

H.A. Adams

Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin,
 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hämodilution und Infusionstherapie bei hypovolämischem Schock

Klinisch-physiologische und pharmakologische Aspekte

Schockformen

Der hypovolämische Schock [2] ist keine Krankheitseinheit und wird in vier spezielle Formen mit differierenden therapeutischen Anforderungen unterteilt (s. Infobox 1). Beim hypovolämischen Schock initiiert die Abnahme des intravasalen Volumens zunächst eine rasche und ausgeprägte sympathoadrenerge Reaktion mit Zunahme der postganglionären Noradrenalinfreisetzung und der Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark sowie eine vermehrte Sekretion von ADH aus der Neurohypophyse. Die Katecholaminfreisetzung steigert die kardiale Kontraktilität und Frequenz über die Stimulation von β_1 -Adrenozeptoren, während die gleichzeitige Stimulation der α -Adrenozeptoren zur peripheren Vasokonstriktion und Erhöhung der SVR führt. Die Freisetzung von ADH schützt den Organismus vor zusätzlichen renalen Flüssigkeitsverlusten und trägt – insbesondere bei beeinträchtigter sympathoadrenerger Reaktion – zur Vasokonstriktion bei. Mit diesen Veränderungen geht eine Zentralisation der Durchblutung mit Minderperfusion v. a. von Haut, Muskulatur, Splanch-

nikusgebiet und Niere einher. Als weitere Reaktion auf das verminderte intravasale Volumen kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit vermehrter Konstriktion der venösen Kapazitätsgefäße und konsekutiver Erhöhung der kardialen Vorlast. Darüber hinaus strömt infolge des sinkenden Kapillardrucks interstitielle Flüssigkeit in den IVR (▣ **Abb. 1**), sofern im Interstitium ein entsprechendes Volumen vorhanden ist. Insgesamt wirken diese und weitere Mechanismen der Hypotonie und Verminderung des HZV entgegen und können zunächst die Perfusion insbesondere von ZNS und Myokard sichern.

Akute Hämodilution und kritische Interventionsgrenzen

Die Transportkapazität des Kreislaufs für Sauerstoff hängt hauptsächlich von der aktuellen Hb-Konzentration und dem daran chemisch gebundenen O_2 , dem physikalisch gelösten O_2 und dem HZV ab. Darüber hinaus sind Größe und Geschwindigkeit des Blutverlustes sowie die Kompensationsfähigkeit von Kreislauf und Atmung limitierend.

Bei strikter Normovolämie kann das O_2 -Angebot an die Gewebe in einem bestimmten Bereich auch ohne Zufuhr von O_2 -Trägern gesichert werden. Wie Zander [38] zeigen konnte, ist eine allgemeine Erhöhung des O_2 -Angebots durch Hämodilution jedoch nicht möglich. Der entschei-

dende Ansatz in der Therapie des hypovolämischen Schocks ist daher zunächst die Sicherung der Normovolämie durch rasche Zufuhr von Volumenersatzmitteln im Sinne der kontrollierten Hämodilution, um eine adäquate Steigerung des HZV und damit ein ausreichendes O_2 -Angebot an die Gewebe zu ermöglichen. Eine im Ausnahmefall sinnvolle permissive Hypotension bei unstillbarer Blutung [2, 4] wird hier nicht erörtert.

Infobox 1: Spezielle Formen des hypovolämischen Schocks

- **Hämorrhagischer Schock:** akute Blutung ohne wesentliche Gewebeschädigung, z. B. bei Stichverletzung oder gastrointestinaler Blutung
- **Hypovolämischer Schock im engeren Sinne:** kritische Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne akute Blutung (Exsikkose), z. B. bei Hyperthermie, Sequestration (Ileus) oder unzureichender Flüssigkeitszufuhr
- **Traumatisch-hämorrhagischer Schock:** akute Blutung und gleichzeitige ausgehende Gewebeschädigung mit Mediatorenfreisetzung, z. B. nach massiver stumpfer Gewalteinwirkung mit Polytraumatisierung
- **Traumatisch-hypovolämischer Schock:** kritische Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne akute Blutung bei gleichzeitiger ausgedehnter Gewebeschädigung mit Mediatorenfreisetzung, insbesondere bei ausgedehnten Verbrennungen und Verätzungen

Herrn Prof. Dr. med. Rolf Zander zum 65. Geburtstag gewidmet – und das Meiste von ihm gelernt.

Abkürzungen siehe Beitragsende

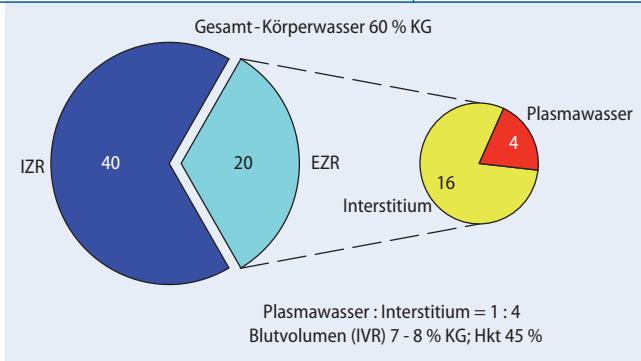


Abb. 1 ◀ Flüssigkeitsräume des Organismus. *IZR* Intrazellularräum, *EZR* Extrazellularräum, *KG* Körpergewicht, *Hkt* Hämatokrit, *IVR* Intravasalarraum

Nach Zander [39] kann ein Hb-Wert von 1,5 g/dl (0,93 mmol/l) bei intaktem Myokard, physiologischer Koronarreserve, Normovolämie und Hyperoxie (FiO₂ 1,0) rechnerisch noch kompensiert werden. Limitierend ist die O₂-Versorgung des Myokards und nicht die des ZNS, da das koronare Gefäßbett die größte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (avDO₂) aufweist. Bei extremer Hämodilution wird neben dem verbleibenden O₂-Angebot auch die Dilutionsazidose und drohende Laktazidose bedeutsam; eine Azidose senkt die SVR und damit den arteriellen Druck und beeinträchtigt die Katecholaminwirkung.

Im Einzelfall ist die Kompensationsfähigkeit des Organismus auch bei Normovolämie von vielen zusätzlichen Faktoren abhängig, sodass die Definition kritischer Interventionsgrenzen für die Zufuhr von Blutkomponenten schwierig ist. Die Zufuhr von Blutkomponenten soll restriktiv erfolgen. Neben der Beachtung bestimmter Laborparameter wird strikte Normovolämie vorausgesetzt und Vorerkrankungen wie eingeschränkte kardiopulmonale Reserve, stenosierende Gefäßprozesse oder COPD sind zu beachten. Insgesamt werden für Patienten im hypovolämischen Schock folgende Interventionsgrenzen und Maßnahmen empfohlen [2]:

- Bei einem Hb-Wert <7 g/dl (<4,34 mmol/l) ist die unverzügliche Transfusion von EK – zur Zufuhr von O₂-Trägern – erforderlich, während bei einem Hb-Wert >10 g/dl (>6,21 mmol/l) die Transfusion nur in Ausnahmefällen indiziert ist. Stets sind engmaschige Kontrollen erforderlich und die klinische Gesamtsituation mit ihrer Blutungsdynamik (unversorgte Blutungsquelle, erwart-

bare Blutverluste) vorausschauend zu beachten.

- Die Transfusion von GFP – zur Substitution der plasmatischen Gerinnungsfaktoren – ist bei einer Restaktivität dieser Faktoren von 30–40% erforderlich. Als Anhalt können eine Verlängerung der PTT auf das 1,5-Fache des Normalwerts und ein Abfall des Quick-Werts (bzw. Anstieg der INR), der AT-III-Aktivität, der Fibrinogenkonzentration sowie der Thrombozytenzahl um mehr als 50% dienen. Da dieser Grenzbereich – insbesondere bei Massivtransfusion, vorbestehender Antikoagulation und anderweitiger manifester Blutungsneigung – schwer zu erfassen ist, wird klinisch unter den genannten Umständen häufig nach 4 EK eine Einheit GFP transfundiert und die Relation bei anhaltender Blutung bis auf 1:1 gesteigert. *Lyophilisiertes Humanplasma* ermöglicht eine rasche Initialtherapie, weil es nicht aufgetaut werden muss.
- Die Indikation zur Transfusion von TK – zur Substitution der zellulären Gerinnungskomponente – hängt von der Ursache des Thrombozytenmangels bzw. der Thrombozytenfunktionsstörung ab. Bei manifester Blutung oder Gerinnungsstörung ist bei einer Thrombozytenzahl <50.000/µl die Transfusion von TK zwingend indiziert, während Konzentrationen >100.000/µl regelmäßig keine Substitution erfordern. Eine Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern, die klinische Gesamtsituation und logistische Aspekte können eine frühere Transfusion erfordern.
- Eine Verdünnungs-koagulopathie ist keine Indikation zur isolierten Zufuhr

von AT III, da die pro- und antikoagulatorischen Faktoren durch Zufuhr von GFP ausgewogen ersetzt werden können. Ausnahmen sind Patienten mit – sehr seltenem – angeborenem AT-III-Mangel sowie eine gegenüber dem Quick-Wert deutlich verminderte AT-III-Aktivität.

- Rekombinanter F VIIa* dient in Ausnahmesituationen mit vital bedrohlicher *diffuser* Blutung – und nach Herstellung von Normothermie, pH-Ausgleich und Sicherung eines ausreichenden plasmatischen Gerinnungspotenzials – als Ultima Ratio. Die Wirkung erfolgt im Komplex mit dem „tissue factor“ (F III, Gewebsthromboplastin) und damit bevorzugt am Ort der Gewebeläsion; als wichtige Nebenwirkung sind koronare und zerebrale Thrombosen beschrieben.
- Zum Erhalt der Gerinnungsfunktion ist vorrangig auf Normothermie und Azidoseausgleich zu achten. Diese Parameter werden in ihren negativen Auswirkungen auf die Gerinnung häufig unterschätzt.

Das Idealkonzept

Die genannten Interventionsgrenzen können zu einem didaktischen Idealkonzept mit Zuordnung der einzusetzenden Substanzen zusammengefügt werden:

- Volumenverluste bis etwa 30% erfordern ausschließlich die Aufrechterhaltung der Normovolämie durch Zufuhr von künstlichen Kolloiden sowie Kristalloiden.
- Akute Volumenverluste ab etwa 40% [entsprechend etwa 9 g/dl (5,59 mmol/l) Hb] erfordern zusätzlich die Substitution der O₂-Träger durch Zufuhr von EK.
- Akute Volumenverluste über 60–70% erfordern darüber hinaus die Substitution der plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch GFP oder lyophilisiertes Humanplasma.
- Akute Volumenverluste über 80% erfordern letztlich auch die Substitution der zellulären Gerinnungskomponente durch Zufuhr von TK.

Flüssigkeits- und Volumenersatzmittel

Definitionen

Als Volumenersatz wird der Ersatz an intravasalem Volumen zur Vermeidung einer Hypovolämie bezeichnet. Der Flüssigkeitsersatz bezweckt dagegen vornehmlich den Ausgleich von Verlusten aus dem Interstitium und ggf. auch aus dem IZR [37].

- Durch Infusion einer isotonen 5%igen Glukoselösung wird das Gesamtkörperwasser einschließlich des IZR erreicht. Dies wird jedoch regelmäßig nicht bezweckt und kann zu schweren Störungen wie der Ausbildung eines Hirnödems führen.
- Kristalloide Lösungen verteilen sich gleichmäßig auf den IVR und das Interstitium, sodass sie sowohl dem Flüssigkeitsersatz als auch dem Volumenersatz dienen.
- Kolloidale Lösungen mit onkotisch wirksamen natürlichen oder künstlichen Makromolekülen verbleiben idealerweise im IVR und dienen damit dem Volumenersatz.

Humanalbumin als natürliches Kolloid und die derzeit verwendeten künstlichen Kolloide GEL, DEX und HES sind jedoch weder „Blutersatzmittel“ noch „Plasmaersatzmittel“, weil sie keinen Sauerstoff transportieren und keine Gerinnungskomponenten enthalten.

Kristalloide Lösungen

Allgemeines

Unter dem Begriff Kristalloide wird eine Vielzahl unterschiedlicher Lösungen subsumiert, denen der Mangel an Makromolekülen gemeinsam ist. Wegen dieser fehlenden onkotischen Komponente verteilen sie sich rasch und gleichmäßig auf IVR und Interstitium (■ **Abb. 1**). Da deren Volumina sich wie 1:4 verhalten, wird im Vergleich zu kolloidalen Lösungen etwa das 4-fache Volumen an Kristalloiden zur Erzielung eines vergleichbaren Volumeneffekts benötigt.

Der Volumenersatz mit Kristalloiden führt zu einer interstitiellen Überwässerung mit verminderter Gewebeoxygenierung, ohne dass sich dies unmittelbar auf Mortali-

tät oder Morbidität der Patienten auswirkt (weiterführende Literatur dazu s. [1]).

Balancierte Lösungen

Lösungen zum Flüssigkeits- und zum Volumenersatz sollen bestmöglich der Zusammensetzung des menschlichen Plasmas (■ **Tab. 1**) entsprechen [37, 41]. Dieser Aspekt wurde bislang nicht genügend beachtet. Zentrale Fragen sind der Chloridanteil der Lösung und die Dilutionsazidose; beide Aspekte sind für die kristalloiden Lösungen selbst sowie für die Trägerlösungen von Kolloiden relevant.

Balancierte Vollelektrolytlösungen entsprechen weitgehend der Zusammensetzung des menschlichen Plasmas und enthalten einen Chloridanteil im Bereich von 103 mmol/l oder etwas darüber. Ein unphysiologisch hoher Chloridanteil – wie in 0,9%iger NaCl-Lösung mit je 154 mmol/l Na⁺ und Cl⁻ – beeinträchtigt sowohl die Nierenfunktion als auch die Hämodynamik; dies wird zusammenfassend als Salz- oder Chloridintoleranz der Niere bezeichnet. Im Tierversuch und an Probanden wurde nachgewiesen, dass der Chloridanteil einer Infusionslösung die Freisetzung von Renin verhindert und den systemischen Blutdruck senkt [19]. An der isolierten Hundeniere [34] induzierte Chlorid eine Vasokonstriktion mit verminderter renalen Blutfluss und sinkender GFR; im Hundemodell [35] wurde darüber hinaus die Freisetzung von Angiotensin II vermindert und der Blutdruck gesenkt. An der isolierten perfundierten Ratteniere verstärkten hohe Chloridkonzentrationen die vasokonstriktischen Effekte von Angiotensin II, Arginin-Vasopressin und Phenylephrin (einem α -Sympathomimetikum) und damit den renalen Gefäßwiderstand bzw. schwächten sie bei niedrigen Konzentrationen ab. Hiermit ging ein erhöhter renaler Gefäßwiderstand mit einer Verminderung der GFR einher [24]. Drummer et al. [10] konnten diese Befunde beim Menschen weitgehend bestätigen. Bei 6 Probanden ermittelten sie nach Infusion von 2000 ml 0,9%iger NaCl-Lösung eine HWZ für KG und Wasserbilanz von 7 h, sodass die Elimination der zugeführten Infusionsmenge etwa 2 Tage benötigte. In diesem Zeitraum war auch das Renin-Aldosteron-System supprimiert. Holte et al. [15] er-

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthetist 2007 · 56:371–379
DOI 10.1007/s00101-007-1157-1
© Springer Medizin Verlag 2007

H.A. Adams

Hämodilution und Infusionstherapie bei hypovolämischem Schock. Klinisch-physiologische und pharmakologische Aspekte

Zusammenfassung

Der hypovolämische Schock ist keine Krankheitseinheit; er wird in vier spezielle Formen mit differierenden therapeutischen Anforderungen unterteilt. Der entscheidende Ansatz in der Therapie des hypovolämischen Schocks ist zunächst die Sicherung der Normovolämie durch rasche Zufuhr von Volumenersatzmitteln im Sinne der kontrollierten Hämodilution, um eine adäquate Steigerung des Herzzeitvolumens und damit ein ausreichendes O₂-Angebot an die Gewebe zu ermöglichen. Im folgenden Beitrag werden die Interventionsgrenzen beschrieben sowie die Vor- und Nachteile der Interventionsmaßnahmen für Patienten im hypovolämischen Schock kritisch betrachtet.

Schlüsselwörter

Kritische Interventionsgrenzen · Interventionsmaßnahmen · Volumenersatzmittel · Normovolämie · Azidoseausgleich

Hemodilution and infusion therapy for hypovolemic shock. Clinical physiological and pharmacological aspects

Abstract

Hypovolemic shock is not a form of disease and can be subdivided into four special types with varying therapeutic demands. The decisive approach in the therapy of hypovolemic shock is to initially attain normovolemia by rapid administration of volume replacement agents in the sense of controlled hemodilution. This allows an adequate increase in the cardiac output resulting in delivery of sufficient oxygen to tissues. In the following article the limits of intervention will be described and the advantages and disadvantages of these measures for patients suffering from hypovolemic shock will be critically considered.

Keywords

Critical limits of intervention · Intervention measures · Volume replacement agents · Normovolemia · Acidosis adjustment

Tab. 1 Zusammensetzung des menschlichen Plasmas. (Nach Zander [37])

Bestandteil	Konzentration
Na ⁺	142 mmol/l
K ⁺	4,5 mmol/l
Ca ²⁺	2,5 mmol/l
Mg ²⁺	1,25 mmol/l
Cl ⁻	103 mmol/l
HCO ₃ ⁻	24 mmol/l
Laktat ⁻	1,5 mmol/l
Proteinat ⁻	20 mmol/l
Isoton	290 mosmol/kg H ₂ O (isoton)
KOD	25 mmHg (isoonkotisch)

mittelten bei 12 älteren Probanden im mittleren Alter von 63 Jahren nach Infusion von 40 ml/kg KG Ringer-Laktat-Lösung (Median 2820 ml) über 3 h nach Ablauf von 24 h noch einen mittleren Gewichtszuwachs von 850 ml. Hier ist anzumerken, dass Ringer-Laktat-Lösung hypoton ist und 130 mol/l Na⁺ und 109 mmol/l Cl⁻ enthält, sodass hier neben dem Chloridanteil auch andere Mechanismen zu diskutieren sind.

Aus galenischen Gründen enthalten auch balancierte VEL kein Bikarbonat (HCO₃⁻); dies geht bei Zufuhr hoher Volumina – etwa bei septischen Patienten oder Schwerbrandverletzten – mit der Gefahr einer *Dilutionsazidose* einher [36]. Bei einmaliger oder begrenzter Zufuhr konventioneller kristalloider Trägerlösungen wurden dagegen nur moderate Veränderungen (metabolische Azidose, verminderter BE) gefunden [26, 31] und durch balancierte VEL verhindert [5]. Der potenziellen Dilutionsazidose wird durch Zusatz metabolisierbarer Anionen entgegengewirkt. Es handelt sich um Basen organischer Säuren wie Azetat, Laktat oder Malat, die im Organismus aus der nahezu unbegrenzt verfügbaren Kohlensäure (H₂CO₃) unter Verbrauch von H⁺ und O₂ das HCO₃⁻ freisetzen.

Die historisch dominierende Ringer-Laktat-Lösung weist erhebliche Nachteile auf. Sie ist mit 276 mosmol/l hypoton und damit insbesondere bei Patienten mit SHT kontraindiziert. Weiter wird Laktat vornehmlich hepatisch metabolisiert und verbraucht dabei 3 mol O₂/1 mol gebildetem HCO₃⁻. Dies verdoppelt den O₂-Verbrauch des Patienten pro Liter zuge-

führter Ringer-Laktat-Lösung für etwa 7 min [36]. Ein Liter Azetat wird dagegen rascher und leberunabhängig in der Muskulatur metabolisiert und verbraucht nur 2 mol O₂/1 mol gebildetem HCO₃⁻. Malat verbraucht mit 1 mol O₂/1 mol gebildetem HCO₃⁻ noch weniger O₂, wird aber langsamer als Azetat metabolisiert. Weiter verfälschen Azetat und Malat nicht die Laktatdiagnostik, wie dies bei Zufuhr hoher Volumina von Ringer-Laktat der Fall ist [25].

Als metabolisierbare Anionen sind Azetat und Malat wegen ihres geringeren O₂-Verbrauches bei der Metabolisierung sowie der fehlenden Erhöhung der Laktatkonzentration im Plasma zu bevorzugen.

Hyperosmolare und hyperosmolarhyperonkotische Lösungen

Hyperosmolare bzw. hyperosmolarhyperonkotische Lösungen [21] enthalten neben einer hohen NaCl-Konzentration von 7,2% oder 7,5% (das sind bei 7,2%iger NaCl-Lösung je 1232 mmol/l Na⁺ und Cl⁻ bei einer Osmolarität von 2464 mosmol/l) ein künstliches Kolloid (6%ige HES 200/0,5 oder 6%iges DEX 70). Wirkprinzip ist die rasche Mobilisierung von Flüssigkeit aus dem Interstitium, den Erythrozyten und dem Gefäßendothel durch schnelle Infusion mit Aufbau eines hohen osmotischen bzw. osmotisch-onkotischen Gradienten. Dazu werden 4 ml/kg KG (250 ml) rasch infundiert. Diese Lösungen lassen jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen kurzfristige Vorteile in der Initialtherapie des schweren Volumens mangels erwarten. Dazu zählen ein ausreichender Hydratationszustand des Patienten, der z. B. bei alten Patienten oder nach körperlicher Anstrengung mit Exsikkose nicht gesichert ist, sowie eine rasche Zufuhr unmittelbar nach dem Trauma, um dem pathophysiologisch ohnehin erfolgenden Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium zuvorzukommen. Darüber hinaus ist der anschließende konventionelle Volumenersatz unverzichtbar, um das iatrogen induzierte interstitielle Defizit auszugleichen und das intravasale Volumen dauerhaft zu stabilisieren.

Der Volumeneffekt der hyperosmolarhyperonkotischen Lösungen ist zeitlich sehr begrenzt und endet ggf. abrupt. Es han-

delt sich um einen pharmakodynamischen Kunstgriff auf Kosten des Interstitiums, der die kontrollierte Auffüllung des Kreislaufs nicht ersetzen kann.

Bei Patienten mit SHT werden hyperosmolare Lösungen zur Senkung des intrakraniellen Drucks eingesetzt. Ihre Wirksamkeit ist sowohl zeitlich wie auch im Einfluss auf das traumatisierte Gewebe begrenzt, sodass australische Autoren in einer Metaanalyse zu dem Schluss kommen, es handele sich um ein potenzielles Therapeutikum mit vorwiegender Wirkung auf das gesunde Gewebe und „may be considered a therapeutic adjunct ...“ [33].

Kolloidale Lösungen

Allgemeine Pharmakologie der künstlichen Kolloide

Zur Sicherung der Normovolämie werden in Europa überwiegend künstliche Kolloide (GEL, DEX, HES) benutzt. Mit diesen Substanzen ist die Übertragung von Infektionskrankheiten praktisch ausgeschlossen; darüber hinaus sind sie schnell verfügbar, relativ billig und gut lagerfähig. Fertigungstechnisch bedingt liegen alle künstlichen Kolloide nicht als einheitliche Moleküle, sondern als polydisperse Lösungen mit unterschiedlichen Molekülgrößen vor. Zur näheren Charakterisierung ist daher neben der Konzentration des Moleküls in der Lösung zunächst das mittlere Molekulargewicht (mMG), das in 10³ D (kD) angegeben wird (z. B. mMG 35 für 35.000 D) sowie die MG-Verteilung relevant.

Der KOD des Plasmas als Hauptfaktor eines anhaltenden Volumeneffektes der Kolloide unterliegt physiologischen Regelungsvorgängen. So wurde nach Infusion von HES ein korrespondierender Abfall der Albuminkonzentration im Plasma gefunden [8]. Dies stützt die Hypothese, wonach ein Anstieg des Plasma-KOD bei Zufuhr künstlicher Kolloide zu einem verstärkten Übertritt von Albumin in das Interstitium führt, um den KOD im Plasma konstant zu halten und eine Hypervolämie zu vermeiden. Weiter kann der in vitro bestimmte KOD künstlicher Kolloidlösungen allenfalls als Anhalt für die Volumenbindung in vivo gelten, weil die infundierten Moleküle im Organismus lau-

find gespalten und eliminiert werden und damit sehr dynamische Bedingungen vorliegen. Kleinere Moleküle entfalten in bestimmten Grenzen einen höheren KOD als große Moleküle, dafür werden sie umso schneller renal eliminiert. Größere Moleküle können durch fortlaufende Spaltung einen protrahierten KOD-Effekt entwickeln und noch nach Stunden zu einem erneuten Flüssigkeitseinstrom und damit zu einem Volumenzweifeffekt [17] führen. Der KOD wird zusätzlich durch Aufnahme von Molekülen in das RES beeinflusst. Als paradoxes Phänomen ist anzufügen, dass ein guter Volumeneffekt den renalen Blutfluss erhöht und damit zu einer rascheren Elimination der wirksameren Substanz führt.

Zur Präzisierung der Volumenwirkung werden unterschieden [3]:

- Die MVW als initialer maximaler Volumeneffekt in Prozent des infundierten Volumens,
- die VWD als die Zeit, in der das infundierte Volumen zu mindestens 100% intravasal wirksam ist,
- die HVW als die Zeit, in der das infundierte Volumen zu mindestens 50% intravasal wirksam ist.

Weiterführende Literatur zu den folgenden expliziten Aussagen zu den Kolloiden s. [1].

GEL-Lösungen

Gelatine wird durch Hydrolyse aus Kollagen von Rinderhaut und -knochen gewonnen. Eine Übertragung der BSE gilt insbesondere wegen des Ausgangsmaterials (Knochen und Sehnen) sowie des eingreifenden Abbau- und Syntheseprozesses als praktisch ausgeschlossen, und das theoretische Risiko einer Übertragung liegt im Bereich der natürlichen Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Gelatinelösungen sind Gemische verschiedener Polypeptide mit einem MG von wenigen bis mehreren 100 kD und einer helikalen Grundstruktur, die Wassermoleküle bindet und damit zur Gelbildung führt. Im Unterschied zur nativen Gelatine, die wegen des hohen Gelschmelzpunkts nur körperwarm verabreicht werden konnte, wurde der Gelschmelzpunkt bei den heutigen Präparaten auf ca. 0°C gesenkt. Dazu werden die

Tab. 2 Pharmakologische Kenndaten künstlicher Kolloide

Präparat	MVW [%]	VWD [h]	HVW [h]	HEMD
4% SC-GEL 30	100	1,5	5	Keine
6% HES 70/0,58	100	1,5	3,5	20 ml/kg KG/Tag (1,2 g/kg KG/Tag)
6% HES 130/0,4 bzw. 0,42	120	4	7	50 ml/kg KG/Tag (3,0 g/kg KG/Tag)
10% HES 130/0,42	150	4	7,5	30 ml/kg KG/Tag (3,0 g/kg KG/Tag)
6% HES 200/0,5	100	4	8	33 ml/kg KG/Tag (2,0 g/kg KG/Tag)
10% HES 200/0,5	150	4	9	20 ml/kg KG/Tag (2,0 g/kg KG/Tag)
6% HES 200/0,62	110	8	18	20 ml/kg KG/Tag (1,2 g/kg KG/Tag)
6% HES 450/0,7	100	4	16	20 ml/kg KG/Tag (1,2 g/kg KG/Tag)

Die Daten für 4%ige SC-GEL 30 wurden von 3%iger SC-GEL 35 [11] übernommen.

Übrige Daten s. Text bzw. [3].

Peptidketten durch Diisozyanat (Harnstoffvernetzung), Austausch von NH₂-Gruppen mit geladenen COOH-Gruppen (Succinylierung) oder Reduktion des Hydroxyprolinegehalts in den Peptidketten wieder vernetzt. Damit entstehen folgende Modifikationen:

- Succinylierte (synonym: modifizierte flüssige) Gelatine, Freiname Gelatinepolysuccinat, abgekürzt SC-GEL,
- harnstoffvernetzte Gelatine, Freiname Polygelin, abgekürzt HV-GEL,
- Oxypoly-Gelatine (OP-GEL).

Gelatinelösungen werden zu etwa 80% renal ausgeschieden; ein geringer Teil wird über den Darm eliminiert oder durch Peptidasen abgebaut. Die Konzentration (3,5–5,5%) und die Molekülgröße (ca. 30 kD) sind herstellungsbedingt limitiert. Zu den konkreten Volumeneffekten (■ **Tab. 2**) liegen nur ältere Untersuchungen vor. So fand Giebel [11] für 3%ige SC-GEL 35 eine MVW von etwa 100%, eine VWD von über 1 h und eine HVW von etwa 5 h.

Bei extremer Hämodilution ist GEL dem DEX und HES hinsichtlich des

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Transportvermögens von CO₂ überlegen. Ursache ist die inhärente Pufferkapazität durch die enthaltenen NH₂-Gruppen, sodass GEL-Lösungen zur Verminderung der Azidose und zum Erhalt der SVR beitragen [40]. Weiter können Kolloide mit elektrostatischer Ladung, wie dies bei GEL und Humanalbumin der Fall ist, Erythrozyten aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen beschichten und damit schon in niedriger Konzentration vor mechanischer Belastung schützen. Dagegen steigt die mechanische Fragilität von Erythrozyten, wenn sie in elektroneutralen Kolloiden wie HES und DEX oder in Kristalloiden suspendiert werden. Diese Eigenschaften können beim „priming“ der Herz-Lungen-Maschine sowie bei Nierenersatzverfahren und maschineller Autotransfusion relevant werden [30].

DEX-Lösungen

Dextranlösungen werden in Deutschland – im Gegensatz zu den skandinavischen Ländern – kaum noch eingesetzt. Zum Rückgang der Anwendung hat insbesondere die Diskussion über Ausmaß und Schwere der Unverträglichkeitsreaktionen beigetragen, obwohl entsprechende Nachteile statistisch nicht gesichert sind. Dextran ist ein aus Glukoseeinheiten aufgebautes Polysaccharid und wird durch bakterielle Synthese aus Zuckersaft gewonnen. Nach enzymatischer Spaltung in der Blutbahn wird DEX ab einem MG von etwa 50 kD vorwiegend renal eliminiert. 6%ige DEX 60–75 hat eine MVW von etwa 130% und eine VWD von 4–6 h; 10%ige DEX 40 eine MVW von mindestens 175% bei einer VWD von 3–4 h. Die empfohlenen Maximaldosen betragen jeweils 1,5 g DEX/kg KG/Tag.

HES-Lösungen

Hydroxyethylstärke ist ein aus natürlicher Mais- oder Kartoffelstärke abgeleitetes und aus Glukoseeinheiten aufgebautes Polysaccharid. Durch Einbau von Hydroxyethylgruppen in das Molekül wird die Substanz vor dem raschen Abbau durch die α -Amylase des Serums geschützt. Während die Elimination von GEL und DEX vorwiegend vom mMG abhängt, trifft dies für HES oberhalb der Nierenschwelle von etwa 60 kD nicht in diesem Maß zu; für die protrahierte Aufspaltung

der größeren Moleküle sind hier der Substitutionsgrad und das Substitutionsmuster entscheidend [32].

- Als *Substitutionsgrad* wird der durch Hydroxyethylgruppen besetzte Anteil der Glukoseeinheiten bezeichnet; er beträgt bei den aktuellen Lösungen 0,4–0,5 entsprechend 40–50% (bei älteren Lösungen bis 0,75).
- Als *Substitutionsmuster* wird das Verhältnis der in C₂- oder C₆-Position substituierten Glukoseeinheiten bezeichnet; dieses trägt ebenfalls zum Volumeneffekt bei, weil C₆-Bindungen schneller durch α -Amylase gespalten werden als C₂-Bindungen.
- Eine 6%ige HES (60 g HES in 1000 ml Trägerlösung) mit einem mMG von 130 kD und einem Substitutionsgrad von 40% trägt die *Kurzbezeichnung* 6% HES 130/0,4.

Die vielfältigen Variationsmöglichkeiten des Moleküls haben zu einer großen Zahl von Präparaten mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften geführt (■ **Tab. 2**). Die neuesten HES-Präparate haben ein mMG von 130 kD mit einer gegenüber älteren Präparaten verminderten MG-Streuung. Ihre kürzere Verweildauer hat im Vergleich mit älteren Lösungen besonders die negativen Gerinnungseffekte vermindert. Es sind zwei Grundpräparationen verfügbar, die sich leicht in Substitutionsgrad und -muster und damit im Eliminationsverhalten unterscheiden:

- 6% HES 130/0,4 weist einen Substitutionsgrad von 40% und ein Substitutionsmuster von 9:1 auf. Die MVW beträgt etwa 120%, die VWD etwa 4 h, die HVW etwa 7 h und die HEMD 50 ml/kg KG/Tag entsprechend 3 g HES/kg KG/Tag.
- 6% HES 130/0,42 weist einen Substitutionsgrad von 42% und ein Substitutionsmuster von 6:1 auf. Die MVW beträgt hier etwa 125%; die VWD kann mit etwa 4 h und die HVW mit etwa 7 h angenommen werden. Die HEMD beträgt 50 ml/kg KG/Tag entsprechend 3 g HES/kg KG/Tag. Diese Präparation wird derzeit auch in zwei balancierten Trägerlösungen angeboten, von denen jedoch eine hypoton ist [28].

- 10% HES 130/0,42 ist deutlich hyperonkotisch und liegt in isotoner balancierter Trägerlösung vor. Bislang sind keine Daten zum Volumeneffekt publiziert; es kann jedoch von einer MVW von etwa 150%, einer VWD von etwa 4 h und einer HVW von etwa 7,5 h ausgegangen werden. Die HEMD beträgt 30 ml/kg KG/Tag entsprechend 3,0 g HES/kg KG/Tag.

Im Vergleich von 6% HES 130/0,42 und 6% HES 130/0,4 bei Probanden [22] wurde bei insgesamt vergleichbarem Volumeneffekt für 6% HES 130/0,42 eine Plasma-HWZ von 4,6 h ermittelt, die etwas kürzer war als die von 6% HES 130/0,4 (5,3 h). Die klinische Relevanz dieser eher dezenten Unterschiede ist fraglich.

Natürliche Kolloide

Menschliches Albumin wird in den Hepatozyten als Proalbumin gebildet und besteht aus etwa 580 Aminosäuren, die ein relativ uniformes Molekül mit einem MG von etwa 66 kD bilden. Der Albumingehalt des menschlichen Plasmas von 3,5–5,0 g/dl (507–725 μ mol/l) entspricht etwa 60% des Gesamteiweißes (6,0–8,0 g/dl). Nur 25–40% des Albuminbestands bilden die Plasmafraktion, während 60–75% sich im Interstitium, hier insbesondere der Haut, befinden. Die Biosynthese wird vermutlich über den KOD im Bereich der Hepatozyten geregelt. Pro Tag werden etwa 120–200 mg/kg KG gebildet; diese Menge von 10–15 g beim Erwachsenen stellt etwa 10% des zirkulierenden Anteils und etwa 4% des Gesamtbestands von 300–375 g dar. Die Syntheserate kann im Bedarfsfall verdoppelt werden und entspricht dann etwa 3 Einheiten 20%igem HA 50 ml. Die HWZ von Albumin beträgt in Abhängigkeit von Synthese, Verteilung und Abbau 17–27 Tage, der Mittelwert für zugeführtes Albumin liegt bei 19 Tagen. Isotopenmarkiertes Albumin verlässt die Blutbahn mit einer HWZ von etwa 14 h. Der Wechsel zwischen dem intra- und dem extravasalen Kompartiment ist so ausgeprägt, dass für die Lebensdauer eines Moleküls etwa 14 Passagen errechnet wurden. Der Ort des Abbaus ist nicht eindeutig geklärt; neben Verlusten im Magen-Darm-Trakt spielen intrazel-

luläre Abbau- und Resynthesevorgänge, z. B. in der Leber, eine Rolle.

Die wesentlichen Funktionen der plasmatischen Albuminfraktion sind die Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens über den KOD sowie der Transport von Vitaminen, Spurenelementen, Abbauprodukten, Toxinen und Pharmaka. Daneben trägt Albumin mit etwa 6% zur Pufferkapazität des Blutes bei. Weiter wirkt Albumin als Radikalfänger, bindet Toxine und interagiert mit dem Gerinnungssystem. Dass diese Funktionen nicht unersetzbar sind, zeigt das Naturexperiment von Patienten mit angeborenem Albuminmangel, die bis auf dezente Ödeme keine wesentlichen Störungen erkennen lassen. Hierzu trägt der kompensatorische Anstieg anderer Plasmaproteine bei [13].

Aus menschlichem Plasma gewonnene HA-Lösungen sind in Konzentrationen von 5 und 20% verfügbar. Plasma-proteinlösungen enthalten neben HA auch andere Bluteiweiße. 5%ige HA-Lösung ist schwach hypoonkotisch, während 20%ige HA-Lösung stark hyperonkotisch ist (KOD in vitro 20 bzw. 74 mmHg; eigene unveröffentlichte Ergebnisse, Mittelwerte aus 10 Doppelbestimmungen im Onkometer mit einer 20-KD-Membran).

Renale Nebenwirkungen der Kolloide

Ein Anstieg der Retentionswerte bis zum ANV zählt zu den typischen Folgen des hypovolämischen Schocks und der Sepsis. Als Pathomechanismus der Nierenschädigung durch künstliche Kolloide wird eine onkotisch bedingte Läsion der Tubuli nach Rückresorption rasch ausgeschiedener kleinerer Moleküle mit erhöhter Urinviskosität und bei vermindertem Urinfluss diskutiert. Histopathologisch wird eine osmotische Nephrose mit Vakuolisierung der Tubulusepithelien beschrieben [12].

Bei DEX-Lösungen führt insbesondere die schnelle Ausscheidung der kleineren Moleküle von DEX 40 zu einem starken Viskositätsanstieg im Urin mit Verminderung der glomerulären Filtration bis zur Anurie [18]. Dagegen sind relevante Störungen der Nierenfunktion nach Infusion von GEL-Lösungen bei genauer Auswertung der von Davidson erfassten Studien [7] nicht gesichert; GEL gilt als nephrolo-

gisch unbedenklich und diuresefördernd [23]. Anders stellt sich die Situation bei HES dar. Schortgen et al. [29] wiesen in einer multizentrischen randomisierten Studie bei 129 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nach, dass die Zufuhr von 6% HES 200/0,62 im Vergleich mit 3%iger SC-GEL mit signifikanten höheren Spitzenwerten für das Plasmakreatinin (225 µmol/l vs. 169 µmol/l) sowie höheren Inzidenzen von Oligurie (56 vs. 37%) und ANV (42 vs. 23%) einherging; die untersuchte HES stellte einen unabhängigen Risikofaktor für das ANV dar. Diese Befunde wurden in der VISEP-Studie [27] bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock im Vergleich von 10% HES 200/0,5 (n=262) und Ringer-Laktat-Lösung (n=275) bestätigt. Die Inzidenz des ANV und der Einsatz von Nierenersatzverfahren lagen in der HES-Gruppe signifikant höher als im Vergleichskollektiv und korrelierten mit der kumulativen HES-Dosis. Insgesamt ist ein nephrotoxischer Substanzeffekt von HES wahrscheinlich, der bei Dextran noch ausgeprägter ist und bei GEL sowie HA praktisch fehlt.

Nebenwirkungen der Kolloide auf das Gerinnungssystem

Von allen künstlichen Kolloiden hat DEX die gravierendsten Nebenwirkungen auf die Gerinnung; die Effekte nehmen mit dem MG und dosisabhängig zu. Die Substanz beeinträchtigt die Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten durch Umhüllung und vermindert darüber hinaus die Aktivität von F II, V und VIII. Die über den Dilutionseffekt hinaus gehenden Effekte von GEL auf das Gerinnungssystem gelten als insgesamt gering und klinisch nicht relevant, sodass für GEL-Lösungen keine HEMD zu beachten ist. HES beeinträchtigt die Thrombozytenfunktion durch Blockade von GP-IIb- und -IIIa-Fibrinogen-Rezeptoren und vermindert die Aktivität des vWF und von F VIII. Die negativen Gerinnungseffekte von HES scheinen mit der Plasma-HWZ zu korrelieren, sodass hier derzeit die HES-130-Präparationen mit entsprechend kurzer Verweildauer und damit auch begrenzter HVW die relativ günstigsten sind. Die hohe HEMD der HES 130 (3 g/kg KG/Tag) wird klinisch kaum noch relevant, weil beim Erreichen

dieser Grenze regelmäßig die Indikation zur Zufuhr von GFP oder lyophilisiertem Humanplasma gegeben ist.

Der Abfall von F VIII und vWF nach Infusion von 6% HES 200/0,62 war bei Patienten mit Blutgruppe 0 besonders ausgeprägt ist [16], sodass auch die Blutgruppe des Patienten zu beachten ist. Die F-VIII-Aktivität kann durch Infusion von 0,3 µg/kg KG DDAVP wieder erhöht werden; damit besteht eine gewisse Therapieoption für diese Koagulopathie [6].

Unverträglichkeitsreaktionen

Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Volumenersatzmittel werden als UVR zusammengefasst und in die Schweregrade 0–4 unterteilt. Als Ursache der UVR auf GEL-Präparate gilt die Freisetzung von Histamin. Von DEX ausgelöste UVR beruhen in der Regel auf der Reaktion des Kolloids mit präformierten zirkulierenden Antikörpern. Es liegt eine Kreuzreaktion mit antigenen Strukturen von Bakterienkapseln und Nahrungsbestandteilen vor, sodass schon bei der Erstinfusion eine schwere UVR auftreten kann. Durch die obligatorische Vorinjektion von monovalentem Hapten-DEX werden vorhandene Antikörper blockiert und so die Bildung großer Antigen-Antikörper-Komplexe mit nachfolgender Mediatorenfreisetzung usw. weitgehend, jedoch nicht mit letzter Sicherheit, verhindert. Durch HES ausgelöste UVR können durch Antikörper [9, 20] oder auch durch Histaminfreisetzung [14] entstehen. Die Inzidenz der Antikörperbildung wurde mit etwa 1‰ angegeben [9]. Bei Verwendung von HA wurden neben Sofort- auch Spätreaktionen beobachtet und auf die in den HA-Lösungen enthaltenen Aggregate und Stabilisatoren zurückgeführt.

Die Inzidenz von UVR ist bei allen Kolloiden außerordentlich gering. Signifikante Unterschiede zwischen den Kolloiden sind nicht gesichert.

Zusammenfassende Bewertung

Bei den Kristalloiden haben die in letzter Zeit vermehrt beachtete Chloridintoleranz der Niere und die Gefahr der Dilutionsazidose zur Verbreitung balancierter Lösungen geführt, die durch verminderten Chloridanteil sowie Zusatz von Azetat und ggf. zusätzlich von Malat als metabo-

Abkürzungen	
ADH	antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
ANV	akutes Nierenversagen
AT III	Antithrombin III
BE	„base excess“, Basenüberschuss
BSE	bovine spongiose Enzephalopathie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	„chronic obstructive pulmonary disease“, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DEX	Dextran
DDAVP	Desmopressin
EK	Erythrozytenkonzentrat
EZR	Extrazellulärraum
F	Gerinnungsfaktor
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GEL	Gelatine
GFP	Gefrierplasma
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GP	Glykoprotein
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
HEMD	hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis
HES	Hydroxyethylstärke
HZV	Herzzeitvolumen
HWZ	Halbwertszeit
HVW	Halbwertszeit der Volumenwirkung
INR	„international normalized ratio“
i.v.	intravenös
IVR	Intravasalraum
IZR	Intrazellulärraum
KOD	kolloidosmotischer Druck
KG	Körpergewicht
MVW	maximale Volumenwirkung
MG	Molekulargewicht
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
O ₂	Sauerstoff
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RES	retikuloendotheliales System
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SVR	„systemic vascular resistance“, systemischer Gefäßwiderstand
TK	Thrombozytenkonzentrat
UVR	Unverträglichkeitsreaktionen
VEL	Vollelektrolytlösungen
vWF	Von-Willebrand-Faktor
VWD	Volumenwirkdauer
ZNS	Zentralnervensystem

lisierbaren Anionen der physiologischen Zusammensetzung des EZR nahe kommen. Ringer-Laktat-Lösung weist gegenüber diesen Präparaten deutliche Nachteile auf, weil sie hypoton ist, die Metabolisierung des Laktatanteils mit einem überproportional hohen O₂-Verbrauch einhergeht und die Laktatdiagnostik beeinträchtigt wird.

Unter den künstlichen Kolloiden ist HES insbesondere für den präklinischen und perioperativen Volumenersatz zu empfehlen, während die mehrfach belegten negativen Niereneffekte den Einsatz von HES bei Patienten mit Oligo- oder Anurie sowie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock verbieten. HES 130 ist wegen der geringeren Gerinnungseffekte den höher molekularen HES-Präparaten überlegen. Die Unterschiede zwischen 6% HES 130/0,4 und 6% HES 130/0,42 sind gering; allerdings ist derzeit nur HES 130/0,42 in einer deutlich hyperonkotischen 10%igen Zubereitung sowie in balancierter Trägerlösung verfügbar. Hyperonkotische Lösungen sind insbesondere in der Primärtherapie des hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schocks bei Patienten mit ausreichendem interstitiellen Volumen indiziert. Im Bedarfsfall kann durch Parallelinfusion eines Kristalloids problemlos eine isoonkotische Wirkung mit entsprechend reduzierter Kolloidzufuhr erreicht werden. Die wesentlichen Vorteile der GEL-Lösungen sind die weitgehende Gerinnungsneutralität und insbesondere die fehlenden renalen Nebenwirkungen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. H.A. Adams

Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
adams.ha@mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Adams HA (2007) Mythen und Fakten des Volumenersatzes. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (Hrsg) Refresher-Course – Aktuelles Wissen für Anästhesisten, Nr. 33, 05.–08. Mai 2007, Diomed, Ebelsbach (im Druck)
- Adams HA, Baumann G, Cascorbi I et al. (2005) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G (1998) Volumenersatzmittel – Pharmakologie und klinischer Einsatz. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 33: 2–17
- Adams HA, Trentz O, unter Mitarbeit der IAG Schock der DIVI (2007) Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten. Anesthesiol Intensivmed 48: 73–94
- Boldt J, Schöllhorn T, Münchbach J, Pabsdorf M (2007) A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0,42) in patients undergoing major abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol 24: 267–275
- Conroy JM, Fishman RL, Reeves ST et al. (1996) The effects of desmopressin and 6% hydroxyethyl starch on factor VIII. C. Anesth Analg 83: 804–807
- Davidson IJ (2006) Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. Eur J Anaesthesiol 23: 721–738
- Degrémont AC, Ismail M, Arthaud M et al. (1995) Mechanisms of postoperative prolonged plasma volume expansion with low molecular weight hydroxyethyl starch (HES 200/0,62, 6%). Intensive Care Med 21: 577–583
- Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C et al. (1998) Hydroxyethyl starch antibodies in humans: incidence and clinical relevance. Anesth Analg 86: 1123–1126
- Drummer C, Gerzer R, Heer M et al. (1992) Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. Am J Physiol 262: F744–754
- Giebel O (1968) Verweildauer, Verteilung und Ausscheidung von Plasmaersatzpräparaten. In: Horatz K (Hrsg) Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis. Symposium, Hamburg, 12.01.1968. Thieme, Stuttgart, S 15–24
- Ginz HF, Gottschall V, Schwarzkopf G, Walter K (1998) Exzessive Gewebespeicherung von Kolloiden im retikuloendothelialen System. Anaesthesist 47: 330–334
- Gössli B, Kleinert D, Gössi U (2000) Ein weiterer Fall von Analbuminämie. Schweiz Med Wochenschr 130: 583–589
- Hall BA, Frigas E, Matesic D et al. (2006) Case report: intraoperative anaphylactoid reaction and hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution (Hextend®). Can J Anesth 53: 989–993
- Holte K, Jensen P, Kehlet H (2003) Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. Anesth Analg 96: 1504–1509
- Hurax C, Ankri A, Eyraud D et al. (2001) Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch: the influence of ABO blood group. Anesth Analg 92: 1396–1401
- Köhler H, Kirch W, Pitz H (1978) Volumenzweifeffekt nach einmaliger Infusion von Hydroxyethylstärke. Klin Wochenschr 56: 977–983

18. Köhler H, Zschiedrich H, Clasen R et al. (1982) Blutvolumen, kolloidosmotischer Druck und Nierenfunktion von Probanden nach Infusion mittel-molekularer 10% Hydroxyäthylstärke 200/0,5 und 10% Dextran 40. *Anaesthesist* 31: 61–67
19. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE et al. (1983) Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med* 98 (Part 2): 817–822
20. Kreimeier U, Christ F, Kraft D et al. (1995) Anaphylaxis due to hydroxyethyl-starch-reactive antibodies. *Lancet* 346: 49–50
21. Kreimeier U, Peter K, Meßmer K (2001) Small volume – large benefit? *Anaesthesist* 50: 442–449
22. Lehmann G, Boll M, Hilgers R et al. (2005) HES 130/0.42/6: 1 increases blood volume to the same extent but disappears faster from the circulation than HES 130/0.4/9: 1. *Acta Anaesthesiol Scand* 49 [Suppl 117]: 22 (Abstract)
23. Plasmaersatzmittel (1990) *Arzneimittelbr* 24: 9–12
24. Quilley CP, Lin YSR, McGiff JC (1993) Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol* 108: 106–110
25. Raum D, Rixen D, Linker R et al.; AG Schock und Trauma (2002) Beeinflussung der Plasma-Laktatkonzentration durch laktathaltige Infusionslösungen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 356–358
26. Rehm M, Orth V, Scheingraber S et al. (2000) Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology* 93: 1174–1183
27. Reinhart K, Bloos F, Engel C, for the German Competence Network Sepsis (2006) Hydroxyethyl starch and Ringer's lactate for fluid resuscitation in patients with severe sepsis – results from the VISEP study. *Intensive Care Med* 32 [Suppl 1]: 213
28. Rote Liste Win® 2006/II Version 4.4. Aulendorf: Rote Liste® Service GmbH 2006
29. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 357: 911–916
30. Sümpelmann R, Zander R (2001) Gelatine schützt Erythrozyten in vitro und in vivo vor mechanischer Belastung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36 [Suppl 1]: S62–68
31. Waters JH, Bernstein CA (2000) Dilutional acidosis following hetastarch or albumin in healthy volunteers. *Anesthesiology* 93: 1184–1187
32. Weidler B, Bormann B v, Sommermeyer K et al. (1991) Pharmakokinetische Merkmale als Kriterien für den klinischen Einsatz von Hydroxyäthylstärke. *Arzneimittelforschung* 41: 494–498
33. White H, Cook D, Venkatesh B (2006) The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 102: 1836–1846
34. Wilcox CS (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 71: 726–735
35. Wilcox CS, Peart WS (1987) Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia. *Am J Physiol* 253: F734–741
36. Zander R (2002) Base Excess und Laktatkonzentration von Infusionslösungen und Blutprodukten. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 359–363
37. Zander R (2006) Flüssigkeitstherapie. *Bibliomed, Melsungen*
38. Zander R (1999) Optimaler Hämatokrit 30%: Abschied von einer Illusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 26: 185–190
39. Zander R (1996) Sauerstoff-Versorgung und Säure-Basen-Status bei extremer Anämie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31: 492–493
40. Zander R (1989) Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport mit Kolloiden? In: Lawin P, Zander R, Weidler B (Hrsg) *Hydroxyethylstärke. Eine aktuelle Übersicht*. Thieme, Stuttgart, S 28–34
41. Zander R, Adams HA, Boldt J et al. (2005) Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40: 701–719

Hämostase und Thrombose in der Chirurgie



Die Hämostase mit den Komponenten Blutgerinnung, Gerinnungshemmung und Fibrinolyse stellt im Organismus wichtige Regulations- und Reaktionsmechanismen zur Ver-

fügung. Da der letztendliche Erfolg einer operativen Maßnahme von der Vermeidung sowohl von Blutungskomplikationen als auch von Thrombosen mit bestimmt wird, müssen intra- und perioperative Maßnahmen sowohl die Blutstillung als auch die Thromboseprophylaxe beinhalten.

In der Springer-Fachzeitschrift „Der Chirurg“, Ausgabe 02/2007, finden Sie einen qualifizierten Überblick zum Thema Hämostase und Thrombose in der Chirurgie. Das Heft enthält Beiträge zu folgenden Themen:

- Möglichkeiten der lokalen und systemischen Blutstillung bei chirurgischen Eingriffen
- Vorgehen bei kritischer nichtchirurgischer Großblutung
- Prävention venöser Thromboembolien
- Besonderheiten des Antithrombotikaeinsatzes bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen
- Überbrückende Antikoagulation
- Gutachterliche Aspekte der Thromboseprophylaxe
- Heparininduzierte Thrombozytopenie

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 29,00 unter folgender Adresse:

Springer Distribution Center
Kundenservice Zeitschriften
Haberstraße 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax.: +49 6221-345-4229
E-Mail: subscriptions@springer.com
www.DerChirurg.de