

» Physiologische Erythrozyten- Protektionslösung (PEP)

R. Zander

Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz

Schlüsselwörter: Säure-Basen-Status – Base Excess – Bikarbonat – Erythrozyten – Gelatine

Key words: Acid base status – Base excess – Bicarbonate – Erythrocytes – Gelatine

Einleitung

Immer dann, wenn Erythrozyten außerhalb des Organismus mit einer Spül-, Wasch- oder Verdünnungslösung in Kontakt gebracht werden, sei es zum Beispiel bei der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) oder der Maschinellen Autotransfusion (MAT), treten Probleme bezüglich der optimalen Zusammensetzung derartiger Lösungen auf. Im Idealfalle würde man Human-Plasma verwenden, das aber – insbesondere aus Kostengründen – in diesen Fällen kaum zum Einsatz gebracht wird, da von derartigen Lösungen große Volumina benötigt werden, z. B. mehrere Liter bei der MAT.

Ein optimaler Plasmaersatz sollte daher nicht nur die gleiche ionale Zusammensetzung aufweisen wie das menschliche Plasma (iso-ionisch), sondern auch den gleichen osmotischen (iso-osmotisch bzw. isoton) und kolloidosmotischen Druck aufweisen (iso-onkotisch), wobei dazu ein Kolloid einzusetzen wäre, das die Funktion und Morphologie der Erythrozyten aufrechterhält. Schließlich sollte zusätzlich ein physiologischer pH-Wert der Lösung (iso-hydrisch) eingestellt werden.

Die sogenannte „physiologische Kochsalzlösung“ hingegen, also eine NaCl-Lösung mit einer Konzentration von 0,9 g/dl („0,9%ig“), ist von ihren Eigenschaften her alles andere als physiologisch, wie zu zeigen sein wird.

Plasmaersatz

Die Forderung nach einem Ersatz von Humanplasma orientiert sich logischerweise an der physiologischen Zusammensetzung desselben, wie in Tab. 1 zusammengestellt.

Bei einer Simulation dieser Zusammensetzung tauchen allerdings sehr schnell diverse Probleme auf: Zum einen Komplika-

Tab. 1 Zusammensetzung des menschlichen Plasmas, nach Kationen und Anionen getrennt, Angaben in mmol/l bzw. unter Berücksichtigung der Ladung in mval/l.

Kationen	mmol/l	mval/l	Anionen	mmol/l	mval/l
Na ⁺	142	142	Cl ⁻	103	103
K ⁺	4,5	4,5	HCO ₃ ⁻	24	24
Ca ⁺⁺	2,5	5,0	Laktat ⁻	1	1
Mg ⁺⁺	1,25	2,5	Phosphat ^{---*}	3	6
			Proteinat ⁻		20
Summe		154			154

* 1 mmol/l HPO₄²⁻ sowie organische Phosphate

tionen der Galenik, also den pharmazeutischen Erfordernissen der Zubereitung einer Lösung, nämlich die Elektroneutralität und die Bikarbonat-Problematik. Zum anderen die Suche nach einem möglichen Bikarbonat-Ersatz in Form der sogenannten metabolisierbaren Anionen. Schließlich stellt sich erneut die Frage nach einem idealen, künstlichen Kolloid als Ersatz für das Albumin des Plasmas, da ja für die hier zu besprechende Lösung ein vollkommener Plasma-Ersatz bzw. Austausch in Betracht zu ziehen ist. Diese vier Probleme sollen im Folgenden besprochen werden, um dann einen Lösungsvorschlag für eine physiologische Erythrozyten-Protektionslösung zu machen.

Elektroneutralität

Elektroneutralität bedeutet bei der Herstellung einer wässrigen Lösung, dass über die Einwaage der neutralen Substanzen die Summe der Kationen automatisch der Summe der Anionen entsprechen muss. Die Folge ist, dass die physiologische Konzentration von Natrium (142 mmol/l) einerseits und Chlorid (103 mmol/l) andererseits nicht über die Einwaage von NaCl eingestellt werden kann, wie an den Beispielen der Tab. 2 zu sehen ist.

Die klassische, sogenannte physiologische, d. h. isotone NaCl-Lösung (308 mosmol/l) mit einer Konzentration von 154 mmol/l Na⁺ und 154 mmol/l Cl⁻, ist Beleg hierfür. Dieser Kompromiss beinhaltet neben der Isotonie leider eine zu hohe Natrium und eine deutlich erhöhte Chlorid-Konzentration.

Die Ringer-Lösung ändert an der stark erhöhten Chlorid-Konzentration nichts, allerdings wird die Natrium-Konzentration dem physiologischen Wert etwas mehr angenähert. Mit der sogenannten Ringer-Laktat-Lösung nach Hartmann [3] wird dann versucht, den Kompromiss zu optimieren: Die

Tab. 2 Zusammensetzung ausgewählter Elektrolytlösungen mit ihren Kationen und Anionen sowie metabolisierbaren Anionen (mA⁻) Azetat (A) Glukonat (Gl) und Laktat (L), alle Werte in mmol/l (Angaben nach der Roten Liste).

	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	mA ⁻
0,9 % NaCl	154				154	
Ringer-Lös.	147	4	2,3		156	
Ringer-Laktat	130	5	1	1	112	27 L
Sterofundin	140	4	2,5	1	106	45 L
Thomaejonin	140	4	2,5	1	106	45 A
V Infusionslösung		5		1,5	98	27 A/ 23 Gl
296 mval Elektrolyte						
Tutofusin K 10	140	10	2,5	1,5	103	55 A

Lösung ist etwas hypoton (278 anstelle 308 mosmol/l), die Konzentration von Natrium etwas zu niedrig und die von Chlorid etwas zu hoch. Dies wird mit einem Zusatz eines weiteren Anions ermöglicht, nämlich dem Laktat. Dieses metabolisierbare Anion erfüllt einen zweifachen Effekt: Einmal kann die Chlorid-Konzentration um diesen Betrag vermindert, also normalisiert werden, zum anderen kann es das fehlende Bikarbonat, allerdings nur in vivo, funktionell ersetzen (s. u.).

Ein weiterer Kompromiss mit einem Zusatz von nunmehr 45 mmol/l Laktat (Sterofundin) führt zur optimalen Angleichung aller Kationen und Anionen, allerdings unter Verzicht auf HCO₃⁻. Oder es werden 45 mmol/l Azetat (Thomaejonin) eingesetzt, 27 mmol/l Azetat plus 23 mmol/l Glukonat (V Infusionslösung 296 mval/l) oder sogar 55 mmol/l Azetat (Tutofusin K 10). Diese Beispiele demonstrieren die Bedeutung von HCO₃⁻ und Proteinat- zum Thema Elektroneutralität: Ihre Summe macht beim Fehlen immerhin einen Betrag von 44 mmol/l aus (Tab. 1), den es prinzipiell zu ersetzen gilt, will man alle anderen Elektrolyte in physiologischer Konzentration einstellen.

Proteinat macht hierbei allein 20 mmol/l aus (Tab. 1), die sogenannte Anionenlücke (anion gap), d. h. die Tatsache, dass zwischen der messbaren Summe der Kationen und Anionen im Plasma eine Lücke von 20 mmol/l besteht, die theoretisch mit 12–17 mmol/l abgeleitet werden kann [2]. Damit wird klar, dass eine physiologische Elektrolytzusammensetzung (Isoionie) dann eher erreicht werden kann, wenn die Proteinat-bedingte Anionenlücke durch ein geladenes Kolloid kompensiert wird.

	Kolloid	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	mA ⁻	HCO ₃ ⁻
Onkovertin 6%	60 D	154				154		
Haemacel	35 G	145	5,1	6,25		145		
Gelafundin	30 G	142		1,4		80		
Haes-Steril 6%	60 S	154				154		
Expafusin	60 S	138	4	1,5		125	20 L	
Gelafusal -N in Ringeracetat	40 G	130	5,4	0,9	1	85	27 A	
Gelifundol	55 G	145		0,5		100		30
Longasteril 70 mit Elektrolyten	60 D	140	10	2,5	1,5	103	55 L	
PEP*	32 G	140	4			72,5	10,5 A	24

* zusätzlich 5 mmol/l Phosphat

Mit modifizierter flüssige Gelatine, Oxypolygelatine oder Gelatinepolysuccinat gelingt es, normale Elektrolytkonzentrationen bei Kationen und Anionen inclusive HCO₃⁻ (Gelifundol) einzustellen oder eine normale Natrium- bei verminderter Chlorid-Konzentration ohne HCO₃⁻ (Gelafundin) (s. Tab. 3). Bei Einsatz einer ungeladenen Gelatine muss wieder eine deutlich erhöhte Chlorid-Konzentration in Kauf genommen werden (Haemacel), wie dies für alle anderen ungeladenen Kolloide Dextran- und Hydroxyethylstärke auch gilt, wenn keine anderen Anionen zugesetzt werden (Onkovertin 6% und Haes-Steril 6%) (Tab. 3).

Dass diese Anionenlücke auch in vivo deutlich verändert werden kann, belegen tierexperimentelle Befunde nach einem fast vollständigen Plasmaaustausch gegen Hydroxyethylstärke (ungeladen) oder Gelatine (geladen): Entweder nimmt die Anionenlücke von 13 auf 3 mmol/l deutlich ab (Hydroxyethylstärke) oder sie bleibt mit fast normalen Werten von 11–12 mmol/l praktisch konstant (Gelatine) [10].

Bikarbonat-Problematik

Hierunter soll das Problem verstanden werden, dass der eigentlich notwendige Zusatz von HCO₃⁻ zu einer Infusionslösung, z. B. in Form von NaHCO₃, nur dann in Lösung verbleiben kann, wenn der pH-Wert im Bereich von 7,0–8,0 liegt und der sich einstellende CO₂-Partialdruck (pCO₂) von 10–100 mmHg stabil gehalten werden kann. Das Gas CO₂ bildet sich nämlich spontan aus dem HCO₃⁻ und sorgt für den entsprechenden pCO₂. Dies verlangt eine dicht verschlossene Glasflasche und besondere Vorkehrungen bei der Sterilisation, zumeist Hitze-sterilisation, und schließt einen Beutel als Verpackung somit automatisch aus. Muss der pH der Lösung aus anderen Gründen schwach sauer eingestellt werden, weil z. B. Hydroxyethylstärke, Dextran oder Glucose nur bei pH-Werten um 5,0 sterilisiert werden können, dann kann HCO₃⁻ nicht eingesetzt werden, weil es unterhalb von pH 6,1 (pK der Kohlensäure H₂CO₃) überwiegend als CO₂ + H₂O vorliegt.

Beim pH von 5,1 z. B. würden die zugesetzten 24 mmol/l HCO₃⁻ einen pCO₂ von gut 700 mmHg ausüben, d. h. ca. 22 von 24 mmol/l HCO₃⁻ wären in CO₂ umgewandelt worden. Steigt umgekehrt der pH einer HCO₃⁻ enthaltenden Lösung während der Lagerung über den Wert von 8,0 an, weil CO₂ entweicht und folglich der pCO₂ fällt, wird HCO₃⁻ unter Abspaltung von CO₂ in CO₃²⁻ (Karbonat) umgewandelt.

Tab. 3 Zusammensetzung von exemplarisch ausgewählten kolloidalen Ersatzlösungen mit ihren Kationen und Anionen, metabolisierbaren Anionen (mA⁻) Azetat (A) und Laktat (L) in mmol/l, sowie dem jeweiligen Kolloid (g/l), nämlich Dextran (D), Gelatine (G) oder Hydroxyethylstärke (S) (Angaben nach der Roten Liste) im Vergleich zur physiologischen Erythrozyten-Protektionslösung (PEP).

Dieses CO_3^{--} fällt zusammen mit Ca^{++} oder Mg^{++} als unlösliches CaCO_3 oder MgCO_3 aus und geht damit der Lösung als weißer Niederschlag verloren.

Bleibt festzuhalten, dass das eigentlich mit 24 mmol/l obligatorische HCO_3^- einer Plasmaersatzflüssigkeit nur dann vom Hersteller zugefügt werden kann, wenn der pH der Lösung dauerhaft zwischen 7,0 und 8,0 gehalten wird und kein CO_2 entweichen kann. Dies ist der Grund dafür, HCO_3^- nicht in physiologischer Konzentration einzusetzen, Ausnahmen sind das Gelifundol und die physiologische Erythrozyten-Protektionslösung.

Metabolisierbare Anionen als Bikarbonat-Ersatz

Muss man aus galenischen Gründen auf die Verwendung von HCO_3^- verzichten, werden sogenannte metabolisierbare Anionen bzw. Basen eingesetzt, also zum Beispiel die Salze der Essigsäure (Azetat), Milchsäure (Laktat), Glukonsäure (Glukonat), Äpfelsäure (Malat) und Zitronensäure (Zitrat).

Damit kann man zwei Effekte erzielen: Einmal ist es wie bereits beschrieben möglich, das fehlende Bikarbonat und Proteinat bereits in vitro in dem Sinne zu ersetzen, dass normale Elektrolyt-Konzentrationen, vor allem das Chlorid, eingestellt werden können (Beispiele in Tab. 2). Zum anderen kann damit das fehlende HCO_3^- in vivo ersetzt werden. Dieser zweite Effekt beruht auf der Tatsache, dass im Metabolismus, vor allem der Leber, nur ungeladene Substrate metabolisiert werden. Daraus folgt, dass die Anionen der organischen Säuren wie Azetat, Laktat, Glukonat, Malat und Zitrat nur als Säuren metabolisiert werden, also unter Verbrauch von H^+ -Ionen. Da diese H^+ -Ionen nur aus der H_2CO_3 (Kohlensäure) stammen können, werden äquimolare Mengen an HCO_3^- freigesetzt. Äquimolar bedeutet beim Azetat, Laktat und Glukonat 1 mol HCO_3^- pro mol Anion (einwertige Säuren), aber beim Malat 2 mol HCO_3^- (zweiwertige Säure) und beim Zitrat sogar 3 mol HCO_3^- (dreiwertige Säure) [11,12].

Diese Basen (Salze) können also als HCO_3^- -Vorstufen betrachtet werden, aber erst in vivo bei normaler Leberfunktion, was für diese Betrachtung in vitro keine Rolle spielen kann.

Kolloid als Albumin Ersatz

Ein künstliches Kolloid hat als Albumin-Ersatz nicht nur die Funktion, je nach Konzentration und Molekulargewicht den physiologischen kolloid-osmotischen Druck zu simulieren, sondern es muss auch die Erythrozyten-Protektion des Albumins ersetzen. Hierunter versteht man die Tatsache, dass Albumin schon in Konzentrationen von ca. 1 g/dl Erythrozyten vor mechanischer Hämolyse schützen kann [1,5].

Sümpelmann et al. [8,9] übertrugen diese Eigenschaft auf die Maschinelle Autotransfusion und konnten belegen, dass Gelatine bereits ab einer Konzentration von 0,25 g/dl Erythrozyten vor mechanischer Hämolyse schützen und darüber hinaus die normale Erythrozytenform sichern kann. Die sogenannte physiologische Kochsalzlösung ebenso wie andere Ersatzflüssigkeiten mit den Kolloiden Dextran oder Hydroxyethylstärke zeigen diesen erythrozytenprotektiven Effekt nicht (vergl. dazu Sümpelmann et al. in diesem Supplement). Für eine physiologische, d.h. das Plasma optimal nachbildende, Erythrozyten-

Protektionslösung kommt daher derzeit als künstliches Kolloid nur die Gelatine in Betracht.

Physiologische Erythrozyten-Protektionslösung

Mit der sogenannten physiologischen Erythrozyten-Protektionslösung wird versucht, alle beschriebenen Erfordernisse eines optimalen Plasmaersatzes zu erfüllen. Ihre Zusammensetzung ist in Tab. 3 im Vergleich zu anderen, exemplarisch ausgewählten, kolloidalen Ersatzflüssigkeiten wiedergegeben (von der Fa. B. Braun Melsungen für Versuchszwecke zur Verfügung gestellter Prototyp).

Neben den weitgehend normalen (hypochlorämisch) Elektrolytkonzentrationen (iso-ionisch, iso-tonisch) und unter Verwendung von 32 g/l succinylierter Gelatine (iso-onkotisch, mittleres Molekulargewicht 30.000) zur Erythrozyten-Protektion weist die primär in einem Dreikammer-Beutel aufbewahrte Lösung nach Mischung der drei Komponenten erstmals einen physiologischen Säure-Basen-Status auf (iso-hydrisch), d.h. eine HCO_3^- -Konzentration von 24 mmol/l bzw. einen Base Excess (BE) von 0 mmol/l mit einem pH von ~7,40 und einem pCO_2 von ~40 mmHg.

Die Zusammensetzung der Einzelkomponenten ist in Abb. 1 dargestellt, ebenso die nach Mischung der Komponenten ablaufenden Verdünnungsschritte und Reaktionen.

Für die Lagerung des Kunststoffbeutels über viele Monate ohne zusätzliche Schutzmaßnahmen entscheidend ist die Zusammensetzung des Beutels A:

Dreikammer-Beutel	A	B	C																														
Volumen (l)	0,25	0,25	2,0																														
Inhalt	NaHCO_3 Na_2CO_3	NaCl KCl Azetat/Essigsäure H_2PO_4^- Glucose	Gelatine 4%																														
pH	9,3	5,1	~7,4																														
Verdünnung	1 : 10	1 : 10	1 : 1,25																														
Reaktionen	$\text{CO}_3^{2-} + \text{H}^+ = \text{HCO}_3^-$ $25,3 \text{ HCO}_3^- + 1,3 \text{ H}^+ = 24 \text{ HCO}_3^- + 1,3 \text{ CO}_2$																																
Lösung	<table border="1"> <tr> <td>Na^+</td> <td>140</td> <td>mmol/l</td> <td>pH</td> <td>7,4</td> </tr> <tr> <td>K^+</td> <td>4,0</td> <td>mmol/l</td> <td>pCO_2</td> <td>40 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Cl^-</td> <td>72,5</td> <td>mmol/l</td> <td>HCO_3^-</td> <td>24 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Azetat</td> <td>10,5</td> <td>mmol/l</td> <td>BE</td> <td>± 0 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>HPO_4^{2-}</td> <td>~5,0</td> <td>mmol/l</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glucose</td> <td>5,0</td> <td>mmol/l</td> <td>Gelatine</td> <td>3,2 %</td> </tr> </table>			Na^+	140	mmol/l	pH	7,4	K^+	4,0	mmol/l	pCO_2	40 mmHg	Cl^-	72,5	mmol/l	HCO_3^-	24 mmol/l	Azetat	10,5	mmol/l	BE	± 0 mmol/l	HPO_4^{2-}	~5,0	mmol/l			Glucose	5,0	mmol/l	Gelatine	3,2 %
Na^+	140	mmol/l	pH	7,4																													
K^+	4,0	mmol/l	pCO_2	40 mmHg																													
Cl^-	72,5	mmol/l	HCO_3^-	24 mmol/l																													
Azetat	10,5	mmol/l	BE	± 0 mmol/l																													
HPO_4^{2-}	~5,0	mmol/l																															
Glucose	5,0	mmol/l	Gelatine	3,2 %																													
Volumen 2,5 l																																	

Abb.1 Schematische Darstellung der Zubereitung der physiologischen Erythrozyten-Protektionslösung aus drei Einzelkomponenten eines Dreikammerbeutels: Je nach erforderlichem pH für Sterilisierung und Lagerung werden die drei Einzelkomponenten getrennt aufbewahrt, die fertige Lösung erhält durch Mischen einen pH 7,40 mit pCO_2 40 mmHg und HCO_3^- 24 mmol/l, nachdem die Essigsäure (Beutel B) das vorgelegte Karbonat vollständig in Bikarbonat (Beutel A) umgewandelt und dann 1,3 mmol/l HCO_3^- in CO_2 und H_2O transformiert hat (Angaben bezogen auf 37 °C). Die Zusammensetzung des Beutels A ist mit einem Bikarbonat-Karbonat-Gemisch so gewählt, dass kein CO_2 -Austausch mit der Umgebungsluft stattfinden kann.

Seine Komponenten sind mit einem Bikarbonat-Karbonat-Gemisch so gewählt, dass der $p\text{CO}_2$ dem der Außenluft entspricht ($\sim 0,2$ mmHg), d.h. diese Lösung kann kein aus HCO_3^- entstehendes CO_2 an die Umgebung abgeben noch CO_2 unter HCO_3^- -Bildung aus der Luft aufnehmen.

Für die Einstellung eines pH von 7,40 und $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg wichtig ist, dass die Essigsäure aus dem Beutel B das vorgelegte Karbonat vollständig in Bikarbonat umwandelt und zusätzlich quantitativ 1,3 mmol/l Bikarbonat in CO_2 und H_2O transformiert, damit daraus ein $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg resultiert. Ein $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg zwingt der HCO_3^- -Lösung von 24 mmol/l automatisch einen pH von 7,40 auf (alle Angaben bezogen auf 37°C).

Ein Dreikammerbeutel ist deshalb notwendig, weil Gelatine im Gegensatz zu Dextran und Hydroxyethylstärke nicht bei pH von ca. 5 sondern beim pH von 7 bis 8 sterilisiert werden muss.

Orientierende Versuche zur Stabilität der Einzelkomponenten des Dreikammerbeutels (Ch.-B: 8143 DE 1) haben folgendes Ergebnis erbracht:

Nach Produktion im April 1998 zeigt ein bei Raumtemperatur gelagerter Beutel nach Mischung im September 1999 einen pH von $7,40 \pm 0,01$ ($n=5$), der nach Mischung der Komponenten über mindestens 1 Woche stabil bleibt.

Ein Beispiel eines Anwendungs-Versuches, den negativen Base Excess eines Erythrozytenkonzentrates durch Waschen mit PEP zu normalisieren, ist in Abb. 2 dargestellt (vergl. dazu Abb. 5 im Beitrag Zander et al. in diesem Supplement):

Der mittlere Base Excess (BE) von 20 EK's nimmt durch Waschen in einem Cellsaver mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl) oder Vollelektrolytlösung (VE), also Lösungen ohne HCO_3^- , nochmals ab (von -33 auf -37 bzw. -44 mmol/l), während er

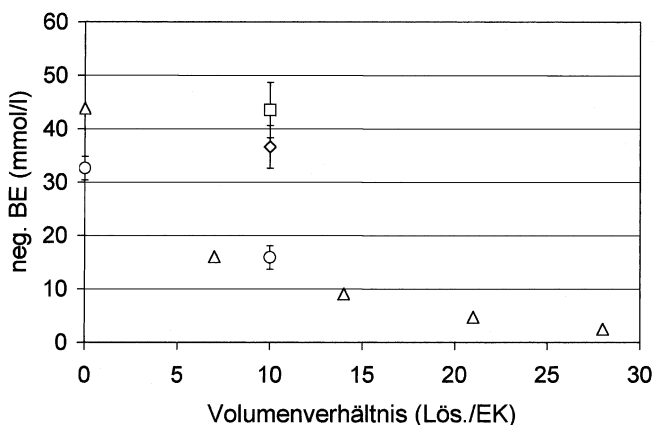


Abb. 2 Normalisierung des mittleren Base Excess (BE, mmol/l) von 20 gelagerten Erythrozytenkonzentraten (EK) durch Waschen im Cellsaver mit 0,9% NaCl-Lösung (NaCl), Vollelektrolytlösung (VE) oder physiologischer Erythrozyten-Protectiönslösung (PEP) (Volumenverhältnis 10: 1) im Vergleich zum Waschen im Reagenzglas ($n=5$) mit PEP (Δ) (Volumenverhältnis bis 30: 1). Wasch-Lösungen ohne HCO_3^- verschlechtern den BE, von -33 auf -37 (NaCl \diamond) bzw. auf -44 mmol/l (VE \square), eine Lösung mit HCO_3^- (PEP) verbessert den BE im Cellsaver von -33 auf -16 mmol/l (O) und normalisiert ihn im Reagenzglas bei einem Volumenverhältnis von 28: 1 von -44 auf fast 0 mmol/l (Δ).

durch Waschen mit PEP mit HCO_3^- von -33 auf -16 mmol/l deutlich verbessert wird. Dabei wurde allerdings im Cellsaver „nur“ das zehnfache Volumen an PEP in Relation zum Volumen des EK eingesetzt. Wird das Volumenverhältnis hingegen von 10: 1 auf fast 30: 1 vergrößert, so gelingt es tatsächlich, den BE durch Waschen der Erythrozyten eines EK im Reagenzglas von anfänglich -44 mmol/l auf fast 0 mmol/l zu normalisieren. Dieser Versuch demonstriert nicht nur die Wirksamkeit einer HCO_3^- -enthaltenden Waschflüssigkeit, sondern zeigt zugleich, welches immense H^+ -Potential in den Erythrozyten eines alten EK vorhanden ist.

Zahlreiche Beispiele für den Einsatz von PEP als Erythrozyten-Protectiönslösung, also Schutz vor mechanisch bedingter Hämolyse, finden sich an anderer Stelle (vergl. dazu Sümpelmann et al. in diesem Supplement).

Literatur

- Butler T, Bradley CA, Owensby JE. Plasma components protect erythrocytes against experimental haemolysis caused by mechanical trauma and by hypotonicity. *Int J Exp Path* 1992; 73: 27–33
- Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 453–467
- Hartmann AF, Senn MJE. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. II. Response of human subjects with acidosis to the intravenous injection of sodium r-lactate. *J Clin Invest* 1932; 11: 337–344
- Himpe D, van Cauwelaert P, Neels H, Stinkens D, van den Fonteyne F, Theunissen W, Muylaert P, Hermanns C, Goossens G, Moeskops J, van Hoof J, Alleman J, Adriansen H. Priming solutions for cardiopulmonary bypass: comparison of three colloids. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 457–466
- Kamavena MV, Antaki JF, Yelswarapu KK, Watach MJ, Griffith BP, Borovetz H S. Plasma protective effect on red blood cells exposed to mechanical stress. *ASAJO J* 1997; 43: 571–575
- Leutschaft R. Clinical experiences with hemodilution during extracorporeal circulation. In: *Modified gelatins as plasma substitutes*. *Bibl haemat* 1969; 33: 569–580
- Silvay J, Schnorrer M, Gebauer I. The use of gelatinous priming solution for extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 55: 350–358
- Sümpelmann R, Günther A, Hillmann G, Lichtinghagen R, Zander R. Gelatine schützt Erythrozyten vor mechanisch bedingter Hämolyse. *Anästhesiol & Intensivmed* 1999; 40: 372
- Sümpelmann R, Günther A, Zander R. Gelatine protects erythrocytes against hemolysis caused by mechanical stress. *Br J Anaesth* 1999; 82 (Suppl. 1): 41
- Sümpelmann R, Schürholz T, Marx G, Thorns E, Zander R. Alteration of anion gap during almost total plasma replacement with synthetic colloids in piglets. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1287–1290
- Zander R. Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewussten Umgang mit HCO_3^- . *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 217–235
- Zander R. Lebermetabolismus und Säure-Basen-Haushalt. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30 (Suppl. 1): 48–51

Prof. Dr. med. R. Zander

Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Universität Mainz
Saarstraße 21
55099 Mainz