDV und pulmonalem Blutvolumen. Entspricht dem Verteilungsvolumen des Farbstoffs Indocyaningrün (ICG) im Rahmen des Doppelindikatorverfahrens (s. Grafik 2 im Anhang) (Hamilton et al., 1932; Kinsman, Moore, & Hamilton, 1929; Stewart, 1921).
ITTV (intrathorakales Thermovolumen)	Summe aus ITBV und EVLW; Verteilungsvolumen der kalten Kochsalzlösung (s. Grafik 1 im Anhang)
Dynamische Parameter	Erläuterung
SVV (Schlagvolumenvariation)	Im Rahmen der Pulskonturanalyse, Schlag-zu-

	Schlag-Analyse des SV und damit Berechnung des HZV in Echtzeit möglich. Wichtig zur Einschätzung der Volumenreagibilität (Felbinger et al., 2005; Marik et al., 2009).
PPV (Pulsdruckvariation)	Im Rahmen der Pulskonturanalyse, Schlag-zu-Schlag-Analyse der Pulsdruckkurve.
Flussabhängige Parameter	Erläuterung
HZV (Herzzeitvolumen)	Grundlegender Parameter des hämodynamischen Monitorings und Basis der Berechnung weiterer Parameter. Essentiell zur Überwachung der Herz-Kreislauffunktion bei schwerkranken Patienten.
CI (Herzindex)	Relativiert das HZV zur Körperoberfläche (HZV/KOF).
PCHI (Pulskontur-Herzindex)	Im Rahmen der Pulskonturanalyse berechnetes HZV in Bezug auf die Körperoberfläche (KOF).
SV (Schlagvolumen)	Gibt die pro Herzschlag ausgeworfene Menge an Blut an.
Weitere Parameter	Erläuterung
SVRI (systemisch vaskulärer Widerstandsindex)	Nachlastparameter. Reflektiert den peripheren Gefäßwiderstand. Wichtig zur Einschätzung des Katecholaminbedarfes bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Erkrankungen, wie Schock.
PVPI (pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex)	Maß für die Permeabilität der Lungengefäße, wichtig für die ätiologische Einteilung des Lungenödems (permeabilitäts- oder hydrostatisch bedingt). Signifikant positive Korrelation von erhöhtem PVPI mit dem Auftreten von ARDS. Eignet sich zur Diagnosestellung des ARDS / ALI mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 100% (Monnet et al., 2007).
dPmax (Druckanstiegsgeschwindigkeit)	Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels. Parameter zur Einschätzung der kardialen Kontraktilität.
GEF (Globale Auswurffraktion)	Parameter zur Einschätzung der kardialen Kontraktilität.
CPI (Globale kardiale Leistung)	Reflektiert globale kardiale Leistungsfähigkeit. Unspezifischer Indikator einer kardialen Funktionsstörung

Quelle: Eigene Darstellung. Quellenangaben im Text der Tabelle.

Indikationen für den Einsatz des erweiterten Monitorings sind unter anderem (Schulte am Esch et al., 2011):

Therapieresistenter Schock nach adäquater Flüssigkeitstherapie Perioperatives Management von Hochrisikopatienten Septischer Schock Postoperative kardiale Komplikationen Polytraumatisierte Patienten Schwere Verbrennungen
Lungenödem Zur Differenzierung des kardiogenen Lungenödems von nicht-kardiogenen Ödemen (z.B. ARDS, TRALI)
Komplizierter Myokardinfarkt Instabile Angina pectoris Massive Lungenembolie
Multiorganversagen

1.3.3. Historie und Referenzmethode

Die erste Methode zur Einschätzung des HZV beschrieb bereits Alfred Fick 1870. Das Verfahren basierte auf die pro Zeiteinheit über den Respirationstrakt aufgenommene Menge an Sauerstoff (VO_2), welche in gleicher Menge pro Zeiteinheit in das Blut abgegeben wird. Die aufgenommene Menge an Sauerstoff ist gemäß dem Prinzip der Massenerhaltung gleich dem Produkt aus arteriovenöser Sauerstoffgehaltssdifferenz ($avDO_2$) und dem HZV. Als Indikator diente ihm also VO_2 (Fick, 1870). Auf seiner Methode, dem „Fick’schen Prinzip“, beruhten alle daraufhin noch folgenden Methoden zur Einschätzung des HZV, bis zur Einführung des Pulmonalarterienkatheters (PAK) 1970 durch Swan und Ganz (Marik, 2013; Swan et al., 1970).

$$\text{Das Fick'sche Prinzip: } HZV = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2) = VO_2 / avDO_2$$

Der PAK, der sog. Swan-Ganz-Katheter, gilt bis heute als die Referenzmethode (klinischer Goldstandard) zur Bestimmung des HZV. Der PAK wird über einen zentralvenösen Zugangsweg (z.B. Vena jugularis interna) bis in den Stamm der Arteria pulmonalis eingeschwenkt und stellt somit ein invasives Verfahren dar. Mittels PAK kann sowohl das HZV (pulmonalarterielle Thermodilution), als auch weitere hämodynamische Parameter, wie die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

SvO₂, Drücke der rechten Herzkammer, des rechten Vorhofs, sowie der pulmonalarterielle Druck und Verschlussdruck (PCWP) gemessen werden. Dieses sich in den 1970er Jahren zum Goldstandard entwickelnde Verfahren (Marik, 2013), findet seine Verwendung heutzutage hauptsächlich noch in der Herzchirurgie und in der Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Es wurde teilweise durch weniger invasive und kostengünstigere Verfahren wie die transpulmonale Thermodilution ersetzt (Schulte am Esch et al., 2011).

1.3.4. Hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution

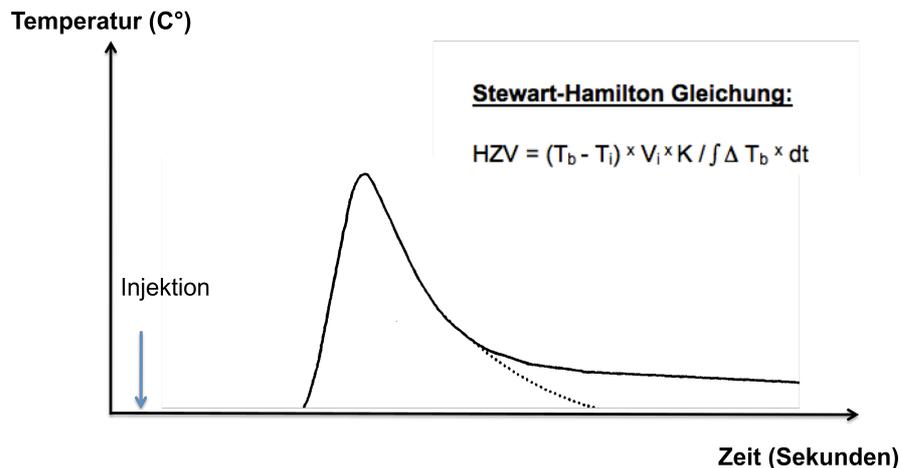
In dieser Arbeit von besonderer Bedeutung ist das erweiterte hämodynamische Monitoring mittels "single-indicator" transpulmonaler Thermodilution. Eines der kommerziell erhältlichen Systeme, das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland), welches die transpulmonale Thermodilution und die arterielle Pulskonturanalyse miteinander vereint, wird seit der Markteinführung in Europa 1997 vermehrt zum erweiterten hämodynamischen Monitoring verwendet (Belda et al., 2011).

Die transpulmonale Thermodilution ist eine Form der Indikator-dilution und stellt ein indirektes Verfahren zur Fluss- und Volumenmessung dar, dessen Indikator „Kälte“ ist. Das Prinzip beruht darauf, dass eine bestimmte Menge kalter Elektrolytlösung zentralvenös injiziert wird, eine Verdünnung des Kältebolus mit Blut stattfindet und die Temperaturveränderung stromabwärts durch einen Thermistor detektiert wird. Während beim PAK der Kältebolus in den rechten Vorhof injiziert und direkt in der Pulmonalarterie über den sich dort befindlichen Thermistor detektiert wird, wird bei der transpulmonalen Thermodilution ein zentraler Venenkatheter für die Injektion, sowie ein spezieller arterieller Thermodilutionskatheter für die Detektion der Temperaturdifferenz benötigt. Der arterielle Katheter wird bevorzugt in die Arteria femoralis gelegt, der Thermistor kommt weiter proximal in der abdominalen Aorta zum Liegen.

Nach Injektion des Kältebolus in den ZVK erscheint auf dem Monitor wenige Sekunden später die charakteristische Thermodilutionsskurve, aus der das HZV berechnet werden kann. Hierfür wird die Fläche unter der Kurve mithilfe der Stewart-Hamilton Gleichung berechnet (siehe Abb. 3) (Hamilton et al., 1932; Stewart, 1921).

Die Kenntnis des HZV ist für die Berechnung weiterer hämodynamischer Parameter essentiell. Folgendes Kapitel veranschaulicht die Ableitung weiterer Parameter, welche für diese Arbeit von Bedeutung sind.

Abbildung 3: Charakteristische Konzentrationskurve bei der Messung des HZV mittels transpulmonaler Thermodilution.



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Oren-Grinberg (2010).

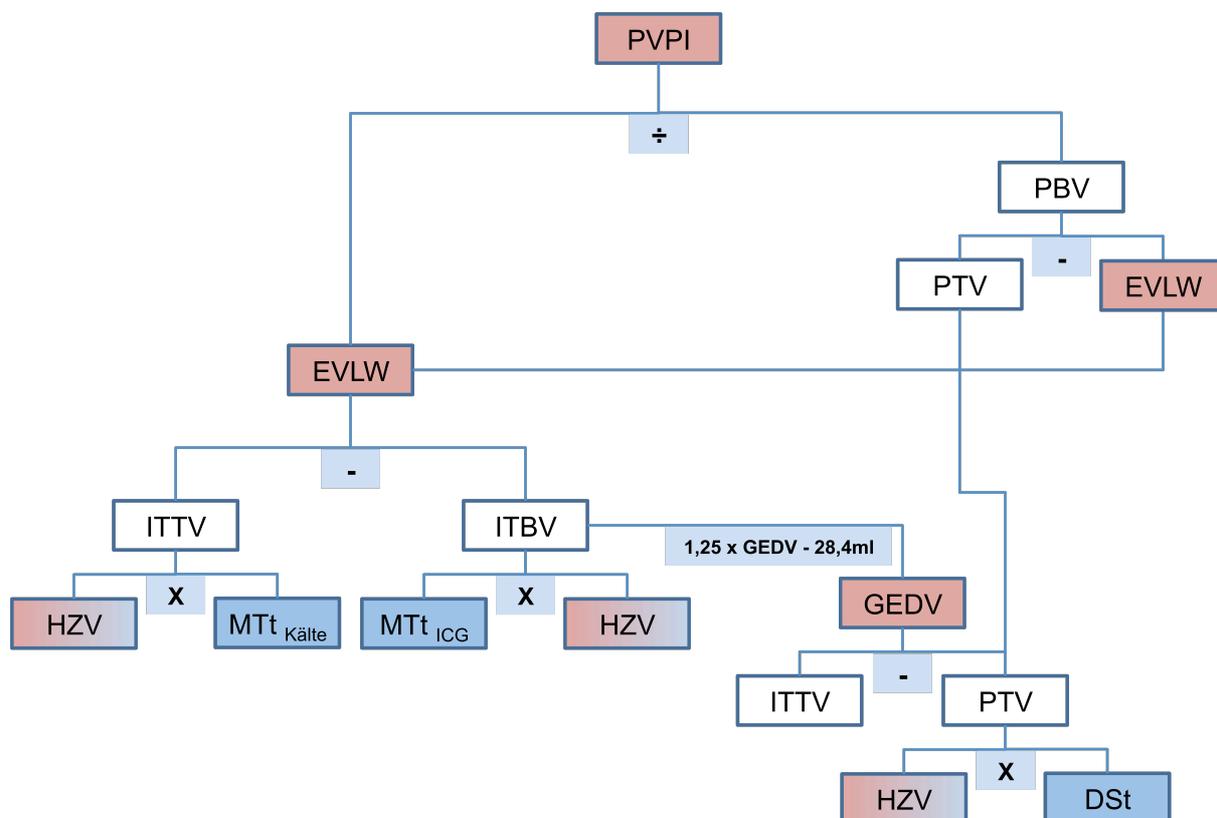
1.3.5. Berechnung relevanter hämodynamischer Parameter

Wichtig für das Verständnis dieser Arbeit sind die Parameter GEDVI, ELVWI, PVPI und SVRI. Dabei ist SVRI der einzige Wert, der mittels einer mathematischen Formel aus direkt gemessenen Werten berechnet werden muss.

$$SVRI = (MAP - ZVD) / CI \times \text{Konstante.}$$

Für die Herleitung von GEDVI, PVPI und ELWI müssen weitere Parameter gemessen werden, welche schließlich die Basis der Berechnungen bilden. In Abbildung 4 wird die Berechnung der relevanten, rot markierten Werte (PVPI, EVLW, GEDV) grafisch dargestellt. Blau markierte Felder bilden die Basisparameter jener Berechnungen, die Mean-Transit-time (MTt) und Down-Slope-time (DSt) Das rot-blaue Feld (HZV) stellt sowohl einen relevanten Einzel- als auch Basisparameter dar.

Abbildung 4: Grafische Darstellung der Berechnung der relevanten hämodynamischen Parameter.

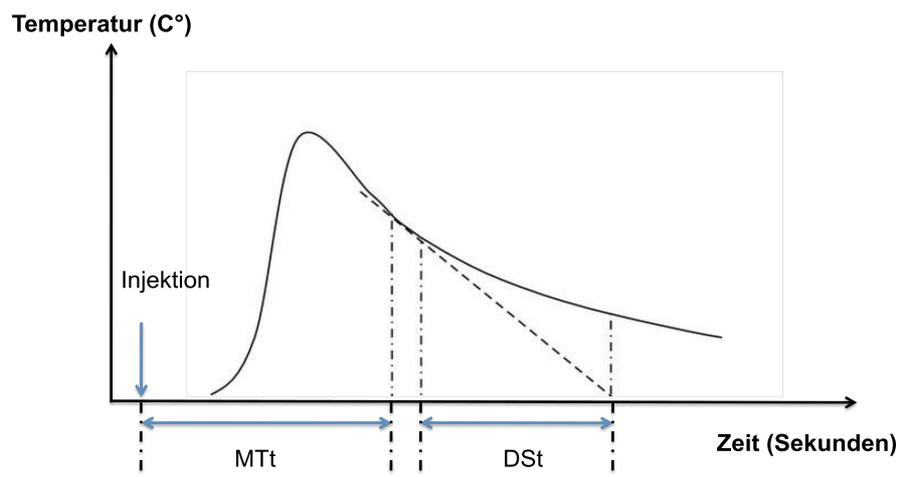


Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Hamilton et al., 1932; Kinsman, Moore, & Hamilton, 1929; Newman et al., 1951; Sakka et al., 2000; Stewart, 1921).

Diese Abbildung verdeutlicht, dass das HZV zusammen mit der MTt und DSt den Grundstock der Berechnung aller weiteren Parameter bildet. Dabei reflektiert MTt die durchschnittlich benötigte Zeit, die der Indikator vom Zeitpunkt der Injektion bis zur Detektion am Thermistor des arteriellen Katheters benötigt, die DSt repräsentiert die Zeit, in der die Thermodilutionskurve von 75% ihres Maximums auf 25% ihres Maximums abfällt (siehe Abb. 5) (Newman et al., 1951). In der Grafik weiterhin zu sehen, ist die Differenzierung zwischen $MTt_{Kälte}$ und MTt_{ICG} , wobei „Kälte“ für den Singleindikator kalte Kochsalzlösung und „ICG“ für den Farbstoff Indocyaningrün steht. Die Erklärung hierfür liefert eine ursprünglich gebräuchliche Methode der Indikator-dilution - die "double-indicator" transpulmonale Thermodilution. Das Doppelindikatorverfahren, basierend auf den Konzepten von Stewart und Hamilton (Hamilton et al., 1932; Kinsman et al., 1929; Stewart, 1921) bietet aufgrund der unterschiedlichen Diffusionseigenschaften der Indikatoren kalte Kochsalzlösung und Indocyaningrün die Möglichkeit, das intrathorakale Thermo- und Blutvolumen zu bestimmen und aus der Differenz dieser beiden Parameter Rückschlüsse auf den

Flüssigkeitsstatus der Lunge (EVLW) zu ziehen. Während sich Kochsalzlösung schnell im Intravasalraum verteilt und in den Extravasalraum diffundiert, bleibt der Farbstoff ICG aufgrund der hohen α_1 -Lipoprotein-Bindungs­kapazität streng intravasal. Somit ist ersichtlich, dass sich durch ICG das intrathorakale Blutvolumen (ITBV), durch Kochsalzlösung die Verteilung des gesamten intrathorakalen Thermovolumens (ITTV) darstellen lässt (siehe Grafiken 1 und 2 des Anhangs).

Abbildung 5: Grafische Darstellung der Mean Transit time und der Down Slope time.



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Bendjelid et al. (2010).

Da für die in dieser Arbeit verwendete Methode die kalte Kochsalzlösung als einziger Indikator dient, muss folglich das ITBV auf eine andere Weise berechnet werden. Die Lösung hierfür bot Sakka et al. (2000). Voraussetzung ist die Kenntnis von GEDV, welches, wie Abbildung 4 verdeutlicht, aus den bereits bekannten Parametern ITTV und PTV berechnet werden kann. Sakka zeigte in seiner Studie, dass die Messung des GEDV mittels Singleindikator sehr gut mit der Messung des ITBV mittels der Doppelindikatordilution korreliert, sofern von folgender Formel Gebrauch gemacht wird (Sakka et al., 2000):

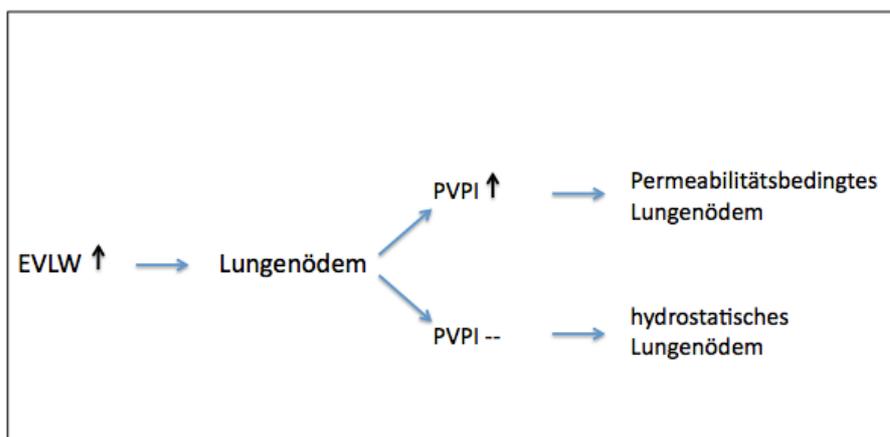
$$\text{ITBV} = 1,25 \times \text{GEDV} - 28,4 \text{ ml}$$

Verschiedene Studien belegen, dass das auf diese Weise errechnete EVLW sehr gut mit Referenzmethoden wie Doppelindikatorverfahren oder Gravimetrie korreliert (Katzenelson et al., 2004; Sakka et al., 2000) und selbst kleinste Veränderungen des EVLW detektiert werden können (Fernandez-Mondejar et al., 2005).

Durch Division der beiden Parameter EVLW und PBV (grafische Darstellung von PBV siehe Grafik 3 im Anhang) ist es nun möglich den PVPI zu bestimmen.

Der PVPI beschreibt ein Maß für die Permeabilität der Lungengefäße und macht damit zusammen mit dem Wert des EVLWI eine ätiologische Einteilung des Lungenödems möglich. Generell gilt es das hydrostatische von dem permeabilitätsbedingten Lungenödem zu unterscheiden (siehe Abb. 6). Während das hydrostatische Lungenödem auf eine Volumenüberladung oder ein kardiales Versagen zurückzuführen ist, deutet ein permeabilitätsbedingtes Lungenödem auf eine entzündliche Genese, wie Pneumonie, Sepsis oder das ARDS bzw. TRALI hin.

Abbildung 6: Diagnostik des Lungenödems anhand EVLWI und PVPI.



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Monnet et al. (2007).

1.4. Fragestellung

Die Transfusion von EKs ist eine der häufigsten angewandten Therapien auf Intensivstationen, die jedoch gleichzeitig sehr nebenwirkungsreich ist und deshalb sehr kritisch erfolgen muss (Wang et al., 2010).

Das Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, den Einfluss der Gabe von EKs auf erweiterte hämodynamische Parameter, die mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelt werden können, zu untersuchen. Dazu ermittelten wir hämodynamische Parameter vor, direkt nach und zwei Stunden nach der Gabe von EKs.

2. Material und Methoden

In diesem Kapitel werden die Studienart, die Patientencharakteristika inklusive Ein- und Ausschlusskriterien, die Erhebung des Therapeutic Intervention Scoring System (TISS)-Scores, der Aufbau und Ablauf der Messung mit der TPTD, die Protokollierung der notwendigen Parameter und schließlich die Methode der statistischen Analyse dargelegt.

2.1. Studienart

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, klinische Studie mit Patienten einer internistischen Intensivstation eines deutschen Universitätskrankenhauses (Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München).

Diese Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission (Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München) genehmigt. Die Patienten wurden nach schriftlicher Einwilligung des Patienten bzw. eines gesetzlichen Vertreters in diese Studie eingeschlossen.

2.2. Patientenauswahl

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von 32 Monaten (August 2009 bis März 2012) 35 Patienten in die Studie eingeschlossen. In die statistische Analyse wurden letztlich 34 Patienten aufgenommen.

Einschlusskriterien

Für den Studieneinschluss kamen potentiell alle Patienten ab dem 18. Lebensjahr geschlechtsunabhängig in Frage. Es wurde keine Selektion bezüglich Diagnosen, Komorbiditäten oder des Krankheitsverlaufs vorgenommen. Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss war die medizinisch indizierte Transfusion von EKs bei nicht-akuter Blutung und einem hämodynamisch stabilem Patienten. Auf der Intensivstation des Klinikums Rechts der Isar wird für gewöhnlich ein restriktives Transfusionsschema angewandt. So wurde auch während dieser Studie, neben klinischen Aspekten, ein Hb-Wert von 7-8 g/dl als Transfusionstrigger verwendet.

Weitere Voraussetzungen waren ein unabhängig von der Studie erfolgtes erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution sowie die bestehende Möglichkeit den Patienten vollständig horizontal zu lagern.

Ausschlusskriterien

Minderjährige Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zudem wurden Patienten mit hämodynamisch wirksamen, akuten Blutungen, sowie Patienten mit Risiko für einen lageabhängigen Anstieg des intrazerebralen Druckes ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine hämodynamisch relevante Intervention innerhalb des gesamten Messzeitraumes, wie zum Beispiel den Anschluss an die Hämodialyse oder eine zeitlich nicht aufschiebbare Infusion/Transfusion größerer Volumina.

2.3. Erhebung des TISS

Der TISS ist ein Interventionsscore und orientiert sich an dem Aufwand und der Komplexität von intensivmedizinischen Maßnahmen, Pflege und Therapie. Das ursprünglich von Cullen entwickelte System, beinhaltete 76 Maßnahmen (Items) und spiegelte den Aufwand der Pflegekräfte in der Pflege der schwerkranken Patienten wieder (Cullen et al., 1974). Der Score wird täglich erhoben, rückblickend auf den Zeitraum zwischen 0.00 Uhr und 24:00 Uhr.

2.4. Aufbau des PiCCO - Systems zur Messung mittels transpulmonaler Thermodilution

Die erweiterte hämodynamische Überwachung der Patienten erfolgte unabhängig von der Studie mittels Pulskonturanalyse und transpulmonaler Thermodilution. Die hierfür zur Verfügung stehende Ausstattung waren PiCCO plus oder PiCCO 2 Systeme von Pulsion Medical Systems SE. Die Patienten benötigten hierfür die Anlage eines speziellen arteriellen Katheters (5-French Femoraliskatheter; Pulsioath, Pulsion Medical Systems SE), sowie eines zentralen Venenkatheters.

Im Folgenden soll ein Überblick über das praktische Vorgehen beim Aufbau des PiCCO-Monitoring-Systems gegeben werden.

Der Thermistor des zentralvenösen und des arteriellen Katheters wurden nach deren Anlage an den bettseitigen Monitor des PiCCO 2 oder PiCCO plus Gerätes angeschlossen. Über ein Druckleitungssystem wurde der arterielle Katheter mit dem Druckaufnehmer des PiCCO-Gerätes, der sich auf Herzhöhe des Patienten befand, verbunden. Das Druckleitungssystem war mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung (NaCl) luftblasenfrei gefüllt. Über ein Verbindungskabel wurde die arterielle Druckkurve von dem PiCCO-Gerät auf den Standardmonitor geleitet, so dass von diesem nun neben der Sauerstoffsättigung und dem Elektrokardiogramm auch die Werte der invasiven Blutdruckmessung (systolischer und diastolischer Blutdruckwert, mittlerer arterieller Druck), die Herzfrequenz und der zentrale Venendruck (ZVD) abgelesen werden konnten.

2.5. Ablauf der Studienmessungen

In dieser Studie wurde der unmittelbare, sowie ein mittelfristiger Effekt (zwei Stunden nach Transfusion) der EK-Transfusion auf die Oxygenierungsverhältnisse und hämodynamische Parameter betrachtet. Dazu war zunächst einmal eine Betrachtung der Ausgangswerte notwendig, welche durch die Messung unmittelbar vor der Transfusion erfasst wurden. Nachdem zwei EK-Einheiten transfundiert wurden, erfolgte direkt im Anschluss die zweite Messung, um die unmittelbaren Auswirkungen der Transfusion auf genannte Parameter zu erhalten. Zwei Stunden nach dieser Direktmessung erfolgte schließlich die dritte Messung, um nach kardiovaskulärer und hämodynamischer Anpassung des Körpers den längerfristigen Effekt der Transfusion zu erfassen.

Es erfolgten demnach drei Messeinheiten:

- vor der Transfusion der EKs
- direkt im Anschluss nach der Transfusion (Direktmessung)
- zwei Stunden nach der Direktmessung.

Sobald die geordneten EKs auf die Station geliefert und transfusionsbereit waren, wurde die erste Messeinheit durchgeführt.

Jede Messeinheit bestand aus:

- der Abnahme arterieller Blutgase mit anschließender Blutgasanalyse

- der Abnahme venöser Blutgase mit anschließender Blutgasanalyse
- Durchführung der transpulmonalen Thermodilution

Um die relevanten Parameter arteriellen Blutes zu erfassen, musste Blut aus dem bereits angelegten arteriellen Katheter in der Arteria femoralis entnommen werden. An dem stationeigenen Blutgasanalysegerät (Siemens Rapid Point 400) wurde anschließend eine Blutgasanalyse der abgenommenen Blutprobe durchgeführt. Die venöse Blutabnahme erfolgte im Anschluss aus dem zentralen Venenkatheter.

2.5.1. Durchführung der transpulmonalen Thermodilution

Zur Erfassung hämodynamischer Veränderungen wurde das Verfahren der transpulmonalen Thermodilution angewendet. Hierfür wurde folgendes Instrumentarium vorbereitet:

- drei 20 ml Einmalspritzen
- 1 auf 7° C gekühlte Natriumchloridlösung 0,9%
- Dokumentationsblatt

Zunächst wurde der Patient in die horizontale Rückenlage gebracht. Bei Rückenlage wurde das Bett des Patienten in die Horizontale gebracht. Bei Seitenlage wurden die Lagerungskissen entfernt, der Patient behutsam in Rückenlage umgelagert und anschließend das Bett ebenfalls in die horizontale Lage gefahren. Eine bestehende Bauchlage wurde belassen. Als nächstes musste der zentrale Venendruck gemessen werden. Um einen validen Wert zu erhalten, wurde zunächst ein Nullabgleich sowohl des PiCCO-Geräts, als auch des Überwachungsmonitors in selbiger Reihenfolge, durchgeführt. Der gemessene ZVD wurde schließlich in das PiCCO-Gerät eingegeben und zusammen mit der Herzfrequenz und den Blutdruckwerten protokolliert. Anschließend wurde unverzüglich mit der Thermodilution begonnen.

Hierfür wurden jeweils 15 ml kalter Kochsalzlösung in den distalen Katheterschenkel, proximal des Injektat-Temperatursensorgehäuses, zügig und mit konstantem Druck injiziert. Nach dem dritten Durchlauf konnten nach einigen Sekunden die Durchschnittswerte der Messungen abgelesen werden. Jede Einzelmessung wurde schließlich noch einmal auf Validität überprüft, denn nur so konnten fehlerbehaftete Endmesswerte identifiziert werden. Fehlerquellen bzw. Störfaktoren konnten sich

beispielsweise durch zu langsame Injektionsmethodik oder durch starke Bewegungen von Seiten des Patienten ergeben.

2.6. Dokumentation

Vor der Durchführung der transpulmonalen Thermodilution und vor der Messung des ZVD wurden von jedem Patienten die Atemfrequenz und die Beatmungsform (maschinell oder nicht-maschinell) dokumentiert. Zudem wurde notiert, ob der Patient vasoaktive Substanzen (z.B. Noradrenalin) erhielt.

Nach Evaluierung des ZVD und noch vor der Thermodilution wurden

- ZVD
- Pulsfrequenz
- Blutdruck

in das Protokoll eingegeben.

Am Ende jeder Messeinheit wurden alle gemessenen Werte vom PiCCO-Gerät bzw. vom Ausdruck abgelesen und in das Studienprotokoll übertragen. Des Weiteren wurden folgende, aufgelistete Parameter der gemessenen arteriellen und venösen Blutgasanalyse notiert.

Arterielle BGA:

- paO_2
- $paCO_2$
- SaO_2
- Hämoglobin
- Hämatokrit

Venöse BGA:

- SvO_2
- pVO_2

In gleiches Studienprotokoll wurden zudem folgende Daten protokolliert:

- Diagnose bei Aufnahme auf die Intensivstation
- Errechneter TISS 28

2.7. Mathematische Berechnungen einzelner Parameter

Der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2) und das arterielle Sauerstoffangebot (DO_2) wurden wie folgt berechnet:

$$\text{CaO}_2 = (1,34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0,0031 \times \text{PaO}_2)$$

(1,34, Hüfner Konstante; Hb, Hämoglobin-Konzentration; SaO_2 , arterielle Sauerstoffsättigung; 0,0031, Sauerstoff-Löslichkeitskoeffizient; PaO_2 , arterieller Sauerstoffpartialdruck).

$$\text{DO}_2 = \text{HZV} \times \text{CaO}_2 \times 10$$

(DO_2 , Sauerstoffangebot; HZV, Herzzeitvolumen; CaO_2 , arterieller Sauerstoffgehalt)

HZV, GEDV, SVRI, EVLW, PVPI und dPmax wurden mit der Methode der transpulmonalen Thermodilution erfasst und automatisch, wie in der Einleitung beschrieben, durch die PiCCO-Software berechnet. Dabei wurde GEDV zur Körperoberfläche ins Verhältnis gesetzt (Index des GEDV = GEDVI) und EVLW ins Verhältnis zum Gewicht (Index des EVLW = EVLWI).

Der Herzindex wurde ebenfalls berechnet, indem das Herzminutenvolumen zur Körperoberfläche (KOF) ins Verhältnis gesetzt wurde.

$$\text{CI} = \text{HZV} / \text{KOF} = \text{SV} \times \text{HF} / \text{KOF}$$

Für die Berechnung des SV wurde das Herzminutenvolumen durch die Herzfrequenz geteilt.

$$\text{SV} = \text{HZV} / \text{HF}$$

Der Index für globale kardiale Leistung (CPI) wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{CPI} = \text{MAP} \times \text{CI} \times 0,022$$

2.8. Statistische Analyse

Die Statistik und Analysesoftware IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) wurde für alle statistischen Analysen dieser Studie verwendet. Für die deskriptiven statistischen Analysen wurde für normalverteilte, stetige Zahlen der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet, für nicht-normalverteilte, stetige Zahlen der Median und die 25-75%-ige Perzentile. Aus kategorischen Maßzahlen wurde die absolute und relative Häufigkeit berechnet. Für den Vergleich der hämodynamischen Variablen vor und nach der Transfusion (primärer Endpunkt), sowie vor und zwei Stunden nach der Transfusion wurden jeweils zwei Tests für verbundene Stichproben gewählt - normale verteilte Daten wurden mittels T-Test berechnet, nicht normal verteilte Daten mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Bezugswert war dabei immer der Messwert vor der Transfusion. Ein p-Wert unter 5% ($p < 0,05$) zeichnete eine statistische Signifikanz aus.

3. Ergebnisse

In diese Studie wurden insgesamt 35 Patienten eingeschlossen. Die endgültige statistische Auswertung erfolgte mit 34 Patienten, da bei einem Patienten der zentrale Venenkatheter in die Vena femoralis gelegt wurde. Bei einem Patienten konnten die PVPI-Werte nicht gemessen werden. Jedem Patienten wurden aufgrund einer bestehenden Anämie zwei Beutel EKs transfundiert. Es wurde nach dem restriktiven Transfusionsschema vorgegangen, das heißt ein Hb-Wert von 7-8 mg/dl war ausschlaggebend, um die Transfusion zu initiieren. An jedem Patienten wurden insgesamt drei TPTD-Messungen durchgeführt, demnach wurden im Rahmen der Studie insgesamt 105 Messungen durchgeführt.

3.1. Patientencharakteristika

Alle Patienten waren kritisch kranke Patienten der internistischen Intensivstation des Klinikums Rechts der Isar der technischen Universität München. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten werden in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Charakteristika der studienteilnehmenden Patienten.

Patientencharakteristika	
Geschlecht, männlich, n (%)	22 (65%)
Alter, Jahre	59±13
Körpergröße, cm	172±8
Körpergewicht, kg	78 (74-90)
Gründe für Aufenthalt auf der Intensivstation	
Leberzirrhose/ akutes Leberversagen, n (%)	13 (38%)
Akute respiratorische Insuffizienz/ Pneumonie, n (%)	11 (32%)
Schwere Sepsis/ septisches Multiorgan-Dysfunktions-syndrom, n (%)	6 (18%)
Kardiopulmonare Reanimation, n (%)	2 (6%)
Andere Gründe, n (%)	2 (6%)
Klinische Charakteristika am Tag der EK-Transfusion	
Therapeutic Intervention Scoring System, Punkte	22±9
Maschinelle Beatmung, n (%)	23 (68%)
Norepinephrine Therapie, n (%)	13 (38%)

Die Daten dieser Tabelle sind als absolute und relative Werte (bei kategorischen Maßzahlen) oder als 25%-75% Perzentile (bei fortlaufenden Maßzahlen) dargestellt.

Das Geschlechterverhältnis lag bei 22 Männern (65%) und 12 Frauen (35%). Die Patienten waren im Durchschnitt 59 Jahre alt. Die Standardabweichung des Alters betrug ± 13 Jahre. Ihre Körpergröße betrug durchschnittlich 172 cm, bei einer Standardabweichung von ± 8 cm. Das mediane Körpergewicht lag bei 78 kg (Perzentilrange: 74 -90 kg).

Dreizehn Patienten (38%) waren an Leberzirrhose bzw. einem akuten Leberversagen erkrankt, was damit die häufigste Krankheitsursache im Gesamtkollektiv darstellte. Dicht gefolgt von der akuten respiratorischen Insuffizienz bzw. Pneumonie bei insgesamt elf Patienten (32%). Sechs Patienten (18%) litten unter einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom, zwei Patienten (6%) mussten kardiopulmonal reanimiert werden. Zwei Patienten (6%) konnten keine dieser Diagnosen zugeordnet werden, sie werden unter „andere Gründe“ angegeben.

Von allen Patienten wurde am Tag der Transfusion der TISS-28 erhoben. Wie in den Methoden bereits erklärt, handelt es sich um einen Interventionsscore, für dessen Berechnung therapeutische und diagnostische Maßnahmen herangezogen werden. Der durchschnittliche Wert in dieser Studie lag bei 22 Punkten mit einer Standardabweichung von ± 9 Punkten.

Die Mehrheit der Patienten (68%) wurde am Tag der EK-Transfusion maschinell beatmet.

Die kreislaufunterstützende Therapie mit Noradrenalin war bei insgesamt 13 Patienten (38% des Gesamtkollektivs) notwendig.

3.2. Auswirkungen der Erythrozytenkonzentrat - Transfusion auf Oxygenierung, Hämoglobin und Hämatokrit

Folgende Tabelle zeigt die Auswirkungen der EK-Transfusionen auf Parameter der Oxygenierung (DO_2 , CaO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2 und $ScvO_2$), den Hb- und Hk-Wert.

Tabelle 4: Effekte der Transfusion auf Hk, Hb und Parameter der Oxygenierung.

Parameter	Vor der Transfusion = Ausgangswert	Direkt nach der Transfusion	P-Wert, vgl. zum Ausgangswert	Zwei Std. nach Transfusion	P-Wert, vgl. zum Ausgangswert
Hk, %	22 \pm 2	28 \pm 3	<0.001	27 \pm 2	<0.001
Hb, g/dl	7.6 \pm 0.8	9.4 \pm 0.9	<0.001	9.2 \pm 0.8	<0.001

CaO ₂ , ml/dl	9.9±1.0	12.2±1.2	<0.001	12.0±1.1	<0.001
DO ₂ , ml/min	934±288	1073±369	<0.001	1042±334	0.002
PaO ₂ , mmHg	84.0±13.1	82.7±16.8	0.700	89.1±18.4	0.227
PaCO ₂ , mmHg	48.3±11.7	48.6±13.1	0.785	48.4±14.3	0.972
SaO ₂ , %	95.4 (93.1-96.8)	95.5 (92.4-96.7)	0.650	95.5 (94.2-97.1)	0.543
ScvO ₂ , %	71.6±6.2	71.1±7.1	0.581	73.9±7.3	0.113

Hb, Hämoglobin; Hk, Hämatokrit; DO₂, Sauerstoffangebot; CaO₂, arterieller Sauerstoffgehalt; PaO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; SaO₂, arterieller Sauerstoffsättigung; ScvO₂, zentralvenöse Sauerstoffsättigung. Die Daten werden als Medianwerte und als 25%-75% Perzentile dargestellt.

Der Hk ist direkt nach Transfusion um durchschnittlich 6% signifikant gestiegen, der Hb-Wert ebenfalls signifikant um durchschnittlich 1,8 g/dl. Damit resultiert eine prozentuale, durchschnittliche Erhöhung des Hk um 27%, des Hb um 24% nach Transfusion. Beide Werte zeigten nach zwei Stunden wieder eine sinkende Tendenz, waren im Vergleich zum Ausgangswert dennoch signifikant höher (Hk: 23%; Hb-Wert: 21% höher verglichen zum Ausgangswert)

Der arterielle Sauerstoffgehalt CaO₂ war direkt im Anschluss an die Transfusion sowie nach zwei Stunden um 2,3 ml/dl signifikant höher als zuvor. Das entspricht einem Anstieg von rund 23%.

Das Sauerstoffangebot DO₂ stieg ebenfalls signifikant um 139 ml/min (15%) direkt nach der Transfusion. Nach zwei Stunden war DO₂ im Vergleich zum Ausgangswert immer noch signifikant um 12% höher, zeigte allerdings bezogen zur Direktmessung eine Reduktion von knapp 3%.

Die Parameter PaO₂, PaCO₂, SaO₂ und ScvO₂ unterschieden sich nicht statistisch signifikant von den Ausgangswerten.

3.3. Auswirkungen der Erythrozytenkonzentrat - Transfusion auf hämodynamische Parameter

In dieser Studie wurden insgesamt 14 hämodynamische Parameter mit der TPTD erfasst. Zum Zwecke der besseren Übersicht, werden die Parameter ihrer Funktion entsprechend kategorisiert. Folgende Einteilung wird vorgenommen:

- Herzfrequenz und Blutdruckparameter (Basisparameter)
- Kardiale Vorlast und ZVD
- Kardiale Funktion und Leistung
- Vaskulärer Widerstand
- Pulmonale Hydratation und Permeabilität

3.3.1. Auswirkungen auf Herzfrequenz und Blutdruckparameter

Die Auswirkungen der Transfusion auf Herzfrequenz und Blutdruckparameter diese werden in folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 5: Effekte der Transfusion auf Basisparameter.

Basisparameter	Vor der Transfusion =Ausgangswert	Direkt nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert	Zwei Std. nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert
Herzfrequenz, spm	95±14	91±16	0.007	90±16	0.012
Systolischer Blutdruck, mmHg	130 (114-150)	136 (126-150)	0.001	131 (117-144)	0.852
Diastolischer Blutdruck, mmHg	57 (52-65)	63 (60-69)	<0.001	60 (55-67)	0.102
MAP, mmHg	78 (74-93)	87 (84-97)	<0.001	84 (77-93)	0.176

MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; die Daten werden als Medianwerte und als 25%-75% Perzentile dargestellt.

Die Herzfrequenz zeigte in der Messung direkt bzw. zwei Stunden nach Transfusion eine statistische signifikante Senkung um 4 bzw. 5%.

Bezüglich der Blutdruckparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, MAP) konnte direkt nach der Transfusion eine signifikante Erhöhung festgestellt werden. Führend war dabei MAP, mit einem Anstieg von knapp 12%. Der diastolische Wert stieg um knapp 11%, der systolische um 5%. Zwei Stunden nach der Transfusion wurden wieder niedrigere Druckwerte in Bezug zur Direktmessung gemessen. In Bezug auf die Ausgangswerte bedeutet dies zwar höhere Messwerte, allerdings ohne statistische Signifikanz (p-Wert > 0,05).

3.3.2. Auswirkungen auf kardiale Vorlast und den zentralen Venendruck

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Transfusion auf den Vorlastparameter GEDVI und den ZVD:

Tabelle 6: Effekte von EK-Transfusionen auf GEDVI und ZVD.

Parameter	Vor der Transfusion =Ausgangswert	Direkt nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert	Zwei Std. nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert
ZVD, mmHg	16±7	17±7	0.048	16±7	0.514
GEDVI, ml/m ²	882±238	869±228	0.304	874±223	0.626

ZVD, zentraler Venendruck; GEDVI, global enddiastolischer Volumenindex; die Daten werden als Medianwerte und als 25%-75% Perzentile dargestellt.

Der ZVD ist direkt nach der Transfusion signifikant um 6% im Vergleich zur Ausgangsmessung angestiegen. Der Zwei-Stunden-ZVD war wieder auf Ausgangsniveau - somit war keine längerfristige Erhöhung des ZVD messbar.

Der GEDVI zeigte sowohl direkt nach Transfusion, wie auch nach zwei Stunden keine signifikante Veränderung. Signifikante Veränderungen der kardialen Vorlast konnten somit nicht festgestellt werden.

3.3.3. Auswirkungen auf die kardiale Funktion und Leistung

Folgende Tabelle stellt die Ergebnisse der Auswirkungen Parameter der kardialen Funktion und Leistung dar:

Tabelle 7: Effekte von EK-Transfusionen auf kardiale Funktions- und Leistungsparameter.

Parameter	Vor der Transfusion =Ausgangswert	Direkt nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert	Zwei Std. nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert
HZV, l/min	9.42±2.75	8.89±3.06	0.020	8.70±2.75	0.005
CI, l/min/m ²	4.82±1.21	4.53±1.36	0.016	4.45±1.28	0.004
SV, ml	100±28	99±30	0.512	98±30	0.487
CPI, W/m ²	0.89±0.28	0.91±0.27	0.403	0.85±0.28	0.268
dPmax, mmHg/sek	1394 (1136-1726)	1414 (1200-1677)	0.851	1287 (1056-1662)	0.245

HZV, Herzzeitvolumen; CI, Herzindex; SV, Schlagvolumen; CPI, globale kardiale Leistung; dPmax, linksventrikuläre Kontraktilität; die Daten werden als Medianwerte und als 25%-75% Perzentile dargestellt.

Wie anhand der Tabelle nachvollziehbar, waren HZV und CI statistisch signifikant niedriger nach Transfusion von 2 EKs im Vergleich zur Ausgangsmessung (Direkt- und Zweistunden-Messung). Das HZV war direkt nach der Transfusion bereits um 6%, gesunken, zwei Stunden später um 8% verglichen zum Ausgangswert.

Das durchschnittliche SV veränderte sich nach der Transfusion weder klinisch relevant noch statistisch signifikant.

CPI, sowie die linksventrikuläre Kontraktilität (dPmax) zeigten direkt nach Transfusion zwar eine leicht steigende Tendenz. Zwei Stunden nach Transfusion waren deren Werte allerdings niedriger als das Ausgangsniveau. Es konnte somit keine statistische signifikante Änderung des CPI und des dPmax festgestellt werden.

3.3.4. Auswirkungen auf den Gefäßwiderstand

Um Effekte der EK-Transfusionen auf den systemisch vaskulären Widerstand nachvollziehen zu können, wurde im Rahmen der hämodynamischen Messungen der „Systemisch-vaskulärer-Widerstands-Index“ (SVRI = systemic vascular resistance index) errechnet.

Tabelle 8: Effekt von EK-Transfusionen auf den Gefäßwiderstands-Index SVRI.

Parameter	Vor der Transfusion =Ausgangswert	Direkt nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert	Zwei Std. nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert
SVRI, dyn*s*cm-5*m ²	1103 (902-1422)	1212 (1028-1856)	0.001	1193 (951-1612)	0.010

SVRI, systemischer Gefäßwiderstands-Index, die Daten werden als Medianwerte und als 25%-75% Perzentile dargestellt.

Der systemisch vaskuläre Widerstand zeigte einen signifikanten Anstieg seines Wertes um 10% direkt nach Transfusion. Nach zwei Stunden war wieder eine leicht sinkende Tendenz zu verzeichnen, dennoch im Vergleich zur Ausgangsmessung, eine statistisch signifikante Erhöhung um 8%.

3.3.5. Auswirkungen auf extravaskuläres Lungenwasser und pulmonale Permeabilität

Um Aussagen bzgl. des Flüssigkeitsstatus der Lungen und der pulmonalen Permeabilität nach den Transfusionen treffen zu können, wurden folgende Parameter gemessen:

- Extravaskulärer Lungenwasser-Index (EVLWI; angegeben in ml/kg)
- Pulmonal vaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI; ohne Einheit)

Tabelle 9: Effekte von EK-Transfusionen auf EVLWI und PVPI.

Parameter	Vor der Transfusion =Ausgangswert	Direkt nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert	Zwei Std. nach der Transfusion	P-Wert vgl. zum Ausgangswert
EVLWI, ml/kg	11 (9-14)	10 (9-14)	0.283	10 (8-13)	0.286
PVPI	1.7 (1.4-2.5)	1.8 (1.5-2.4)	0.243	1.7 (1.4-2.4)	0.992

EVLWI, extravaskulärer Lungenwasser-Index; PVPI, pulmonal-vaskulärer Permeabilitäts-Index; die Daten werden als Medianwerte und als 25%-75% Perzentile dargestellt.

EVLWI und PVPI zeigten keine signifikante Veränderung nach den Transfusionen. Somit konnte keine transfusionsassoziierte Veränderung der vaskulären Permeabilität und des Flüssigkeitsstatus der Lunge innerhalb des zeitlichen Rahmens von zwei Stunden nachgewiesen werden.

4. Diskussion

Anämie ist ein sehr häufiges Krankheitsbild auf Intensivstationen und wird häufig mit der Transfusion von EKs therapiert. Aufgrund einer erhöhten Rate an Morbidität und Mortalität sowohl bei Anämie, als auch bei Patienten, die Transfusionen erhielten, existieren seit langer Zeit Debatten über das *richtige* Vorgehen und die Entscheidung darüber, wann eine Transfusion indiziert ist (Shander et al., 2011; Vincent et al., 2002; von Ahsen et al., 1999; Wang et al., 2010). In dieser Studie wurden die Effekte der Transfusion von EKs auf erweiterte hämodynamische Parameter untersucht und zusammen mit Parametern der Oxygenierung aufgearbeitet. Für die Bestimmung erweiterter hämodynamischer Parameter wurde die Methode der transpulmonalen Thermodilution genutzt. Werte der Oxygenierung wurden anhand arterieller und zentralvenöser Blutgasanalysen gemessen und berechnet. Es wurden 34 anämische Patienten einer internistischen Intensivstation in die Studie eingeschlossen.

4.1. Anämie und EK - Transfusionen auf Intensivstationen

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, leiden knapp 95% aller schwerkranken Intensivpatienten bereits am dritten Aufenthaltstag unter einer Anämie (Wang et al., 2010). Ursachen hierfür sind sehr vielfältig - sie reichen von nutritiven Mangelzuständen, akuten und chronischen inflammatorischen Reaktionen, bis hin zu akuten Blutungen (McLellan, McClelland, & Walsh, 2003). Darüber hinaus belegen zahlreiche Studien, dass der iatrogene Blutverlust durch häufige Blutentnahmen und Blutgasanalysen auf Intensivstationen zur Prävalenz von Anämien und der Anzahl an EK-Transfusionen erheblich beitragen (Corwin et al., 1995; McLellan et al., 2003). Vincent et al. (2002) stellte sogar in seiner Studie an 145 Intensivstationen von westeuropäischen Kliniken eine positive Korrelation zwischen Blutentnahmen pro Tag und Organdysfunktionen, den er über den SOFA-Score ermittelte, fest.

Standardtherapie der Anämien ist die Transfusion von EKs, sie ist eine der häufigsten angewandten Therapien auf Intensivstationen überhaupt (Corwin et al., 1995; Groeger et al., 1993; Wang et al., 2010). Corwin et al. (1995) werteten die durchgeführten Transfusionen auf einer multidisziplinären Intensivstation in den

Vereinigten Staaten von Amerika retrospektiv aus. Demnach erhielten 85% der Patienten, die länger als eine Woche intensivpflichtig waren, EK-Transfusionen. Auf das ganze Jahr verteilt, werden in Amerika, laut dem *US Department of Health and Human Services*, rund 15 Millionen EKs transfundiert (Health & Services, 2011).

Seit langer Zeit existiert die Debatte über das „richtige“ Transfusionsschema. Grund hierfür ist der Beleg aus zahlreichen Studien, dass die Transfusion von EKs negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten haben kann und mit einer erhöhten Rate an Organinsuffizienzen und Todesfällen assoziiert ist (Juniorl et al., 2012; Marik & Corwin, 2008; Vincent et al., 2002). Eine weitere Erkenntnis aus der Studie von Corwin und seinen Kollegen war, dass es für 29% der durchgeführten Transfusionen keine Indikation gab (Corwin et al., 1995).

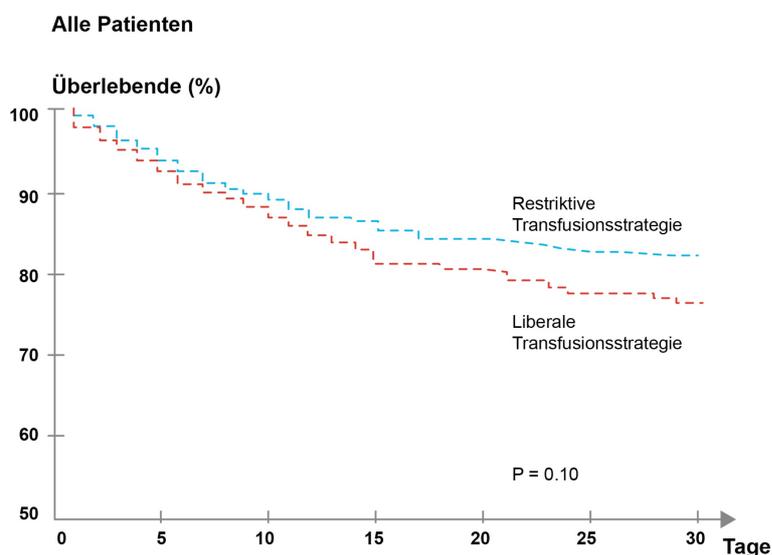
4.2. Die restriktive gegen die liberale Transfusionsstrategie

Im Zuge dieser Debatte haben sich in den letzten Jahrzehnten zwei verschiedene Transfusionsschemata herauskristallisiert - das liberale und das restriktive. Bereits 1942 empfahlen Adams und Lundy einen Zielwert des Hb von 8 - 10 g/dl in der perioperativen Versorgung von Patienten (Adams & Lundy, 1942). Darauf basierend setzte sich in der Medizin noch vor den Achtziger Jahren die „10/30-Regel“ durch, welche einen Hk > 30% und einen Hb > 10g/dl als Zielwert festsetzte. Zunächst waren diese Empfehlungen für das perioperative Management von Hochrisikopatienten ausgelegt, wurden jedoch im Laufe der Jahre, trotz kontroverser Studien, auch für die Behandlung von allen anämischen Patienten angewendet (Klein et al., 2007). Einige Autoren vermuteten, dies sei aus dem simplen Grund geschehen, da es eine einfach zu merkende Regel sei, solange es Unklarheiten in den wissenschaftlichen Erkenntnissen gäbe und keine konkreten Leitlinien (Welch, Meehan, & Goodnough, 1992; Zauder, 1990). Diese Verwirrung wurde auch in einer Untersuchung aus den Neunziger Jahren an kanadischen Intensivstationen verdeutlicht. Laut dieser Studie variierte die Wahl zwischen einem restriktiven und liberalen Transfusionsschema sehr stark von Klinik zu Klinik und wurde weder einheitlich, noch gemäß aktueller Empfehlungen gehandhabt (Hébert et al., 1999).

Wie bereits erwähnt, belegen viele Studien den Vorteil eines restriktiven Transfusionsschemas. Von besonderer Bedeutung ist hierbei eine große, randomisierte, klinische Studie der *TRICC* (Transfusion Requirements in Critical

Care Investigators) für die *Canadian Critical Care Trial Group* (Hébert et al., 1999). Sie verglich an 838 kritisch kranken Patienten die restriktive und die liberale Transfusionsstrategie. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten waren isovoläm und hatten innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation einen Hb-Wert unter 9 g/dl. Etwa die Hälfte der Patienten wurde nach dem restriktiven Regime therapiert, sprich ab einem Hb-Wert < 7g/dl (Transfusionstrigger) - mit einem Ziel-Hb-Wert von 7-9 g/dl. Die liberale Gruppe wurde ab einem Hb-Wert von <10 g/dl transfundiert - hier betrug der Zielwert 10-12 g/dl. Die Ergebnisse zeigten einen Vorteil des restriktiven Transfusionschemas auf. Die 30 Tage Mortalität war in der restriktiven Gruppe bei 18,7%, in der liberalen bei 23,3% (p-Wert 0,11; siehe Abb. 7). Darüber hinaus war die Anzahl der Herzinfarkte und der kongestiven Herzinsuffizienz in der restriktiven Gruppe niedriger. Zudem wurden in der restriktiven Gruppe 54% weniger EKs transfundiert, was auch einen enormen ökonomischen Vorteil birgt.

Abbildung 7: Kaplan-Meier Schätzung der 30-Tage Mortalität bei liberalem und restriktivem Transfusionschema.



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Hébert et al., 1999) S. 414.
 „Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.“

Diese Vorteile wurden im Laufe der Jahre auch von anderen Autoren bestätigt. Beispielsweise zeigte eine Studie von Lacroix bei Kindern auf pädiatrischen

Intensivstationen, dass das restriktive Transfusionsschema hinsichtlich eines Multiorgan-Dysfunktionsyndroms und der Mortalität vergleichbar war mit einem liberalem Schema, durch ein restriktives Transfusionsschema jedoch eine signifikante Reduktion der Transfusionen um 44% erreicht werden konnte (Lacroix et al., 2007).

Differenzierter zu betrachten ist die Frage nach dem richtigen Transfusionsschema bei Patienten mit kardialen Erkrankungen und einem akuten Koronarsyndrom. Nachvollziehbar wird dies in Anbetracht der kardialen Kompensationsmechanismen bei Anämie, die eine ausreichende Versorgung des Herzens mit Sauerstoff erfordern. Dies ist der Grund, warum einigen Studien zu Folge, herzkranken Patienten mit einem „liberaleren“ Schema transfundiert werden sollten, insbesondere auch deshalb, da sich in jenen Studien herausstellte, dass Anämie bei herzkranken Patienten nachweislich mit erhöhten Mortalitätsraten und einer erhöhten Anzahl an kardialen Ereignissen assoziiert ist. (Lelubre & Vincent, 2011; Sabatine et al., 2005; Walsh et al., 2005). Die gesteigerte kardiale Leistung soll durch eine Transfusion wieder kompensiert und das vorbelastete Herz damit entlastet werden. Demgegenüber steht beispielsweise die TRAC Studie (Transfusion Requirement After Cardiac Surgery) (Hajjar et al., 2010). Sie untersuchte das restriktive und das liberale Transfusionsschema in einer randomisierten klinischen Studie an herzkranken Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen lassen mussten. Hier zeigten die Ergebnisse eindeutig den Vorteil des restriktiven Schemas. Bezüglich der 30-Tage Mortalität und lebensgefährlicher Erkrankungen war laut der TRAC Studie die zurückhaltendere Transfusionsstrategie genauso sicher wie die liberale.

In folgendem Kapitel werden, abschließend zu diesem Thema, die aktuellen Empfehlungen, sowie das in dieser Studie verwendete Transfusionsschema vorgestellt. Auch anhand der folgenden Empfehlungen wird die Komplexität dieser Thematik und der weiterhin bestehende Forschungsbedarf sehr deutlich.

4.2.1. Aktuelle Empfehlungen der American Association of Blood Banks

Die American Association of Blood Banks (AABB), bestehend aus einer Gemeinschaft von 20 Experten, veröffentlichte im Jahr 2012 Arbeitsrichtlinien bzgl. der Transfusion von EKs und gab, basierend auf dem neuesten Stand wissenschaftlicher Studien, folgende Empfehlungen (Carson et al., 2012):

Empfehlung 1: Die AABB empfiehlt bei hospitalisierten, stabilen Patienten an einer restriktiven Transfusionsstrategie festzuhalten (Hb: 7 bis 8 g/dL) (Grad: strenge Empfehlung; Evidenz mit hoher Qualität).

Empfehlung 2: Die AABB empfiehlt bei hospitalisierten Patienten mit vorbestehender kardialer Erkrankung an einer restriktiven Transfusionsstrategie festzuhalten und erwägt bei symptomatischen Patienten eine Transfusion ab einem Hb-Wert von 8g/dl. (Grad: Schwache Empfehlung; Evidenz mit mäßiger Qualität).

Empfehlung 3: Die AABB kann für hospitalisierte, hämodynamisch stabile Patienten mit akutem Koronarsyndrom keine Empfehlung für oder gegen das liberale oder das restriktive Transfusionsregime geben. (Grad: unsichere Empfehlung; Evidenz mit sehr niedriger Qualität).

Empfehlung 4: Die AABB empfiehlt, dass Entscheidungen zu transfundieren sowohl von den Symptomen, als auch von der Hämoglobinkonzentration beeinflusst werden sollten. (Grad: Schwache Empfehlung; Evidenz mit schwacher Qualität) (Carson et al., 2012).

In dieser Studie wurden die Patienten, gemäß Empfehlung 1, restriktiv transfundiert. Der Transfusionstrigger lag bei diesem Patientenkollektiv durchschnittlich bei einem Hb-Wert von 7,6 g/dl. Direkt nach Transfusion von zwei EKs lag der Wert bei durchschnittlich 9,4 g/dl, zwei Stunden später bei 9,2 g/dl. Demnach hat sich der Hb-Wert um durchschnittlich 1,8 g/dl erhöht, was den Erkenntnissen der aktuellen Literatur in etwa entspricht: Pro Einheit EK steigt der Hb-Wert um etwa 1 g/dl (Walker, 1996). Äquivalent hierzu verhielt sich der Hk-Wert. Er stieg von ursprünglichen 22% auf 28% direkt nach Transfusion und lag nach zwei Stunden bei 27%.

4.3. Auswirkungen der Transfusion von EKs auf Oxygenierung und hämodynamische Parameter

Wie im Ergebnisteil tabellarisch veranschaulicht, wurden in dieser Arbeit die unmittelbaren, sowie mittelfristigen Auswirkungen der Transfusion auf Oxygenierungs- und hämodynamische Parameter gemessen. Direkt nach der Transfusion von zwei Einheiten EKs konnte ein signifikanter Rückgang des HZV,

sowie des CI verzeichnet werden. Nachdem das SV keine signifikante Änderung nach Transfusion aufwies, die Herzfrequenz jedoch signifikant sank, lässt sich die Reduktion des HZV, in Bezug auf die mathematische Formel $HZV = HF \times SV$, durch den Rückgang der Herzfrequenz begründen. Trotz reduziertem HZV, stieg nach der Transfusion das Sauerstoffangebot DO_2 signifikant an, was wiederum auf den ebenfalls signifikanten Anstieg des arteriellen Sauerstoffgehaltes CaO_2 zurückzuführen ist. Weiterhin war ein signifikanter Anstieg des systemisch vaskulären Widerstands-Index (SVRI), sowie des mittleren arteriellen Druckes (MAP) zu verzeichnen.

Weitere Parameter der kardialen Leistung (CPI, dPmax), sowie der mittels Thermodilution gemessene Parameter der kardialen Vorlast (GEDVI) zeigten nach Transfusion keine statistisch signifikante Veränderung. Ebenso wurde keine transfusionsassoziierte Veränderung des pulmonalen Flüssigkeitsstatus EVLWI und der pulmonalen vaskulären Permeabilität PVPI nachgewiesen.

4.4. Rückgang der sympathoadrenalen Aktivität durch EK-Transfusionen

Im Rahmen einer Anämie kommt es durch den sinkenden Hb-Wert zu einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung des Körpers. Einige Studien konnten inzwischen, sowohl an Tieren, als auch am Menschen nachweisen, dass Hypoxie durch Chemorezeptoren detektiert wird und zu einer erhöhten sympathoadrenalen Aktivität führt (Murray & Rapaport, 1972; Ragoonanan et al., 2009; Szlyk et al., 1984). Weiskopf untersuchte die Auswirkungen der Anämie in Bezug auf Parameter der kardiovaskulären Kompensation. Die 32 teilnehmenden Patienten wurden in einen isovolämisch anämischen Zustand bis zu einem Hämoglobinwert von 5g/dl versetzt. Er fand dabei zum einen heraus, dass der SVRI bei sinkendem Hb-Wert ebenfalls signifikant um 58% sank, zum anderen, dass die induzierte Anämie mit dem Anstieg der Herzfrequenz, des CI und des SVI einhergeht.

Seine Ergebnisse führte Weiskopf auf den kompensatorisch erhöhten Sympathikotonus bei Anämie zurück. Er stellte seine Ergebnisse wie folgt graphisch dar, dabei wurden die Daten (siehe Abb. 8 und 9) in Gruppen pro Hb-Abfall um 1g/dl (=10 g/l) gesammelt und als Mittelwert dargestellt (Weiskopf et al., 1998).

Abbildung 8: Reduktion des SVRI um 58% unter akuter isovolämischer Anämie

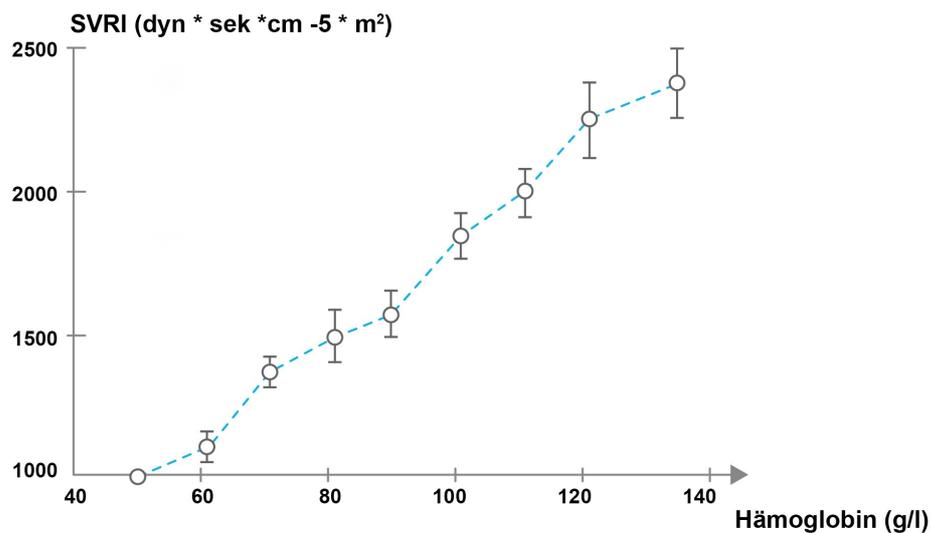
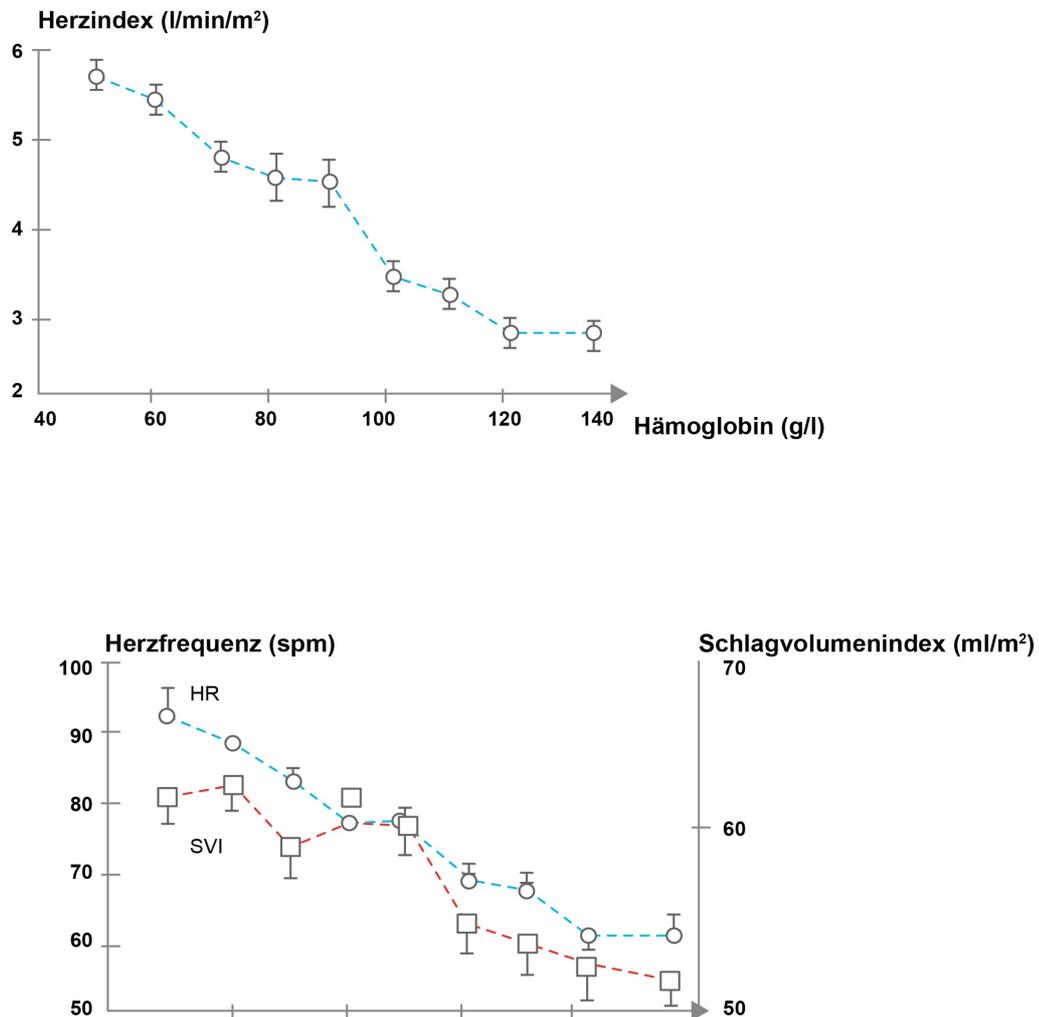


Abbildung 9: Veränderungen des CI, HI und SVI unter akuter isovolämischer Anämie.



Quelle: Abbildungen 8 und 9 eigene Darstellungen in Anlehnung an (Weiskopf et al., 1998) S. 219. Mit freundlicher Genehmigung von American Medical Association.

In dieser Studie stieg der CaO_2 und DO_2 nach der Transfusion, was zu der Annahme einer Verbesserung der Gewebeoxygenierung führt. Dadurch kann sich auch die Reduktion des HZV und des CI folgendermaßen erklären lassen. Die verbesserten Oxygenierungsverhältnisse werden von Chemorezeptoren detektiert, was wiederum zu einer „Bremsung“ der sympathischen Aktivität führt. Konsekutiv wird die Herzfrequenz gedrosselt und, nachdem sich das SV durch die Transfusion nicht signifikant änderte, ist das verminderte HZV bzw. der verminderte CI ebenfalls nachvollziehbar ($HZV = HF \times SV$). Eine Studie von Gramm et al. (1996) zeigte die Auswirkungen von EK-Transfusionen auf hämodynamische Parameter an 19 anämischen Patienten. Gramm nutzte allerdings für diese Untersuchung einen

Pulmonalarterienkatheter - nicht die Methode der TPTD. Wie in vorliegender Untersuchung, waren auch seine teilnehmenden Patienten intensivpflichtig. Allerdings wurden bei ihm alle Patienten maschinell beatmet und die Diagnose eines septischen Syndroms war ein zwingendes Einschlusskriterium seiner Untersuchung, wohingegen in dieser Studie keine Selektion hinsichtlich Diagnose und Beatmungsstatus vorgenommen wurde. In Übereinstimmung zu den hier untersuchten Patienten, stellte auch Gramm einen signifikanten Anstieg des CaO_2 und einen signifikanten Rückgang der Herzfrequenz dar. DO_2 stieg bei ihm zwar deutlich, aber nicht, wie in vorliegender Studie, statistisch signifikant. Der deutlichste Unterschied zeigte sich jedoch anhand der gleichbleibenden Werte für HZV und CI nach Transfusion. Begründet werden könnten diese Unterschiede durch das Krankheitsbild der Patienten in Gramms Studie. Sie alle waren septisch und somit in einem hyperdynamisch hämodynamischen Zustand, der mitunter durch ein hohes HZV und CI gekennzeichnet ist (Silance, Simon, & Vincent, 1994).

Mit der Annahme der rückläufigen sympathischen Aktivität lässt sich ebenfalls der in dieser Studie gemessene Anstieg des SVRI erklären. Die durch die Hypoxie hervorgerufene periphere Vasodilatation (durch den erhöhten Sympathikotonus) zur verbesserten Gewebeoxygenierung, kann durch eine Transfusion ausgeglichen werden. Durch die nun folgende periphere Vasokonstriktion, steigt auch SVRI wieder. An dieser Stelle muss jedoch vermerkt werden, dass SVRI nicht direkt gemessen werden kann, sondern indirekt über die Berechnung mit folgender Formel:

$$\text{SVRI} = (\text{MAP} - \text{ZVD}) / \text{CI} \times \text{Konstante}$$

Somit ist der Anstieg des SVRI zudem als ein logisches mathematisches Ergebnis anzusehen, da MAP signifikant anstieg, ZVD gering aber dennoch signifikant anstieg und CI signifikant sank.

In vorliegender Studie konnte eine signifikante Steigerung aller Blutdruckparameter direkt nach der Transfusion gemessen werden (MAP, systolischer und diastolischer Blutdruck), während HZV und CI signifikant sank. Diese Ergebnisse lassen sich bereits mit vielen Studien aus der Mitte des 20. Jahrhunderts vergleichen:

Tabelle 10: Studienvergleich der Effekte von EK-Transfusionen auf den CI und Blutdruckparameter.

Referenz	Anzahl der Patienten	Effekt auf Herzindex (CI) (in l/min/m ²)		Effekt auf Blutdruck (in mmHg)	
		Vor Transfusion	Nach Transfusion	Vor Transfusion	Nach Transfusion
Brannon (Brannon et al., 1945)	4	7,1	3,8	Diastolisch: 50	Diastolisch: 70
Roy (Roy et al., 1963)	25	7,4	5,4	Diastolisch: 56	Diastolisch: 69
Cropp (Cropp, 1969)	7 Kinder	7,71	4,58	Diastolisch: 61	Diastolisch: 74
Duke (Duke & Abelmann, 1969)	15	4,73	3,44	MAP: 88	MAP: 103
Vorliegende Studie	34	4,82	4,53	MAP: 78	MAP: 87

Quelle: Eigene Darstellung.

Bei diesen genannten Referenzen sind jedoch zwei Dinge zu beachten. Zum einen waren die studienteilnehmenden Patienten dieser Autoren nicht intensivpflichtig, zum anderen wurde der CI mit der Methode von Fick errechnet (Fick, 1870), da die Möglichkeit zur Messung des HZV mit der Thermodilution erst ab 1970 populär wurde. In einer ähnlichen Untersuchung von Neff et al. (1971) wurde das HZV mit der Doppelindikator-Dilutionsmethode gemessen, SVRI wurde mit der identischen Formel, wie in vorliegender Studie berechnet. Auch Neff und Kollegen kamen zu den gleichen Ergebnissen, wie vorangegangene und diese Studie und stellten sie, wie folgt, graphisch dar.

Abbildung 10: a: Veränderung des diastolischen Blutdrucks durch Anheben des Hämatokrits;
b: Relation des diastolischen Blutdrucks zu Veränderungen des CI bei variierendem Hämatokrit.

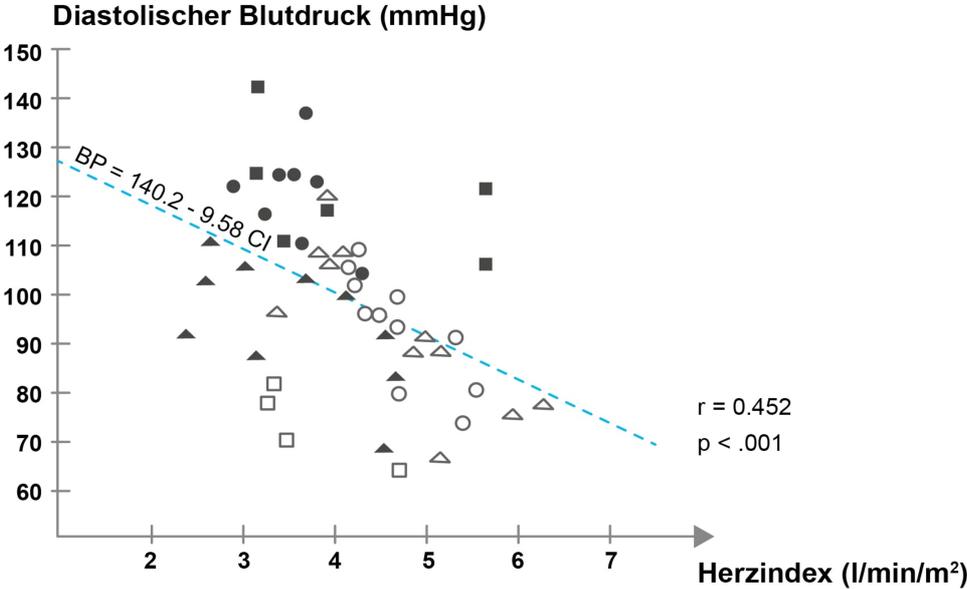
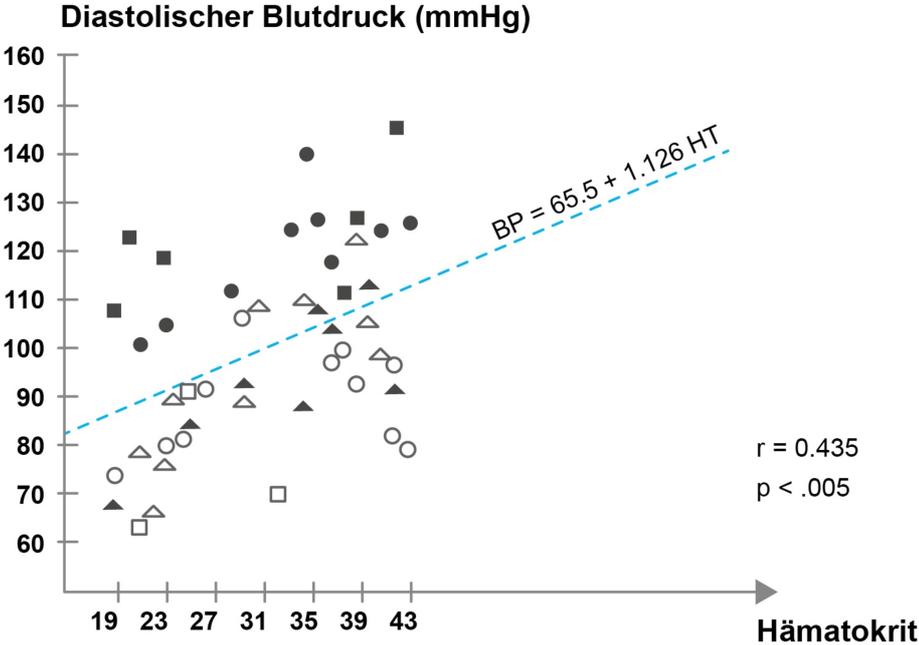
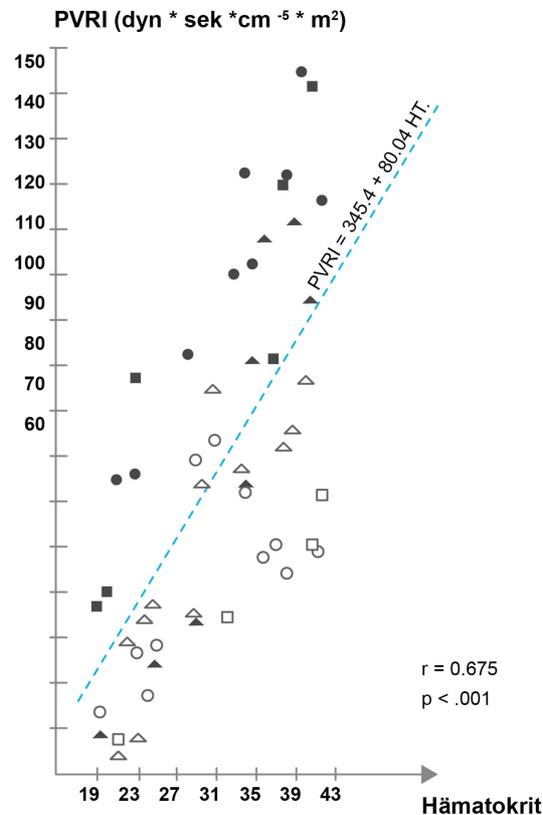


Abbildung 11: Veränderungen des peripheren vaskulären Widerstands-Index (PVRI) durch Anheben des Hämatokrits.



Quellen: Abbildungen 10 a,b und 11 eigene Darstellungen in Anlehnung an (Neff et al., 1971) S. 878, 879. Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Generell ist demnach anzunehmen, dass der Anstieg von Blutdruckparametern nach EK-Transfusionen durch den Anstieg des peripheren bzw. systemischen vaskulären Widerstandes und somit ebenfalls als Folge einer verminderten sympathoadrenalen Aktivität bedingt ist. Gleichzeitig sollte jedoch der Volumeneffekt der Transfusion auf Blutdruckparameter beachtet werden. Insbesondere die Tatsache, dass die in dieser Studie erhobenen Blutdruckwerte bereits zwei Stunden nach Transfusion wieder gesunken waren, lässt die Vermutung zu, dass es sich hierbei auch um Kurzeiteffekte, im Sinne einer Erhöhung der Blutdruckparameter nach Volumengabe handeln könnte. Es stellt sich nun die Frage inwieweit das zugeführte Volumen auch Auswirkungen auf hämodynamische Parameter haben kann.

4.5. Volumeneffekt der Erythrozytenkonzentrat - Transfusionen

Die in vorliegender Studie verwendeten EKs enthielten ein Volumen von durchschnittlich 330 ml. Schwankungen im Bereich von 280 - 380 ml sind laut Auskunft des Blutdepots des Klinikums Rechts der Isar möglich. Damit erhielt jeder Patient ein durchschnittliches Volumen von 660 ml nach der Transfusion von zwei EKs, was die Frage aufwirft, inwiefern sich dieses zugeführte Volumen auf hämodynamische Parameter auswirkt. In dieser Studie wird die Bedeutung des Volumeneffekts der EKs auf hämodynamische Parameter, insbesondere auf das HZV, aus folgenden Gründen gering geschätzt:

- Generell gilt: Das HZV nach Volumengabe steigt in folgender Reihenfolge nach Infusion von Flüssigkeit: Kolloidlösung > Vollblut > Laktat-Ringer-Lösung > EK (Shoemaker, 1987)
- Ein Volumeneffekt von EKs ist insbesondere bei hypovolämen Patienten zu verzeichnen - es resultiert in Folge eine Steigerung des HZV (Roberson & Bennett-Guerrero, 2012). Patienten dieser Studie waren isovoläm. Hypovolämie war ein Ausschlusskriterium der Studie.
- In dieser Studie *sank* das HZV signifikant nach Transfusion.
- Auch zwei Stunden nach Transfusion war HZV bzw. CI immer noch signifikant niedriger als vor der Transfusion - Blutdruckparameter zeigten allerdings keine signifikante Erhöhung mehr im Vergleich zur Ausgangsmessung. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Effekte der Transfusion nicht nur Kurzzeiteffekte (z.B. aufgrund eines möglichen Volumeneffekts) waren, sondern als zentrale Veränderungen interpretiert werden können.

Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass sich SV und GEDVI nach der Transfusion nicht signifikant änderten. Wie in der Einleitung bereits beschrieben, etablierte sich GEDV in den letzten Jahren zu einem wichtigen Parameter zur Evaluierung der kardialen Vorlast und des Volumenstatus des Patienten und stellt damit eine gute Alternative zu den störanfälligen Druckparametern ZVD und PCWP zur Einschätzung der Vorlast dar (Kumar et al., 2004; Marik, Baram, et al., 2008; Michard et al., 2003; Sakka et al., 2000). Daher wird der in dieser Studie gemessenen Erhöhung des ZVD von durchschnittlich 16 auf 17 mmHg nach der Transfusion wenig klinische Bedeutung im Sinne eines Vorlastparameters

beigemessen. Das unveränderte SV und GEDV allerdings könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich das zusätzliche Blutvolumen von der zentralen Zirkulation in Kapazitätsgefäße umverteilt und damit keinen Einfluss auf die kardiale Vorlast und das SV zeigte bzw. generell keinen oder lediglich einen geringen Volumeneffekt hervorrief.

4.6. Bedeutung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ScvO₂

In dieser Studie fiel auf, dass sich ScvO₂ durch die Transfusion der EKs nicht veränderte. Diese Erkenntnis wirft nun zwei Fragen auf:

1. Welche Bedeutung hat ScvO₂ und ist sie als Surrogatmarker des systemischen Oxygenierungsstatus' geeignet?
2. Warum verändert sich ScvO₂ nicht, obwohl DO₂ nach der Transfusion signifikant anstieg?

Zu Frage 1: Seit langer Zeit existieren Debatten über jene Frage und inwiefern eine zielorientierte Therapie anhand dieses Parameters im klinischem Alltag zu rechtfertigen ist. Grund für diese Debatte ist, dass die Messung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung SvO₂ die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters erfordert, welche sehr invasiv und entsprechend risikoreich, sowie im Vergleich recht kostenintensiv ist. Es gilt demzufolge den Nutzen des SvO₂ gegenüber der Invasivität der Anlage eines PAK abzuwägen.

ScvO₂ misst den Sauerstoffgehalt in der oberen Hohlvene, sprich aus dem Zusammenfluss des venösen Blutes aus Kopf, Hals und oberen Extremitäten. SvO₂ (aus der unteren Hohlvene) spiegelt hingegen die Verhältnisse des gesamten Körpers inklusive der Nieren und des Splanchnikusgebietes wieder. Somit ist nachvollziehbar, dass die Sauerstoffsättigungen in den beiden Hohlvenen nicht identisch sind und bei einem gesunden Individuum die gemischtvenöse Sättigung physiologisch höher ist, als die zentralvenöse (Bloos & Reinhart, 2004).

Viele tierexperimentelle, als auch Studien am Menschen belegen, dass ScvO₂ mit den Werten des SvO₂ sehr gut korreliert und ScvO₂ sich aus diesem Grunde als ein geeigneter Parameter erwiesen hat den systemischen Oxygenierungsstatus abzuschätzen (Ladakis et al., 2001; Reinhart et al., 2004; Reinhart et al., 1989).

Bei kritisch kranken Patienten mit hämodynamisch wirksamen Erkrankungen, wie Schock, Sepsis oder Herzversagen ist jedoch eine Umkehr der Verhältnisse von ScvO₂ und SvO₂ (ScvO₂ > SvO₂) zu verzeichnen (Lee et al., 1972; Reinhart et al., 2004). Die EO₂ im Splanchnikusgebiet nimmt zu Gunsten einer verbesserten hämodynamischen Versorgung des Gehirns und des Herzens zu und somit sinkt SvO₂, während ScvO₂ dies zu jenem Zeitpunkt aufgrund der verbesserten Hämodynamik nicht adäquat reflektiert und somit der Zeitpunkt eine notwendige Therapie einzuleiten zu verpassen drohen würde (Bloos et al., 2004; Lee et al., 1972). Man könnte demnach annehmen, dass ScvO₂ in diesen Fällen kein Surrogatmarker des Oxygenierungsstatus darstellt.

Dieser Vermutung gegenüber steht eine Studie von Rivers et al. (2001). Er zeigte in einer monozentrischen, prospektiven, randomisierten Studie mit Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock, dass eine „early goal directed therapie“ (EGDT) für mindestens sechs Stunden nach Klinikeinlieferung die Mortalität jener Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standardtherapie signifikant senkt. Die EGDT beinhaltet neben der Aufrechterhaltung des ZVD, des MAP und einer Diurese von 0,5ml/kg/h, zusätzlich das Ziel einen ScvO₂ von > 70% aufrecht zu erhalten. Bei einem Abfall unter die 70%-Marke wurde entsprechend gehandelt. Patienten in der EGDT-Gruppe erhielten signifikant mehr Volumentherapie, EK-Transfusionen und vasoaktive Substanzen. Rivers zeigte in dieser Studie, dass die Letalität jener Patienten um 15% gesenkt werden konnte. Neuere Studien weichen jedoch von Rivers' Ergebnissen ab. An dieser Stelle von Bedeutung sind die ARISE- und ProCESS-Studien. Hierbei konnten kein signifikanter Unterschied, sprich keine signifikante Reduktion der Mortalitätsraten, zwischen Standard- und EGDT-Gruppe festgestellt werden (Peake et al., 2014; Yealy et al., 2014). Die kritische Auseinandersetzung mit der ARISE- und ProCESS-Studie zeigen, dass es bezüglich des erweiterten hämodynamischen Managements weiteren Forschungsbedarf auf diesem Gebiet gibt (Saugel, Reuter, et al., 2015; Saugel, Trepte, et al., 2015).

Zu Frage 2: Die Antwort auf diese Frage hätte womöglich die Kenntnis der EO₂ und der gemischt-venösen Sauerstoffkonzentration ScvO₂ liefern können. Für beide Parameter bedarf es jedoch der Anlage eines Pulmonalarterienkatheters. Wichtige Hinweise zu dieser Frage könnte jedoch abermals die Studie von Gramm et al. (1996) liefern. Durch die Verwendung des PAK war es ihm möglich SvO₂ zu messen,

daraus EO_2 und VO_2 zu berechnen und anschließend die Werte vor und nach der Transfusion miteinander zu vergleichen.

Er fand heraus, dass EO_2 nach Transfusion signifikant sank und SvO_2 signifikant anstieg. Dies lässt den Schluss zu, dass durch die Transfusion das zuvor erhöhte EO_2 im Splanchnikusgebiet und den Nieren ausgeglichen werden konnte und die sich daraus resultierende erniedrigte Extraktionsrate in einem Anstieg von SvO_2 offenbarte (Gramm et al., 1996). Nach Übertragung jener Erkenntnisse und der Annahme, dass auch bei den Patienten dieser Studie eine Reduktion der EO_2 und eine Erhöhung der SvO_2 im Nieren- und Splanchnikusgebiet erreicht werden konnte, ist es nachvollziehbar, dass sich die $ScvO_2$ nicht zwangsläufig ebenso erhöht. Grund hierfür ist, dass die obere Hohlvene das Blut von Herz und Gehirn drainiert, die in hämodynamisch instabilen Zuständen von einer besseren hämodynamischen Situation profitieren (Bloos et al., 2004) und folglich eine Erhöhung der EO_2 über einen längeren Zeitraum nicht notwendig ist. EO_2 im Bereich der oberen Hohlvene ist also nicht unmittelbar dann erhöht bzw. $ScvO_2$ erniedrigt, wenn dies in der unteren, der Vena cava inferior, der Fall ist. Daraus resultiert folglich ein konstanterer Wert des $ScvO_2$ - sowohl bei Hypoxie, als auch nach Ausgleich der Hypoxie durch eine Transfusion. Es sollte allerdings auch an dieser Stelle angemerkt werden, dass Gramms Patienten ausschließlich septische Erkrankungen aufwiesen und sich somit vom Patientenkollektiv dieser Untersuchung hinsichtlich hämodynamischer Situation und des Sauerstoffmetabolismus unterschieden. Daher ist es an dieser Stelle nicht möglich eine definitive Aussage darüber zu treffen, weshalb sich $ScvO_2$ nach Transfusion nicht änderte.

4.7. Transfusion-Related-Acute-Lung-Injury (TRALI)

Nach einer Untersuchung von Popovsky und Moore (1985) führt eine von 5000 EK-Transfusionen zu einer TRALI. Aufgrund von uneinheitlichen und zum Teil eher restriktiven Definitionen der TRALI variieren Inzidenz und Mortalitätsraten in der Literatur sehr stark und führten in der Vergangenheit eher zu einer unterschätzten Anzahl an TRALI Fällen (Looney et al., 2004). Als ein Beispiel der restriktiven Definition sei der ARDS - Risikofaktor „Massentransfusionen“ genannt. Popovsky und Kollegen werteten zu ihrer Zeit eine nach Massentransfusion (Transfusion von > 10 EKs) auftretende ALI nicht als TRALI, sondern als ALI nach einem Risikofaktor.

Die seit 2003 veröffentlichte Definition der FDA (U.S. Food and Drug Administration) bezeichnet die TRALI als einen akuten Lungenschaden, der innerhalb von sechs Stunden nach Transfusion von einem oder mehreren Blutprodukten auftritt. In dieser Definition sind folglich auch Massentransfusionen eingeschlossen (Toy et al., 2012). Auch das klinische Resultat nach einer TRALI wird kontrovers geschildert. Obwohl einige Autoren TRALI als Transfusionsreaktion mit sehr guter Prognose beschreiben (Goldman et al., 2005), berichten eine Vielzahl von Studien, dass TRALI mit einer deutlich erhöhten Rate an Morbidität und Mortalität einhergeht (Vlaar et al., 2010) und sogar eine der führenden Todesursachen im Rahmen von Bluttransfusionen ist (Looney et al., 2004; Toy et al., 2012; Toy et al., 2005). Aufgrund der Relevanz dieses Themas widmete sich diese Studie der Frage, inwiefern sich die Transfusion von EKs auf hämodynamische Parameter, welche das permeabilitätsbedingte pulmonale Lungenödem reflektieren, auswirkt.

Die durch die transpulmonale Thermodilution gemessenen Parameter EVLW und PVPI haben sich als geeignete Parameter in der Diagnostik und Therapie des Lungenödems, insbesondere auch des ARDS und damit des TRALI evaluiert (Mitchell et al. 1992, Monnet et al. 2007, Sakka et al. 2002, Katzenelson et al. 2004). So konnten zum Beispiel Tagami et al. (2010) in einer humanen Autopsie-Studie nachweisen, dass das Gewicht der Lungen post mortem positiv mit erhöhten Werten von EVLW kurz vor dem Eintritt des Exitus korreliert. Zudem stellten sie fest, dass Patienten mit der gesicherten Diagnose ARDS signifikant höhere EVLW-Werte aufwiesen, als Patienten mit anderen, nicht pulmonalen Erkrankungen. Als hämodynamisches Monitoring nutzte er ebenso die PiCCO-Methode. Kuzkov et al. (2006) fand heraus, dass die Messung des EVLW als Indikator für den Schweregrad und die Prognose einer Sepsis induzierten ALI ist. Mitchell et al. (1992) konnte den Vorteil des Flüssigkeitsmanagements bei schwerkranken Patienten mittels EVLW deutlich aufzeigen. Eine EVLW-orientierte Volumentherapie ging mit einer signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer bei Patienten mit ARDS, sowie mit einer verkürzten Liegedauer auf Intensivstationen einher.

Es bleibt jedoch anzumerken, dass in einer Reihe von Studien gezeigt werden konnte, dass Patienten mit klinisch nachgewiesenem ARDS auch ein normales EVLW aufweisen können (Groeneveld & Verheij, 2006; Kuzkov et al., 2006; Martin et al., 2005) - in Kuzkovs Studie lag der Anteil derer bei 26% (Kuzkov et al., 2006).

In dieser Studie konnte bezüglich der Auswirkungen von EK-Transfusionen auf PVPI und EVLWI in Bezug auf die Frage einer möglich auftretenden TRALI, keine signifikanten Veränderungen innerhalb des Messzeitraumes festgestellt werden. Grundsätzlich könnte dieses Ergebnis durch den Pathomechanismus der TRALI erklärbar sein.

Wie in der Einleitung beschrieben, basieren die Kenntnisse des Pathomechanismus zur Entstehung der TRALI auf der „two-hit-Hypothese“. Durch passive Transfusion von Antikörpern oder biologisch aktiven Substanzen (z.B. aktive Lipide) werden Zellwandstrukturen der pulmonalen Gefäße angegriffen und es resultiert, wie auch bei einem ARDS anderer Genese, ein permeabilitätsbedingtes pulmonales Ödem (Bernard et al., 1994; Looney et al., 2004). Auf dieser Grundlage ist nun anzunehmen, dass Blutprodukte mit einer geringeren Menge an Plasma und Leukozyten mit einer geringeren Inzidenz von TRALI einhergehen sollten. In der Tat zeigen viele Studien, dass Transfusionen von gefrorenem Plasma und Thrombozytenkonzentraten ein wesentlich höheres Risiko für TRALI beinhalten, als Transfusionen von EKs (Rana et al., 2006; Vlaar et al., 2010; Wallis et al., 2003). Nach Einführung der Leukozytendepletion zeigte sich nicht nur eine deutliche Reduktion von transfusionsassoziierten Nebenwirkungen, wie die Übertragung pathogener Keime oder febrilen Transfusionsreaktionen. Yazer et al. (2004) verzeichneten zudem eine signifikante Reduktion der TRALI-Fälle bei leukozytendepletierten EKs im Vergleich zu nicht-depletierten EK-Konserven. Zurückzuführen ist dies auf eine durch die Depletion bedingte Reduktion der biologisch aktiven Substanzen, welche als Risikofaktor für TRALI gelten (Looney et al., 2004). Auch in dieser Studie wurden ausschließlich leukozytendepletierte EKs verwendet.

An dieser Stelle sollte jedoch die Definition der TRALI nochmals betrachtet werden (siehe Kapitel 1.2.2).

Anhand dieser Kriterien ist ersichtlich, dass die in vorliegender Arbeit angewandte Messmethodik und der Umfang der gemessenen Parameter, nicht ausreichend sind, eine TRALI auszuschließen. Es wurden die hämodynamischen Parameter EVLW und PVPI betrachtet und dies auch nur bis zu zwei Stunden nach der Transfusion. Definitionsgemäß ist die Entwicklung einer TRALI bis zu sechs Stunden nach Transfusion möglich. Eine Hypoxämie, die im Hinblick auf die ARDS-Kriterien durch

das Verhältnis von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP oder CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ diagnostiziert werden kann, wurde in dieser Studie ebenfalls nicht untersucht. Darüber hinaus war die hiesige Patientenpopulation sehr gering und die strikte Transfusion von nur zwei Einheiten EKs pro Patient lässt keine rigorosen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Auswirkungen von EK-Transfusionen auf den transfusionsassoziierte Lungenschaden zu.

4.8. Erhebung hämodynamischer Parameter mittels transpulmonaler Thermodilution

An dieser Stelle wird die Erhebung der hämodynamischen Parameter mit der Technologie der TPTD nochmals kritisch betrachtet, sowie einige Vor- und Nachteile erörtert.

Die TPTD ist eine relativ risikoarme Methode zur Erhebung erweiterter hämodynamischer Parameter. Mittels TPTD ist eine adäquate Beurteilung der kardialen Funktion, der kardialen Vorlast und des pulmonalen Flüssigkeitsstatus möglich (Saugel et al., 2011). Das dahinter stehende Prinzip basiert auf der Vereinigung zweier Technologien - der Pulskonturanalyse und der transpulmonalen Thermodilution. Die durch die transpulmonale Thermodilution ermöglichte Erhebung von HZV und weiteren kardiopulmonalen und -vaskulären Parametern, wie GEDVI, EVLWI, PVPI, dPmax und SVRI hat sich auch im Vergleich zu älteren und anerkannten Referenzmethoden wie die Thermodilution mittels PAK, als eine sehr gute Alternative erwiesen (Adamicza et al., 1985; Gódje et al., 2002; Katzenelson et al., 2004; Marik, 2013; Michard et al., 2003).

Die Pulskonturanalyse ist insbesondere auch zur Erhebung dynamischer Parameter, wie Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PVV) von Bedeutung. Im klinischen Alltag haben sie sich als geeignete Parameter zur Beurteilung der Volumenreagibilität (engl: „volume responsiveness“) erwiesen (Felbinger et al., 2005; Marik et al., 2009), und weisen diesbezüglich eine wesentliche höhere Sensitivität und Spezifität als der ZVD auf (Berkenstadt et al., 2001). Darüber hinaus ist durch die Pulskonturanalyse eine Echtzeitanalyse hämodynamischer Parameter möglich. An dieser Stelle sei jedoch erwähnt, dass die regelmäßige Rekalibrierung mit der Durchführung einer Thermodilution notwendig ist. Hamzaoui et al. (2008) empfehlen

die Rekalibrierung stündlich - spätestens aber nach sechs Stunden durchzuführen, um adäquate Parameter der Pulskonturanalyse zu erhalten. Eine bedeutende Einschränkung der Pulskonturanalyse ist dessen limitierte Anwendbarkeit bei Patienten, die nicht sediert bzw. kontrolliert beatmet werden, oder Patienten mit Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern (Oren-Grinberg, 2010). Goodman, Shirov, und Weissman (2007) konnten in ihrer Studie die extrem hohe Inzidenz an neu aufgetretenen supraventrikulären Arrhythmien bei intensivpflichtigen Patienten darlegen, was die Limitation der Anwendbarkeit von dynamischen Parametern auf Intensivstationen unterstreicht.

Obwohl die TPTD im Vergleich zu einem Pulmonalarterienkatheter weitaus weniger invasiv ist, erfordert es trotzdem die Anlage eines ZVK, sowie eines arteriellen Katheters in die abdominale Aorta über die Femoralarterien. Dies birgt Risiken, wie die Verletzung der Gefäßwände, Blutungen, Pneumothorax oder iatrogen bedingte Infektionen. Weiterhin sei auf einige Studien hingewiesen, die zu einer kritischen Betrachtungsweise auf die vom Hersteller vorgegebenen Referenzwerte raten, sowie auf den Einfluss biometrischer Messdaten, wie Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht bei der Indizierung der hämodynamischen Parameter hinweisen (Huber et al., 2013; S. Wolf et al., 2009; Stefan Wolf et al., 2013).

4.9. Limitationen der Studie

Limitationen dieser Studie ergaben sich im Besonderen aus der niedrigen Anzahl der eingeschlossenen Patienten und der Tatsache, dass die Patientenpopulation aus einer einzigen und rein internistischen Intensivstation erschlossen wurde. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass 38% des Gesamtkollektivs vasoaktive Substanzen erhielten, welche das HZV beeinflussen und zu abweichenden Messergebnissen führen könnten.

Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zwei Einheiten EKs, der Messzeitraum beschränkte sich auf zwei Stunden nach Transfusion. Hinsichtlich hämodynamischer Parameter, die den pulmonalen Flüssigkeitsstatus und die pulmonale Permeabilität reflektieren (EVLW, PVPI) konnten keine Veränderungen nach Transfusion festgestellt werden. Um eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich des Auftretens eines transfusionsassoziierten akuten Lungenschadens ziehen zu können, bedarf es neben einer weitaus größeren Patientenpopulation, eine

variierende Anzahl an transfundierten EKs, sowie die Messung der Parameter über einen Zeitraum von sechs Stunden nach Transfusion. Darüber hinaus sollten im genannten Zeitraum auf klinische Anzeichen eines ARDS und auf ARDS-definierende Veränderungen der Oxygenierungsverhältnisse, wie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oder Veränderungen des PEEP, geachtet werden.

Im Hinblick auf die Beurteilung des 'Oxygenierungsstatus' und des 'Sauerstoffmetabolismus' nach Transfusion von EKs stellt das Fehlen der SvO_2 , sowie der EO_2 und VO_2 eine weitere Limitation dieser Studie dar. Durch die Erhebung der hämodynamischen Parameter mittels TPTD anstatt mittels PAK war eine Bestimmung dieser Parameter nicht möglich

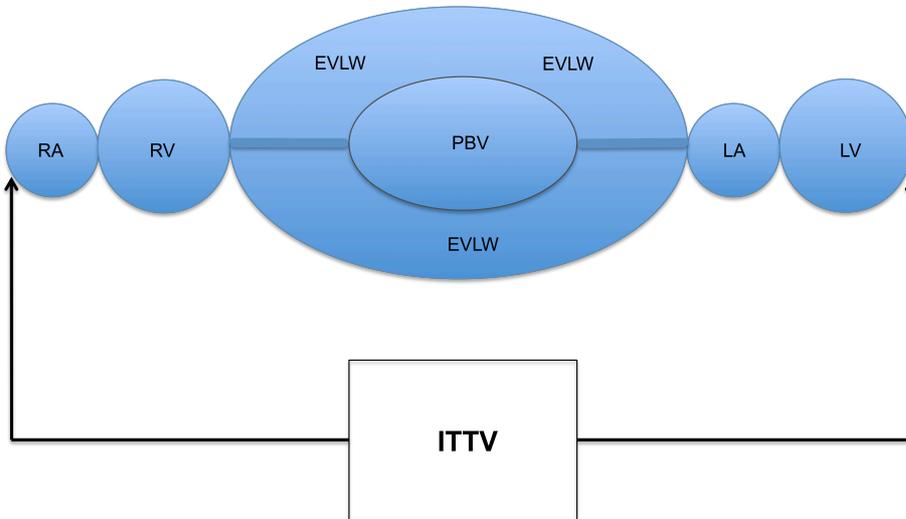
5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Forschungsarbeit wurden die Auswirkungen von EK-Transfusionen auf erweiterte hämodynamische Parameter bei 34 Patienten einer internistischen Intensivstation untersucht. Wir verwendeten hierfür die Methode der transpulmonalen Thermodilution vor, direkt nach und zwei Stunden nach der Transfusion. Es konnte gezeigt werden, dass die Transfusion von zwei Einheiten EKs bei schwerkranken Patienten in einem statistisch signifikanten Abfall des HZV und des CI resultiert. Dies ist auf den ebenfalls signifikanten Abfall der Herzfrequenz bei gleichbleibendem SV zurückzuführen. Zusätzlich resultiert die Transfusion in einem signifikanten Anstieg von MAP und SVRI. Es ist anzunehmen, dass diese Ergebnisse auf den Rückgang der sympathoadrenalen Aktivität zurückzuführen sind und damit als zentrale Langzeiteffekte der Transfusion gewertet werden können. Unterstützt wird diese Hypothese durch den signifikanten Anstieg der Oxygenierungsparameter CaO_2 und DO_2 . Es könnte also aufgrund der verbesserten Oxygenierungsverhältnisse eine „Down-Regulation“ des sympathischen Nervensystems stattgefunden haben, was insgesamt einen durchaus positiven Effekt der Transfusion auf das Herz-Kreislauf-System nach sich ziehen würde. In Bezug auf die Parameter, welche die kardiale Vorlast (GEDVI), pulmonale Überwässerung (EVLWI) und pulmonale Permeabilität (PVPI) widerspiegeln, wurden nach der Transfusion keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Die Stabilität des GEDVI könnte auf eine Umverteilung des zugeführten Blutvolumens aus zuvor zentralisierten Kreislaufverhältnissen in Kapazitätsgefäße zurückzuführen sein, was den positiven Effekt der Transfusionen unterstreichen würde. Durch die Stabilität von EVLWI und PVPI konnte zumindest bis zu einem Zeitraum von zwei Stunden nach der Transfusion ein transfusionsassoziiertes akutes Lungenschaden als sehr unwahrscheinlich erachtet werden - eine definitive Aussage zu TRALI nach der Transfusion von EKs konnte jedoch aufgrund der begrenzten Anzahl der Patienten, der zeitlichen Begrenzung auf zwei Stunden und des Fehlens weiterer TRALI - definierender Parameter nicht getroffen werden.

Anhang

Grafik 1: Verteilungsvolumen der kalten Kochsalzlösung: ITTV.

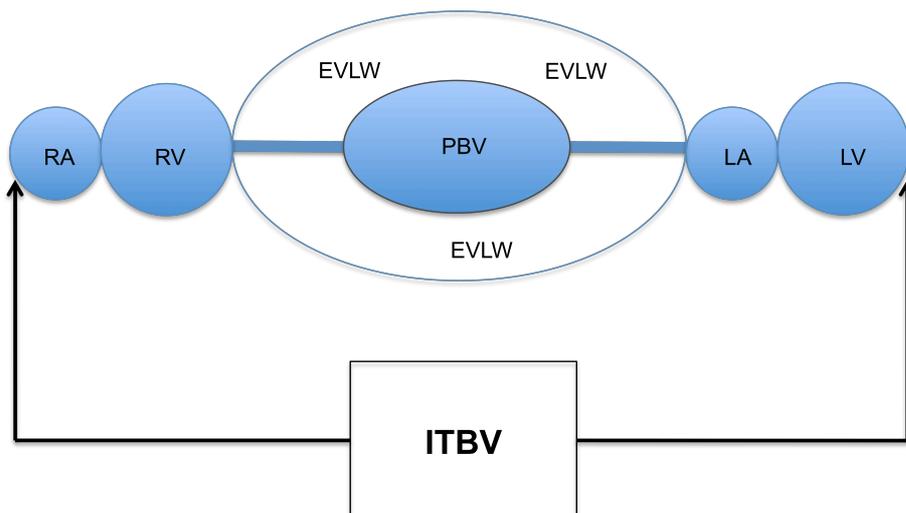
$$\text{ITTV} = \text{HZV} \times \text{MTt}_{(\text{kalte Kochsalzlösung})}$$



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Oren-Grinberg (2010).

Grafik 2: Verteilungsvolumen des Farbstoffindikators Indocyaningrün: ITBV.

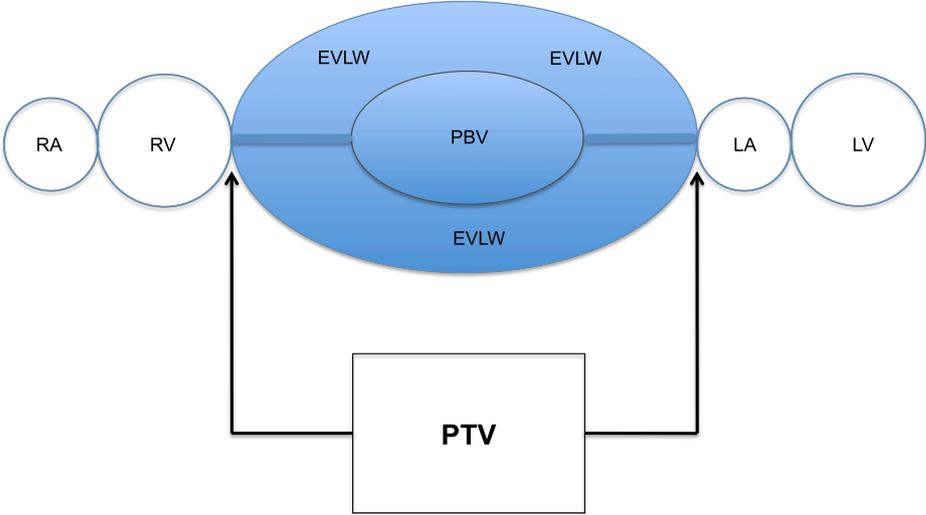
$$\text{ITBV} = \text{HZV} \times \text{MTt}_{(\text{ICG})}$$



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Oren-Grinberg (2010).

Grafik 3: Das pulmonale Thermovolumen.

$$PTV = HZV \times DSt_{(kalte\ Kochsalzlösung)}$$



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Oren-Grinberg (2010).

Literaturverzeichnis

- 1 Adamicza, A, Tarnoky, K, Nagy, A, & Nagy, S. (1985). The effect of anaesthesia on the haemodynamic and sympathoadrenal responses of the dog in experimental haemorrhagic shock. *Acta Physiologica Hungarica*, 65(3), 239.
- 2 Adams, RC, & Lundy, JS. (1942). Anesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk. *Anesthesiology*, 3(5), 603-607.
- 3 Bassuni, Wafaa Y, Blajchman, Morris A, & Al-Moshary, May A. (2008). Why implement universal leukoreduction? *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 1(2), 106.
- 4 Belda, F. J., Aguilar, G., Teboul, J. L., Pestana, D., Redondo, F. J., Malbrain, M., Luis, J. C., Ramasco, F., Umgelter, A., Wendon, J., Kirov, M., Fernandez-Mondejar, E., & Group, Pics Investigators. (2011). Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *Br J Anaesth*, 106(4), 482-486. doi: 10.1093/bja/aeq377
- 5 Bendjelid, Karim, Giraud, Raphael, Siegenthaler, Nils, & Michard, Frederic. (2010). Validation of a new transpulmonary thermodilution system to assess global end-diastolic volume and extravascular lung water. *Crit Care*, 14(6), R209.
- 6 Berkenstadt, Haim, Margalit, Nevo, Hadani, Moshe, Friedman, Zeev, Segal, Eran, Villa, Yael, & Perel, Azriel. (2001). Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 92(4), 984-989.
- 7 Bernard, Gordon R, Artigas, Antonio, Brigham, Kenneth L, Carlet, Jean, Falke, Konrad, Hudson, Leonard, Lamy, Maurice, LeGall, Jean Roger, Morris, Alan, & Spragg, Roger. (1994). Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Journal of critical care*, 9(1), 72-81.
- 8 Blajchman, M A. (2006). The clinical benefits of the leukoreduction of blood products. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 60(6), S83-S90.
- 9 Bloos, F, & Reinhart, K. (2004). The value of central venous O2 saturation for assessment of tissue oxygenation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129(48), 2601-2604.
- 10 Brannon, ES, Merrill, AJ, Warren, JV, & Stead Jr, EA. (1945). The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. *Journal of Clinical Investigation*, 24(3), 332.
- 11 Carson, Jeffrey L., Grossman, Brenda J., Kleinman, Steven, Tinmouth, Alan T., Marques, Marisa B., Fung, Mark K., Holcomb, John B., Iloah, Orijeji, Kaplan, Lewis J., Katz, Louis M., Rao, Sunil V., Roback, John D., Shander, Aryeh, Tobian, Aaron A.R., Weinstein, Robert, McLaughlin, Lisa Grace Swinton, & Djulbegovic, Benjamin. (2012). Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.*, 157(1), 49-58.
- 12 Carson, Jeffrey L., Noveck, Helaine, Berlin, Jesse A., & Gould, Steven A. (2002). Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*, 42(7), 812-818.

- 13 Corwin, Howard L, Parsonnet, Kathy C, & Gettinger, Andrew. (1995). RBC Transfusion in the ICU Is There a Reason? *CHEST Journal*, 108(3), 767-771.
- 14 Cropp, Gerd Ja. (1969). Cardiovascular function in children with severe anemia. *Circulation*, 39(6), 775-784.
- 15 Cullen, David J, Civetta, Joseph M, Briggs, Burton A, & Ferrara, Linda C. (1974). Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med*, 2(2), 57-60.
- 16 Deem, Steven, Hedges, Richard G, McKinney, Steven, Polissar, Nayak L, Alberts, Michael K, & Swenson, Erik R. (1999). Mechanisms of improvement in pulmonary gas exchange during isovolemic hemodilution. *Journal of Applied Physiology*, 87(1), 132-141.
- 17 Duke, Martin, & Abelmann, Walter H. (1969). The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*, 39(4), 503-515.
- 18 Epstein, Franklin H, & Hsia, Connie CW. (1998). Respiratory function of hemoglobin. *New England Journal of Medicine*, 338(4), 239-248.
- 19 Fein, Alan, Grossman, Ronald F, Jones, J Gareth, Overland, Eric, Pitts, Lawrence, Murray, John F, & Staub, Norman C. (1979). The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *The American journal of medicine*, 67(1), 32-38.
- 20 Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzschig, H. K., Bayerlein, J., & Goetz, A. E. (2005). Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *J Clin Anesth*, 17(4), 241-248. doi: 10.1016/j.jclinane.2004.06.013
- 21 Fernandez-Mondejar, Enrique, Rivera-Fernández, Ricardo, García-Delgado, Manuel, Touma, Angel, Machado, Juan, & Chavero, Jesús. (2005). Small increases in extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 59(6), 1420-1424.
- 22 Fick, A. (1870). Ueber die Messung des Blutquantums in der Herzenventrikeln. Sitzung der. *Phys Med Gesell zu Wurzburg*, 2, 36.
- 23 Gödje, Oliver, Höke, Kerstin, Goetz, Alwin E, Felbinger, Thomas W, Reuter, Daniel A, Reichart, Bruno, Friedl, Reinhard, Hannekum, Andreas, & Pfeiffer, Ulrich J. (2002). Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med*, 30(1), 52-58.
- 24 Goldman, Mindy, Webert, Kathryn E, Arnold, Donald M, Freedman, John, Hannon, Judith, & Blajchman, Morris A. (2005). Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfusion medicine reviews*, 19(1), 2-31.
- 25 Goodman, Sergei, Shirov, Taras, & Weissman, Charles. (2007). Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesthesia & Analgesia*, 104(4), 880-886.
- 26 Gramm, James, Smith, Susan, Gamelli, Richard L, & Dries, David J. (1996). Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients. *Shock*, 5(3), 190-193.
- 27 Groeger, Jeffrey S, GUNTUPALLI, KALPALATHA K, STROSBERG, MARTIN, HALPERN, NEIL, RAPHAELY, RUSSELL C, CERRA, FRANK, & KAYE, WILLIAM. (1993). Descriptive analysis of critical care units in the United States: patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med*, 21(2), 279-291.

- 28 Groeneveld, AB Johan, & Verheij, Joanne. (2006). Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Intensive Care Med*, 32(9), 1315-1321.
- 29 Hajjar, Ludhmila A, Vincent, Jean-Louis, Galas, Filomena RBG, Nakamura, Rosana E, Silva, Carolina MP, Santos, Marilia H, Fukushima, Julia, Kalil Filho, Roberto, Sierra, Denise B, & Lopes, Neuza H. (2010). Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*, 304(14), 1559-1567.
- 30 Hamilton, Wv F, Moore, John Walker, Kinsman, JM, & Spurling, RG. (1932). Studies on the circulation IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 99(3), 534-551.
- 31 Hamzaoui, O., Monnet, X., Richard, C., Osman, D., Chemla, D., & Teboul, J. L. (2008). Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med*, 36(2), 434-440. doi: 10.1097/01.CCM.OB013E318161FEC4
- 32 Hatcher, JD, Chiu, LK, & Jennings, DB. (1978). Anemia as a stimulus to aortic and carotid chemoreceptors in the cat. *Journal of Applied Physiology*, 44(5), 696-702.
- 33 Health, US Department of, & Services, Human. (2011). The 2009 national blood collection and utilization survey report. *Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health*.
- 34 Hébert, Paul C, Wells, George, Blajchman, Morris A, Marshall, John, Martin, Claudio, Pagliarello, Giuseppe, Tweeddale, Martin, Schweitzer, Irwin, & Yetisir, Elizabeth. (1999). A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 409-417.
- 35 Hébert, Paul C, Wells, George, Martin, Claudio, Tweeddale, Martin, Marshall, John, Blajchman, Morris, Pagliarello, Giuseppe, Sandham, Dean, Schweitzer, Irwin, Boisvert, Denis, & Calder, Lisa. (1999). Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Critical Care*, 3(2), 57-63.
- 36 Hébert, Paul C, Wells, George, Tweeddale, Martin, Martin, Claudio, Marshall, John, Pham, BA, Blajchman, Morris, Schweitzer, Irwin, & Pagliarello, Giuseppe. (1997). Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(5), 1618-1623.
- 37 Herold, Gerd. (2014). Innere Medizin (pp. 322-323): Gerd Herold.
- 38 Huber, W., Mair, S., Gotz, S. Q., Tschirdewahn, J., Siegel, J., Schmid, R. M., & Saugel, B. (2013). Extravascular lung water and its association with weight, height, age, and gender: a study in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*, 39(1), 146-150. doi: 10.1007/s00134-012-2745-3
- 39 Joachim Rassow, Karin Hauser, Roland Netzker, Rainer Deutzmann. (2008). Biochemie des Blutes *Biochemie* (2 ed., pp. 658): Georg Thieme Verlag KG, Duale Reihe, MLP.
- 40 JuniorI, João Manoel da Silva, Rezendell, Ederlon, Amendolalll, Cristina Prada, Tomitall, Rafael, TorresII, Daniele, Ferrarill, Maria Tereza, Toledoll, Diogo Oliveira, Oliveirall, Amanda Maria Ribas Rosa, & Marques, Juliana Andreia. (2012). Red blood cell transfusions worsen the outcomes even in

- critically ill patients undergoing a restrictive transfusion strategy. *Sao Paulo Medical Journal*, 130(2), 77-83.
- 41 Katzenelson, Rita, Perel, Azriel, Berkenstadt, Haiim, Preisman, Sergei, Kogan, Samuel, Sternik, Leonid, & Segal, Eran. (2004). Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med*, 32(7), 1550-1554.
- 42 Kinsman, J Murray, Moore, J We, & Hamilton, WF. (1929). Studies on the circulation I. Injection method: physical and mathematical considerations. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 89(2), 322-330.
- 43 Klein, Harvey G., Spahn, Donat R., & Carson, Jeffrey L. (2007). Red blood cell transfusion in clinical practice. *The Lancet*, 370(9585), 415-426. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61197-0
- 44 Kleinman, Steven, Caulfield, Tim, Chan, Penny, Davenport, Robertson, McFarland, Janice, McPhedran, Susan, Meade, Maureen, Morrison, Douglas, Pinsent, Thomas, & Robillard, Pierre. (2004). Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*, 44(12), 1774-1789.
- 45 Kopko, Patricia M, Paglieroni, Teresa G, Popovsky, Mark A, Muto, Kathryn N, MacKenzie, Malcolm R, & Holland, Paul V. (2003). TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*, 43(2), 177-184.
- 46 Kuhlen, R. (2008). Akutes Lungenversagen *Die Intensivmedizin* (pp. 475-480): Springer.
- 47 Kumar, A, Anel, R, Bunnell, E, Habet, K, Zanotti, S, Marshall, S, Neumann, A, Ali, A, Cheang, M, & Kavinsky, C. (2004). Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 32(3), 691.
- 48 Kuzkov, Vsevolod V, Kirov, Mikhail Y, Sovershaev, Mikhail A, Kuklin, Vladimir N, Suborov, Evgeny V, Waerhaug, Kristine, & Bjertnaes, Lars J. (2006). Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*, 34(6), 1647-1653.
- 49 Lacroix, Jacques, Hébert, Paul C, Hutchison, James S, Hume, Heather A, Tucci, Marisa, Ducruet, Thierry, Gauvin, France, Collet, Jean-Paul, Toledano, Baruch J, & Robillard, Pierre. (2007). Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *New England Journal of Medicine*, 356(16), 1609-1619.
- 50 Ladakis, Charalambos, Myriantefs, Pavlos, Karabinis, Andreas, Karatzas, Gabriel, Dosios, Theodosios, Fildissis, George, Gogas, John, & Baltopoulos, George. (2001). Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration*, 68(3), 279-285.
- 51 Lee, Joseph, Wright, Fred, Barber, Richard, & Stanley, Lauren. (1972). Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology*, 36(5), 472-478.
- 52 Lelubre, C., & Vincent, J. L. (2011). Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care*, 1, 43. doi: 10.1186/2110-5820-1-43
- 53 Looney, M. R., Gropper, M. A., & Matthay, M. A. (2004). Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*, 126(1), 249-258. doi: 10.1378/chest.126.1.249

- 54 Marik, P.E. (2013). Noninvasive cardiac output monitors: a state-of the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27(1), 121-134. doi: 10.1053/j.jvca.2012.03.022
- 55 Marik, P.E., Baram, M., & Vahid, B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *CHEST Journal*, 134(1), 172-178.
- 56 Marik, P.E., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature*. *Crit Care Med*, 37(9), 2642-2647.
- 57 Marik, P.E., & Corwin, H.L. (2008). Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature*. *Crit Care Med*, 36(9), 2667-2674.
- 58 Martin, Greg S, Eaton, Stephanie, Mealer, Meredith, & Moss, Marc. (2005). Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Critical Care*, 9(2), R74.
- 59 McLellan, S. A., McClelland, D. B. L., & Walsh, T. S. (2003). Anaemia and red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Blood Reviews*, 17(4), 195-208. doi: 10.1016/s0268-960x(03)00018-3
- 60 Means, RT Jr, & Krantz, SB. (1992). Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease [see comments]. *Blood*, 80(7), 1639-1647.
- 61 Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C., & Teboul, J. L. (2003). Global End-Diastolic Volume as an Indicator of Cardiac Preload in Patients With Septic Shock. *Chest*, 124(5), 1900-1908.
- 62 Mitchell, John P, Schuller, Dan, Calandrino, Frank S, & Schuster, Daniel P. (1992). Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 145(5), 990-998.
- 63 Monnet, Xavier, Anguel, Nadia, Osman, David, Hamzaoui, Olfa, Richard, Christian, & Teboul, Jean-Louis. (2007). Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med*, 33(3), 448-453.
- 64 Murray, J.F., & Rapaport, E. (1972). Coronary blood flow and myocardial metabolism in acute experimental anaemia. *Cardiovascular research*, 6(4), 360-367.
- 65 Neff, Martin S, KIm, Kwan E, Persoff, Michael, Onesti, Gaddo, & Swartz, Charles. (1971). Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation*, 43(6), 876-883.
- 66 Newman, Elliot V, Merrell, Margaret, Genecin, Abraham, Monge, Carlos, Milnor, William R, & Mckeever, William P. (1951). The Dye Dilution Method for Describing the Central Circulation An Analysis of Factors Shaping the Time-Concentration Curves. *Circulation*, 4(5), 735-746.
- 67 Oren-Grinberg, Achikam. (2010). The piCCO monitor. *International anesthesiology clinics*, 48(1), 57-85.
- 68 Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P. A., Cooper, D. J., Higgins, A. M., Holdgate, A., Howe, B. D., Webb, S. A., & Williams, P. (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 371(16), 1496-1506. doi: 10.1056/NEJMoa1404380

- 69 Popovsky, MA, & Moore, SB. (1985). Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 25(6), 573-577.
- 70 Ragoonanan, TE, Beattie, WS, Mazer, CD, Tsui, AK, Leong-Poi, H, Wilson, DF, Tait, G, Yu, J, Liu, E, & Noronha, M. (2009). Metoprolol reduces cerebral tissue oxygen tension after acute hemodilution in rats. *Anesthesiology*, 111(5), 988-1000.
- 71 Rana, Rimki, Fernández-Pérez, Evans R, Khan, S Anjum, Rana, Sameer, Winters, Jeffrey L, Lesnick, Timothy G, Moore, S Breannan, & Gajic, Ognjen. (2006). Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 46(9), 1478-1483.
- 72 Reinhart, K., Kuhn, HJ., Hartog, C., & Bredle, DL. (2004). Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*, 30(8), 1572-1578.
- 73 Reinhart, K., Rudolph, T., Bredle, DL., Hannemann, L., & Cain, SM. (1989). Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *CHEST Journal*, 95(6), 1216-1221.
- 74 Renz-Polster, Herbert, & Krautzig, Steffen. (4. Auflage 2008). *Basislehrbuch Innere Medizin* (pp. 281-302). München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag.
- 75 Rivers, Emanuel, Nguyen, Bryant, Havstad, Suzanne, Ressler, Julie, Muzzin, Alexandria, Knoblich, Bernhard, Peterson, Edward, & Tomlanovich, Michael. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368-1377.
- 76 Roberson, Russell S, & Bennett-Guerrero, Elliott. (2012). Impact of red blood cell transfusion on global and regional measures of oxygenation. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 79(1), 66-74.
- 77 Rodriguez, Robert M, Corwin, Howard L, Gettinger, Andrew, Corwin, Michael J, Gubler, Dean, & Pearl, Ronald G. (2001). Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the Anemia of critical illness. *Journal of critical care*, 16(1), 36-41.
- 78 Roy, SuJoY B, BHATIA, MADAN L, MATHUR, VIRENDER S, & VIRMANI, SHYAMA. (1963). Hemodynamic effects of chronic severe anemia. *Circulation*, 28(3), 346-356.
- 79 Sabatine, Marc S, Morrow, David A, Giugliano, Robert P, Burton, Paul BJ, Murphy, Sabina A, McCabe, Carolyn H, Gibson, C Michael, & Braunwald, Eugene. (2005). Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*, 111(16), 2042-2049.
- 80 Sakka, Samir G., Klein, Magdalena, Reinhart, Konrad, & Meier-Hellmann, Andreas. (2002). Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *CHEST Journal*, 122(6), 2080-2086.
- 81 Sakka, Samir G., Rühl, CC., Pfeiffer, UJ., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 26(2), 180-187.
- 82 Saugel, B., Reuter, D. A., Pepper, D.J., & Priebe, H.J. (2015). Goal Directed Resuscitation in Septic Shock. *The new england journal of medicine*, 372;2, 189-191. doi: 10.1056/NEJMc1413884

- 83 Saugel, B., Ringmaier, S., Holzapfel, K., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R., & Huber, W. (2011). Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: A prospective trial. *Journal of critical care*, 26(4), 402-410.
- 84 Saugel, B., Trepte, C. J., Heckel, K., Wagner, J. Y., & Reuter, D. A. (2015). Hemodynamic Management of Septic Shock: Is it Time for 'Individual Goal-Directed Hemodynamic Therapy' and for Specifically Targeting the Microcirculation? *Shock*. doi: 10.1097/SHK.0000000000000345
- 85 Schulte am Esch, Jochen , Bause, Hanswerner , Kochs, Eberhard , Scholz, Jens, Standl, Thomas , & Werner, Christian (2011). *Intensivmedizin Anästhesie* (4 ed., pp. 408-417): Thieme, Duale Reihe.
- 86 Shander, A., Javidroozi, M., Ozawa, S., & Hare, G. M. (2011). What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*, 107 Suppl 1, i41-59. doi: 10.1093/bja/aer350
- 87 Shoemaker, WC. (1987). Relation of oxygen transport patterns to the pathophysiology and therapy of shock states. *Intensive Care Med*, 13(4), 230-243.
- 88 Silance, Paul-Gael, Simon, Christian, & Vincent, Jean-Louis. (1994). The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *CHEST Journal*, 105(4), 1190-1197.
- 89 Silliman, Christopher C, Boshkov, Lynn K, Mehdizadehkashi, Zahra, Elzi, David J, Dickey, William O, Podlosky, Linda, Clarke, Gwen, & Ambruso, Daniel R. (2003). Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*, 101(2), 454-462.
- 90 Sproule, Brian J, Mitchell, Jere H, & Miller, William F. (1960). Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anemia. *Journal of Clinical Investigation*, 39(2), 378.
- 91 Stewart, George Neil. (1921). The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Am J Physiol*, 58(1), 20-44.
- 92 Swan, HJ, Ganz, W, Forrester, J, Marcus, H, Diamond, G, & Chonette, D. (1970). Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *The new england journal of medicine*, 283(9), 447.
- 93 Szlyk, PC, King, C, Jennings, DB, Cain, SM, & Chapler, CK. (1984). The role of aortic chemoreceptors during acute anemia. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 62(5), 519-523.
- 94 Tagami, T., Kushimoto, S., Yamamoto, Y., Atsumi, T., Tosa, R., Matsuda, K., Oyama, R., Kawaguchi, T., Masuno, T., Hirama, H., & Yokota, H. (2010). Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care*, 14(5), R162. doi: 10.1186/cc9250
- 95 Takei, T, Amin, NA, Schmid, G, Dhingra-Kumar, N, & Rugg, D. (2009). Progress in global blood safety for HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 52, S127-131.
- 96 Toy, Pearl, Gajic, Ognjen, Bacchetti, Peter, Looney, Mark R, Gropper, Michael A, Hubmayr, Rolf, Lowell, Clifford A, Norris, Philip J, Murphy, Edward L, & Weiskopf, Richard B. (2012). Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood*, 119(7), 1757-1767.
- 97 Toy, Pearl, Popovsky, Mark A, Abraham, Edward, Ambruso, Daniel R, Holness, Leslie G, Kopko, Patricia M, McFarland, Janice G, Nathens, Avery B,

- Silliman, Christopher C, & Stroncek, David. (2005). Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*, 33(4), 721-726.
- 98 Viljoen M, Coetzee IH, Roux JL, Pretorius JP. (1994). Anemia in surgical intensive care patients. *Haematologica*, 79, 6.
- 99 Vincent, J. L., Baron, J.-F., Reinhart, K., Gattinoni, L., Thijs, L., Webb, A., & Meier-Hellmann. (2002). Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*, 288(12), 1499-1507.
- 100 Vlaar, Alexander PJ, Binnekade, Jan M, Prins, David, van Stein, Danielle, Hofstra, Jorrit J, Schultz, Marcus J, & Juffermans, Nicole P. (2010). Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case-control study*. *Crit Care Med*, 38(3), 771-778.
- 101 von Ahsen, Nicolas, Müller, Christian, Serke, Stefan, Frei, Ulrich, & Eckardt, Kai-Uwe. (1999). Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med*, 27(12), 2630-2639.
- 102 Walker, Richard H. (1996). Mathematical calculations in transfusion medicine. *Clinics in laboratory medicine*, 16(4), 895-906.
- 103 Wallis, Jonathan P, Lubenko, Anatole, Wells, Angus W, & Chapman, Catherine E. (2003). Single hospital experience of TRALI. *Transfusion*, 43(8), 1053-1059.
- 104 Walsh, TS, McClelland, DB, Lee, RJ, Garrioch, M, Maciver, CR, McArdle, F, Crofts, SL, & Mellor, I. (2005). Prevalence of ischaemic heart disease at admission to intensive care and its influence on red cell transfusion thresholds: multicentre Scottish Study. *Br J Anaesth*, 94(4), 445-452.
- 105 Wang, JK, & Klein, HG. (2010). Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox sanguinis*, 98(1), 2-11.
- 106 Weiskopf, Richard B, Viele, Maurene K, Feiner, John, Kelley, Scott, Lieberman, Jeremy, Noorani, Mariam, Leung, Jacqueline M, Fisher, Dennis M, Murray, William R, & Toy, Pearl. (1998). Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 279(3), 217-221.
- 107 Weiss G, Goodnough LT. (2005). Anemia of Chronic Disease. *The new england journal of medicine*, 352, 1011-1023.
- 108 Welch, H Gilbert, Meehan, Kenneth R, & Goodnough, Lawrence T. (1992). Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Annals of internal medicine*, 116(5), 393-402.
- 109 Wolf, S., Riess, A., Landscheidt, J. F., Lumenta, C. B., Friederich, P., & Schurer, L. (2009). Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. *Crit Care*, 13(6), R202. doi: 10.1186/cc8209
- 110 Wolf, Stefan, Riess, Alexander, Landscheidt, Julia F, Lumenta, Christianto B, Schürer, Ludwig, & Friederich, Patrick. (2013). How to perform indexing of extravascular lung water: a validation study*. *Crit Care Med*, 41(4), 990-998.
- 111 Yazer, Mark H, Podlosky, Linda, Clarke, Gwen, & Nahirniak, Susan M. (2004). The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion*, 44(1), 10-15.
- 112 Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., Terndrup, T., Wang, H. E., Hou, P. C., LoVecchio, F., Filbin, M. R., Shapiro, N. I., & Angus, D. C. (2014). A randomized trial of protocol-based

- care for early septic shock. *N Engl J Med*, 370(18), 1683-1693. doi: 10.1056/NEJMoa1401602
- 113 Yip, Ray, & Dallman, PR. (1988). The roles of inflammation and iron deficiency as causes of anemia. *The American journal of clinical nutrition*, 48(5), 1295-1300.
- 114 Zauder, HL. (1990). Preoperative hemoglobin requirements. *Anesthesiology Clinics of North America*, 8(3), 471-480.

Danksagung

In erster Linie möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung über all die Jahre danken. Ich danke ihnen für den Mut, das Durchhaltevermögen und den Ehrgeiz, den sie mir gelehrt haben zu verinnerlichen und weiter zu entwickeln. Danke für die Liebe, Fürsorge und Unterstützung während meiner gesamten Ausbildungszeit und bis zum heutigen Tag. Meinen Eltern möchte ich diese Arbeit widmen.

Im Besonderen danke ich Herrn PD Dr. med. Bernd Saugel für sein großes Engagement und die kompetente Unterstützung über die letzten Jahre hinweg. Vielen Dank für die Geduld, die zahlreichen Ratschläge und Gespräche - für die insgesamt sehr gute Betreuung, die ich immer sehr zu schätzen wusste.

Herrn Prof. Dr. med. W. Huber möchte ich ebenso für seine fachliche Unterstützung, Beratung und die gute Zusammenarbeit danken.

Ich danke dem gesamten Ärzte- und Pflegeteam der Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar für die sehr angenehme und freundschaftliche Zusammenarbeit und insbesondere auch große Hilfe, die ich erfahren durfte und immer sehr schätzte.