

Optimaler Hämatokrit 30%: Abschied von einer Illusion

R. Zander

Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz

Schlüsselwörter

Optimaler Hämatokrit · Optimale Hb-Konzentration ·
Hämodilution · Hämokonzentration

Zusammenfassung

Hintergrund: Anfang der siebziger Jahre wurde als Bestätigung einer theoretisch postulierten Beziehung für die normovolämische bzw. isovolämische Hämodilution und auch Hämokonzentration die Existenz eines optimalen Hämatokrits bzw. einer optimalen Hb-Konzentration in vivo tierexperimentell nachgewiesen. Das systemische Sauerstoff-Angebot als Produkt von Herzzeitvolumen und arteriellem O₂-Gehalt sollte bei einem Hämatokrit von zirka 30% bzw. einer Hb-Konzentration von zirka 10 g/dl ein Maximum von etwa 110% in Relation zum Ausgangswert aufweisen. Das Herzzeitvolumen sollte somit kompensatorisch überproportional gesteigert werden, was auf die deutliche Senkung der Blutviskosität zurückgeführt wurde. In den Jahren danach wurde Zweifel an der Zuverlässigkeit der Ergebnisse geäußert, und der Befund konnte von anderen Autoren in vergleichbaren Untersuchungen nicht reproduziert werden. **Ziel und Quellen:** Wesentliche Literaturstellen der letzten 35 Jahre wurden in einer Übersicht einer kritischen Analyse unterzogen, sofern sie quantitative Aussagen über das O₂-Angebot als Funktion der Sauerstoff- oder der Hämoglobinkonzentration aufwiesen bzw. diese Größen aus dem Hämatokrit entwickelt werden konnten. **Ergebnis:** Die kritische Analyse der entsprechenden Literatur kommt zu dem Ergebnis, daß das O₂-Angebot ein Maximum beim physiologischen Normalwert von Hämatokrit bzw. Hb-Konzentration zeigt, welches sowohl bei normovolämischer Hämodilution als auch Hämokonzentration deutlich unterschritten wird. **Schlußfolgerung:** Die Analyse von Literaturdaten zur Frage eines möglichen optimalen Hämatokrits von 30% bzw. einer optimalen Hb-Konzentration von 10 g/dl zeigt, daß lediglich eine Arbeitsgruppe Befunde für diese These vorgelegt hat, allerdings sind dies Daten, die einer kritischen Beurteilung nicht standhalten können. Diese Übersicht wird daher als Abschied von der Illusion eines optimalen Hämatokrits von 30% gewertet.

Key Words

Optimal hematocrit · Optimal Hb concentration ·
hemodilution · Hemoconcentration

Summary

Background: In the early 1970s the existence of an optimal hematocrit or Hb concentration under normovolemic or isovolemic hemodilution as well as hemoconcentration was found experimentally in vivo for animals. This was highly conform to a theoretically predicted optimum in that range. Thus, the maximum of systemic oxygen availability as the product of cardiac output and arterial oxygen content at about 110% relative to the control coincided with the hematocrit value of about 30%, corresponding to a Hb concentration of about 10 g/dl. As a result of decreased blood viscosity, the cardiac output increased more than necessary for compensation. A few years later, other authors could not reproduce these results and additionally mentioned that the conclusions were not compatible with their experimental data. **Aim and Sources:** Relevant literature data of the last 35 years were analyzed critically provided that they comprised quantitative data concerning the oxygen availability as a function of oxygen or Hb concentration or that these values could be derived in part from the published data of hematocrit. **Results:** As a result of critical analysis of a great number of relevant literature data, the above statement now is obsolete: During normovolemic hemodilution as well as hemoconcentration, the maximum of oxygen availability is reached at the physiological hematocrit and Hb concentration, respectively, decreasing at both sides. **Conclusion:** Only one group has published an optimal hematocrit of 30%, a result which is not compatible with the data they obtained experimentally. Therefore, this revised conclusion must be interpreted as a farewell to the fallacy of an optimal hematocrit of 30%.

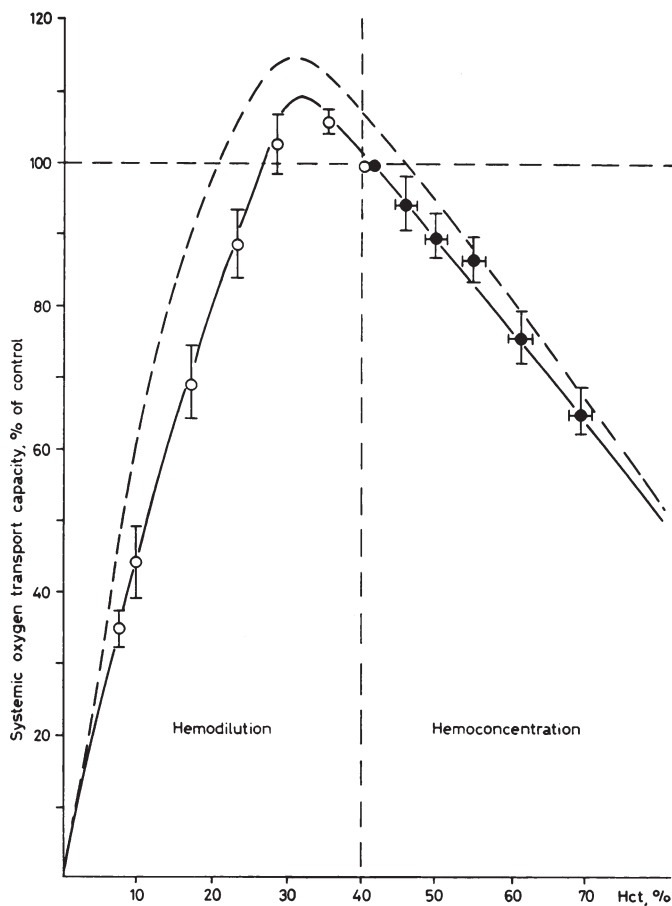


Abb. 1. Sauerstoffangebot (systemic oxygen transport capacity) in Prozent der Kontrolle als Funktion des Hct: Originalabbildung aus [3]; Reproduktion mit Erlaubnis der S. Karger AG, Basel.

Zitat aus der Original-Legende: 'The dotted line represents the theoretical curve given bei Hint, the black circles represent values obtained during isovolemic hemoconcentration by means of homologous packed red cells. The open circles represent values obtained during isovolemic hemodilution by means of dextran 60.'

Einleitung

Die normovolämische, genaugenommen isovolämische Hämodilution hat seit Anfang der sechziger Jahre die klinische Physiologie und fast zeitgleich auch die klinische Praxis gleichermaßen fasziniert. Ausgangspunkt waren Veröffentlichungen zur normovolämischen und hypervolämischen Anämie und Polyzythämie im Tierversuch: Es galt die These, daß das O₂-Angebot (AO₂) an den Organismus sowohl bei Abnahme als auch Zunahme des Hämatokrits (Hct) abnehmen mußte, d. h., der physiologische Hämatokrit schien das Optimum für das AO₂ zu sein [1, 2]. Danach wurden weltweit immense Anstrengungen unternommen, die Existenz eines solchen optimalen Hct bzw. einer optimalen Hb-Konzentration (cHb) zu beweisen. Ausgangspunkt dieser Bemühungen waren grundlegende Arbeiten des Instituts für Chirurgische Forschung in München, die in einer ersten Publikation [3] einen optimalen Hct von 30% für die normovolämische Hämodilution mit

dem Kolloid Dextran 60 nachzuweisen versuchten. Abbildung 1 zeigt eine Originalabbildung aus dieser Veröffentlichung. Nach Angaben der Autoren zeigt sie, daß die systemische Sauerstofftransportkapazität, also das AO₂, als Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und arteriellem O₂-Gehalt (caO₂, ml/dl), bei etwa 110% des Ausgangswertes von 40% Hct ein Maximum bei 30% Hct aufweist. Diese offensichtlich über die Abnahme des caO₂ hinausgehende kompensatorische und damit überproportionale Steigerung des HZV wird auf die deutliche Senkung der simultan in vitro gemessenen Blutviskosität zurückgeführt. Eine entsprechende Hämokonzentration mit Erythrozyten führte zum gegenteiligen Effekt. Somit sollte erstmals zwischen einer von Hint [4] theoretisch postulierten (ebenfalls in Abbildung 1 dargestellt) und einer in vivo tierexperimentell ermittelten Beziehung ein hoher Grad an Übereinstimmung belegt werden. Zugleich wurde die bis dahin bestehende These vom physiologischen Maximum bei 40–45% Hct [1, 2] widerlegt.

Die in Abbildung 1 im Original wiedergegebene Funktion ist in den Folgejahren vielfach im Original [5, 6] oder modifiziert (z.B. 7, 8) zitiert worden, wobei das Maximum mit den Jahren von knapp 110 auf zirka 115% [9, 10] erhöht wurde.

Nachdem erstmals zusätzlich zu dieser Abbildung [Abb. 10 in 5] auch die «zugehörigen» Einzeldaten veröffentlicht wurden [Tab. 1 in 5], wurden kurz danach allerdings erhebliche Zweifel an der Zuverlässigkeit der Ergebnisse geäußert: Nicht nur konnte das veröffentlichte Maximum bei einem Hct von 30% von anderen Autoren nicht reproduziert werden, sondern es wurde darüber hinaus auch der Verdacht geäußert 'that their conclusions are not compatible with the results they obtained (comparison of table 1 and fig. 10' [11].

Ziel der vorliegenden Arbeit sollte es daher sein, die These einer überproportionalen Steigerung des HZV bei normovolämischer Hämodilution anhand von Literaturdaten zu überprüfen. Diese Überprüfung beschränkt sich allerdings auf die normovolämische, normotone und normoxische Hämodilution bzw. Hämokonzentration.

Material und Methoden

Auch wenn vielleicht unter klinischen Bedingungen aus methodischen Gründen der Hct ein geeigneter Parameter sein könnte, so sollte sich die Beurteilung einer Hämodilution eher an der cHb orientieren, weil sich das O₂-Angebot aus dem Produkt von HZV und caO₂ ergibt, der wesentlich von der cHb bestimmt wird. Aus diesem Grunde wurde im weiteren Verlauf dieser Betrachtung der Hct unter Verwendung der MCHC (mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration) durch cHb ersetzt.

Beispielsweise ergibt sich eine MCHC (g/dl) aus dem Quotienten von cHb (15 g/dl) zu Hct (45%), also 33,3 g/dl (15/0,45), somit kann aus dem Produkt von MCHC und Hct die cHb erhalten werden (15 = 33,3 × 0,45). Zusätzlich wurde in allen verwendeten Datensätzen der Literatur eine Neuberechnung des caO₂ wie folgt vorgenommen [19]:

$$caO_2 = (cHb \times 1,39 \times sO_2) + (((cHb \times 0,00041) + 0,0217) \times pO_2 \times 100/760)$$

mit cHb in g/dl, sO₂ (Sauerstoffsättigung) als Fraktion und pO₂ (Sauerstoffpartialdruck) in mm Hg.

Abb. 2. $\dot{A}O_2$ als Funktion der cHb: Dargestellt sind die Meßwerte aus zwei Publikationen [3, 5] einerseits und die in beiden Publikationen enthaltene «zugehörige» Funktion andererseits, die in modifizierter Form (Hct durch cHb ersetzt) aus Abbildung 1 übernommen wurde.

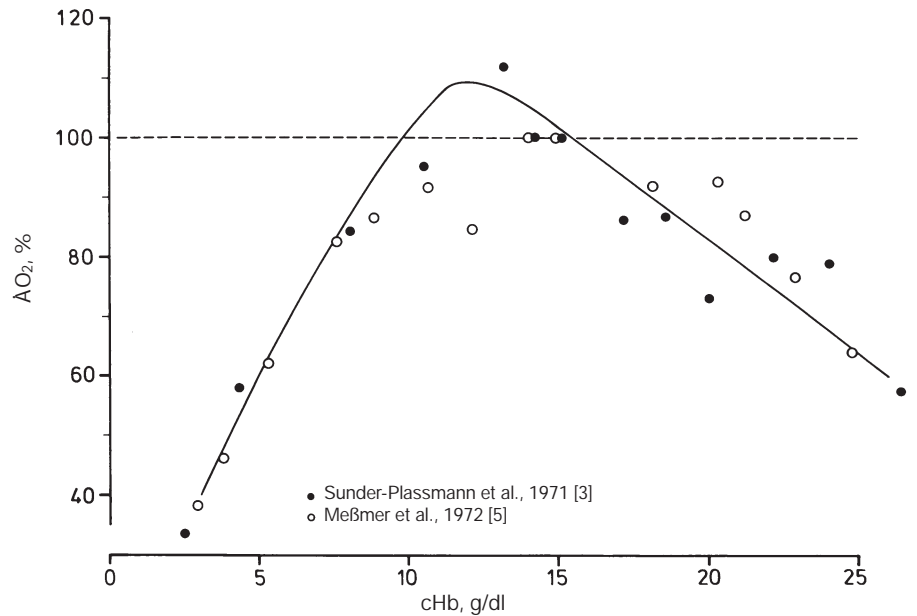
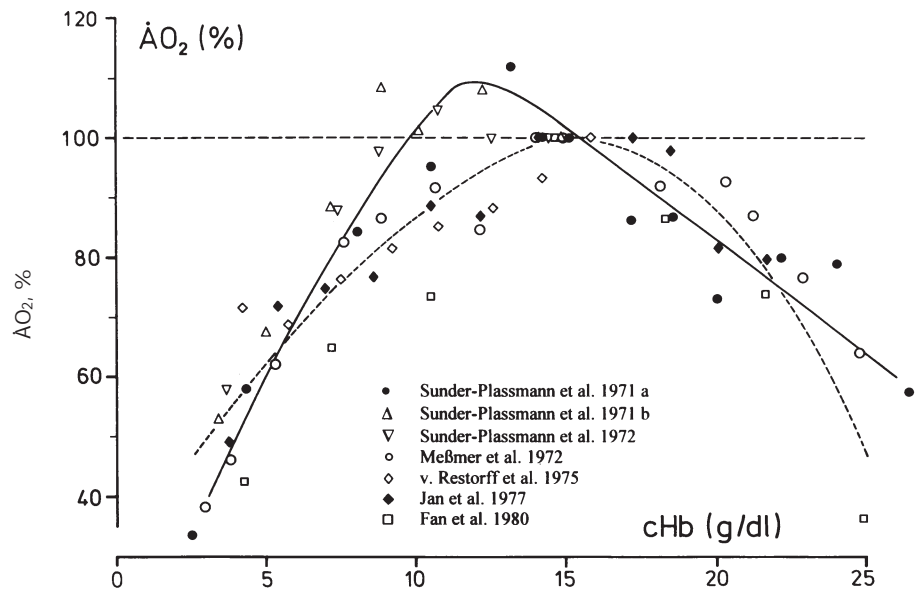


Abb. 3. $\dot{A}O_2$ als Funktion der cHb: Dargestellt sind die Meßwerte aus den Publikationen [3, 5, 11, 12, 14, 15, 17]. Die gestrichelte Kurve entspricht einer möglichen Funktion mit einem Maximum bei 15 g/dl, mit deren Hilfe die Meßwerte beschrieben werden könnten. Die Kurve mit der durchgezogenen Linie entspricht der Funktion aus den Abbildungen 1 und 2.



Beispiel: $caO_2 = 20,0$ ml/dl bei einer cHb von 14,8 g/dl, einer sO_2 von 0,96 und einem pO_2 von 70 mm Hg.

Da in den wenigsten Datensätzen der arterielle pO_2 und/oder die sO_2 angegeben wurden, wurden für diese Parameter konstante Werte von 100 mmHg bzw. 96% angenommen.

Diese Neuberechnung war notwendig, um die Datensätze verschiedener Arbeitsgruppen vergleichbar zu machen: Zumindest eine Arbeitsgruppe berechnete unter Verwendung einer «alten» Hüfner-Zahl seit vielen Jahren einen falschen O_2 -Gehalt, was nachweislich zu Konsequenzen führt [13].

In allen Fällen wurde das gemessene HZV übernommen und in Prozent des Ausgangswertes vor Hämodilution oder Hämokonzentration ausgedrückt. Somit konnte das $\dot{A}O_2$ als Produkt von HZV und caO_2 in Prozent des Ausgangswertes ermittelt werden.

Zu einzelnen Datensätzen sind weitere Anmerkungen erforderlich:

Zu [14]: Zur Umrechnung des angegebenen Hct in die cHb wurde eine für den Ausgangswert indirekt angegebene MCHC von 32,7 g/dl verwendet.

Zu [15]: Das O_2 -Angebot mußte direkt aus figure 3 entnommen werden (problematisch), in keinem Falle überschritt es die 100%-Linie. Zur Umrechnung des angegebenen Hct in die cHb wurde eine für den Ausgangswert indirekt angegebene MCHC von 31,9 g/dl verwendet.

Zu [5]: Die mittlere MCHC, aus angegebenem cHb und Hct ermittelt, beträgt hier $37,2 \pm 1,1$ g/dl ($n = 8$) im Vergleich zum Normalwert 33,3 g/dl [16] und wird nicht weiter verwendet.

Der pO_2 wird mit Werten zwischen 110 und 141 mm Hg angegeben und verwendet.

Zu [1, 2]: Die Daten wurden nicht in die Auswertung aufgenommen, weil

methodische Gründe dagegen sprachen, z.B. Ausgangsherzfrequenzen für den Hund von $159 \pm 42/\text{min}$ ($n = 20$) oder $190 \pm 34/\text{min}$ ($n = 10$).

Zu [11]: Die angegebenen Hct-Bereiche wurden gemittelt und mit dem Normalwert der MCHC von $33,3 \text{ g/dl}$ [14] in die zugehörige cHb umgerechnet.

Zu [3]: Der pO_2 wurde durch Beatmung immer über 100 mm Hg gehalten. Da keine Zahlenwerte für das HZV angegeben wurden, mußten die Daten aus figure 1 (Hämokonzentration) und figure 3 (Hämodilution) graphisch ermittelt werden (problematisch).

Zu [17]: Die Tabelle 3 enthält offensichtlich einen Druckfehler in der Spalte der cHb, statt 89 soll es wohl $8,9 \text{ g/dl}$ heißen. Die mittlere MCHC, aus angegebenem cHb und Hct ermittelt, beträgt $36,3 \pm 1,8 \text{ g/dl}$ ($n = 7$), sie wird später verwendet [siehe 3, 12].

Zu [3, 12]: Die cHb wurde aus dem angegebenen Hct mit der MCHC aus [17] berechnet, da diese MCHC «typisch» für diese Arbeitsgruppe zu sein scheint (vergl. MCHC [5] mit $37,2 \text{ g/dl}$).

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 2 und 3 zusammengestellt.

Bei dem Versuch, graphisch ermittelte Daten aus [3] mit der aus Abbildung 1 übernommenen Funktion (O_2 -Angebot als Funktion der cHb mit einem Maximum bei $11,6 \text{ g/dl}$) in Übereinstimmung zu bringen, fällt auf, daß nur ein Meßwert die 100%-Linie im Sinne einer Überkompensation überschreitet. Das Maximum in der Original-Abbildung bei $Hct = 32\%$ bzw. $cHb = 11,6 \text{ g/dl}$ ($32\% \text{ Hct}$ entspricht $11,6 \text{ g/dl}$ bei einer MCHC von $36,3 \text{ g/dl}$) gründet sich offensichtlich nicht auf Meßwerten. Dies gilt auch dann, wenn die später veröffentlichten Daten aus [5] mit aufgenommen werden.

Werden hingegen in Abbildung 3 alle aufgeführten Daten zusammengestellt, so fällt auf, daß bei den Meßwerten aus zwei weiteren Publikationen der gleichen Arbeitsgruppe [12, 17] immerhin zusätzliche 4 Werte über der 100%-Linie liegen. Insgesamt aber findet sich im Bereich von $10\text{--}15 \text{ g/dl}$ cHb die Mehrzahl der Meßwerte, nämlich 80% , teilweise sehr deutlich unterhalb der 100%-Linie. Alle Meßwerte zusammen können näherungsweise mit einer Maxima-Kurve (gestrichelte Kurve in Abb. 3) beschrieben werden, deren Optimum bei der physiologischen cHb von 15 g/dl liegen dürfte.

Diskussion

Unter normovolämischer Hämodilution wurde wiederholt in tierexperimentellen Studien am Hund nach einem möglichen Optimum für die cHb gesucht. Streng genommen handelte es sich dabei um eine isovolämische Hämodilution, da lediglich entnommenes Blut durch ein gleiches Volumen einer Dextran-Lösung [3, 5, 6, 9, 12, 17] bzw. Plasma [14, 15] ersetzt wurde. Zugleich wurde erwartet, daß eine Hämokonzentration durch isovolämische Zufuhr von Erythrozytenkonzentrat [3, 5, 6, 9, 12, 14, 15, 17] zu einer deutlichen Abnahme des AO_2 führen sollte. Ein derartiges Optimum für Hämodilution

und Hämokonzentration ist zu erwarten, da eine Änderung der cHb zwei gegenläufige Effekte im Sinne einer Abnahme des AO_2 (Verminderung des caO_2) und einer Zunahme desselben (Zunahme des HZV infolge Abnahme der Blutviskosität) aufweisen sollte. Strittig war lange Zeit, ob dieses Optimum bei der physiologischen cHb von etwa $14,5 \text{ g/dl}$ ($13,9 \text{ g/dl}$ bei der Frau bzw. $15,3 \text{ g/dl}$ beim Mann) oder unterhalb dieses Wertes liegt.

Die Analyse von Literaturdaten zu dieser Thematik zeigt, daß lediglich eine Arbeitsgruppe Befunde für diese These vorgelegt hat, allerdings nur Daten, die einer kritischen Beurteilung nicht standhalten können. Auch an anderen Tiermodellen wurden vergleichbare Versuche zur Hämodilution vorgenommen, ohne daß ein Optimum unterhalb der physiologischen cHb gefunden worden wäre. Typischerweise wird eine normovolämische Hämodilution z.B. mit HES 6% , bis zu einer cHb von $2,3 \text{ g/dl}$ bei konstantem O_2 -Verbrauch toleriert [18], das AO_2 aber nimmt kontinuierlich ab.

Würde man die Ergebnisse dieser Experimente in die Abbildung 3 eintragen, so lägen die Meßwerte eindeutig in der Nähe der eingezeichneten Optimum-Kurve, allerdings starten sie bei einer für das Schwein typischen cHb von zirka 11 g/dl . Unabhängig davon gibt es eine Reihe von Befunden, die beim Menschen auf eine «optimale» cHb unterhalb des physiologischen Wertes hindeuten [Übersicht in 8]:

- Bei der Therapie der renalen Anämie mit Hilfe von Erythropoetin hat es sich eingebürgert, eine cHb von $10\text{--}11 \text{ g/dl}$ anzustreben (Zielhämatokrit $30\text{--}35\%$), da oberhalb dieses Wertes keine weiteren Leistungssteigerungen mehr zu erzielen sind, sondern eher nachteilige hämodynamische Auswirkungen beobachtet werden.
- Nach Auswertung von zirka $50\,000$ Geburtsprotokollen weißer und schwarzer Frauen ließ sich nachweisen, daß bezüglich des Geburtsergebnisses (lebend, termingerecht, Mindestgewicht 2500 g , Apgarwert über 3 usw.) ein eindeutiges Optimum für die cHb von 11 g/dl (schwarze) bzw. 12 g/dl (weiße) zu beobachten ist. Hierbei handelt es sich aber genau genommen nicht um eine normovolämische, sondern um eine hypervolämische Hämodilution.
- Für die tägliche Praxis einer orthopädischen Klinik wird eine optimale cHb von 10 g/dl (optimaler Hct 30%) empfohlen und angestrebt.

Der experimentelle Beweis für dieses Optimum steht bis heute aber aus.

An dieser Stelle soll kein Versuch unternommen werden, mögliche methodische Differenzen zwischen den verschiedenen Studien zu diskutieren, auch wenn dies z.B. wegen des unphysiologisch hohen MCHC-Wertes [5, 17] oder der sehr hohen Ausgangsherzfrequenz von 141 [5], 144 [12], 159 [2] oder sogar $190/\text{min}$ [1] im Vergleich zu $73/\text{min}$ [11] oder dem Normalwert von $86 \pm 10/\text{min}$ aus 3 Literaturstellen [16] vielleicht lohnend sein könnte.

Im Hinblick auf die vorliegende Übersicht sollte bis zum Be-

weis des Gegenteils keine Rede mehr davon sein, daß zum Beispiel eine limitierte Hämodilution (Hct ~ 30%) eine Verbesserung des Sauerstofftransportes bewirkt [10] und die systemische Sauerstofftransportkapazität (AO_2) auf etwa 110% anhebt [3], das Maximum der Sauerstofftransportkapazität (AO_2) bei etwa 30% Hct nur bei Dilution mit Dextran 60, nicht aber bei Dilution mit Gelatine beobachtet wird [5] und die Sauerstofftransportkapazität (AO_2) erst bei einem Hct von 20% ihren Kontrollwert unterschreitet [6] bzw. erst bei einer cHb von 9,5 g/dl wieder den Ausgangswert erreicht [8].

Literatur

- 1 Murray JF, Gold P, Johnson BL: Systemic oxygen transport in induced normovolemic anemia and polycythemia. *Am J Physiol* 1962;203:720-724.
- 2 Murray JF, Gold P, Johnson BL: The circulatory effects of hematocrit variations in normovolemic and hypervolemic dogs. *J Clin Invest* 1963;42:1150-1159.
- 3 Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K, Hase U, Messmer K: The physiological significance of acutely induced hemodilution; in Ditzel J, Lewis DH (eds): 6th European Congress of Microcirculation, Aalborg 1970. Basel, Karger, 1971, pp 23-28.
- 4 Hint H: The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex. *Acta Anaesthesiol Belg* 1968;19:119-138.
- 5 Messmer K, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K: Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. *Adv Microcirc* 1972;4:1-77.
- 6 Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Meßmer K: Präoperative Hämodilution: Grundlagen, Adaptationsmechanismen und Grenzen klinischer Anwendung. *Anaesthesist* 1976;25:124-130.
- 7 Wissenschaftliche Produktinformation Haes-Steril. Bad Homburg, Fresenius AG, 1996.
- 8 Zander R: Der optimale Bereich der Hämoglobinkonzentration: Physiologie und Klinik. *Chir Gastroenterol* 1992;8:119-127.
- 9 Meßmer K: Therapeutic threshold values for acute alterations in hemoglobin concentration; in Zander R, Mertzluft F (eds): *The Oxygen Status of Arterial Blood*. Basel, Karger, 1991, pp 167-173.
- 10 Meßmer K: Schock; in Siegenthaler W (Hrsg): *Klinische Pathophysiologie*, 7. Aufl., Stuttgart, Thieme, 1994, pp 551-564.
- 11 Von Restorff W, Höfling B, Holtz J, Bassenge E: Effect of increased blood fluidity through hemodilution on general circulation at rest and during exercise in dogs. *Pflügers Arch* 1975;357:25-34.
- 12 Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Messmer K: Hemodynamic and rheological changes induced by hemodilution with colloids; in Messmer K, Schmid-Schönbein H, (eds): *Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical Application*. Basel, Karger, 1972, pp 184-202.
- 13 Zander R: Does normovolemic hemodilution decrease myocardial oxygen consumption despite increased heart work? (letter) *Anesth Analg* 1997;85:227.
- 14 Fan F-C, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S: Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am J Physiol* 1980;238:H545-H552.
- 15 Jan K-M, Chien S: Effect of hematocrit variations on coronary hemodynamics and oxygen utilization. *Am J Physiol* 1977;233:H106-H113.
- 16 Altman PL, Dittmer DS (eds): *Biology Data Book*, Vol III, 2nd ed., Bethesda, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1974.
- 17 Sunder-Plassman L, Klövekorn WP, Messmer K: Blutviskosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel. *Anaesthesist* 1971;20:172-180.
- 18 Ott A, Nöldge-Schomburg FE, Armbruster K, Haberstroh J, Göpfert A, Geiger K: Unterschiede in der kritischen Sauerstoffversorgung von Leber und Dünndarm unter normovolämischer Hämodilution. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32(suppl 1):S 91.
- 19 Zander R: Calculation of O_2 concentration; in Zander R, Mertzluft F (eds): *The Oxygen Status of Arterial Blood*. Basel, Karger, 1991, pp 203-208.