

R. Zander¹
H. A. Adams²
J. Boldt³
M. J. Hiesmayr⁴
A. Meier-Hellmann⁵
D. R. Spahn⁶
T. Standl⁷

Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz

Requirements and Expectations for Optimal Volume Replacement

Zusammenfassung

Ein Volumenersatz (volume replacement) soll einen Verlust an intravasalem Volumen ersetzen und eine Hypovolämie zur Sicherung von Hämodynamik und Vitalfunktionen beheben. Dies soll mit einer weitgehend physiologisch zusammengesetzten Lösung inklusive osmotisch und kolloidosmotisch wirksamer Komponenten erfolgen. Dazu wird ein Konsensus zu den folgenden Teilaspekten formuliert: das optimale Kolloid, der fragliche Einsatz von Albumin, das physiologische Elektrolytmuster mit Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphat und ihren Beiträgen zur Osmolalität, der eventuelle Zusatz von Glukose sowie der physiologische Säure-Basen-Status mit Bikarbonat oder ersatzweise metabolisierbaren Anionen, wobei alle Inhaltsstoffe der fertigen Lösung eindeutig zu deklarieren sind.

Der Konsensus unterscheidet einerseits obligatorische Forderungen aus der Verbindung von „evidence-based medicine“ und physiologischen Daten, andererseits aber auch fakultative Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz, also gut begründete Wünsche bzw. Visionen für die Zukunft.

Schlüsselwörter

Volumenersatz · physiologische Lösung · Kolloid · Osmolalität · Säure-Basen-Status

Abstract

A volume replacement should compensate a reduction in the intravascular volume and counteract a hypovolemia so that hemodynamics and vital functions can be maintained. For this therapy, a physiologically-based solution comprising both osmotically and colloid osmotically active components should be administered. A consensus is proposed for this purpose which takes into consideration the following aspects: The optimum colloid, the questionable use of albumin, the physiological electrolyte pattern encompassing sodium, potassium, chloride and phosphate and their contributions to osmolality, an eventual addition of glucose, the physiological acid-base status with bicarbonate or alternately with metabolisable anions, and the importance of a clear declaration of all ingredients. The consensus distinguishes between compulsory requirements derived from evidence-based medicine and physiological data and the potential expectations of an optimal volume replacement, including well-grounded wishes and aspirations for the future.

Key words

Volume replacement · physiologically-based solution · colloid · osmolality · acid-base status

Institutsangaben

- ¹ Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz
² Zentrum Anästhesiologie, Medizinische Hochschule Hannover
³ Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Stadt Ludwigshafen
⁴ Abteilung für Herz-Thorax-Gefäßanästhesie, Universitätskliniken Wien
⁵ Klinik für Anästhesie, Helios Klinikum Erfurt
⁶ Service d'Anesthésiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois Lausanne
⁷ Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Städt. Klinikum Solingen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.R. Zander · Institut für Physiologie und Pathophysiologie · Universität Mainz · Duesbergweg 6 · 55128 Mainz · E-mail: zander@uni-mainz.de

Bibliografie

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2005; 40: 701–719
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2005-870452 · ISSN 0939-2661

Einleitung

Ein adäquater Volumenersatz (volume replacement) ist bei der Behandlung des chirurgischen bzw. traumatisierten Patienten ebenso von zentraler Bedeutung wie bei der Versorgung des kritisch kranken Intensivpatienten. Zum Ausgleich einer Hypovolämie stehen neben (isotonen bzw. hypertonen) kristalloiden Lösungen zahlreiche kolloidale Volumenersatz-Lösungen zur Verfügung. Bei den kolloidalen Lösungen finden sich natürliche Kolloide (Humanalbumin unterschiedlicher Konzentration) und synthetische (Dextran, Gelatine, Hydroxyethylstärke). Obwohl die Arbeiten zu diesem Thema nahezu unübersehbar sind, ist die Wahl des „optimalen“ Volumenersatzes mehr denn je umstritten. Zusätzlich sind in den letzten Jahren einige Fragestellungen aktualisiert worden, die einer Beurteilung im Zusammenhang bedürfen: die Wahl des optimalen Kolloids in Verbindung mit dem kolloidosmotischen Druck, der fragliche Einsatz von Albumin, die Forderungen nach einem physiologischen Elektrolymuster unter Berücksichtigung von Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphat sowie ihren Beiträgen zur Osmolalität der Lösung, der eventuelle Zusatz von Glukose und schließlich die Erwartung, einen physiologischen Säure-Basen-Status einer Lösung zu gewährleisten, sei es durch Einsatz von Bikarbonat oder ersatzweise so genannter metabolisierbarer Anionen.

Das Ziel dieser Arbeit besteht einerseits darin, obligatorische Forderungen aus der Verbindung von „evidence based medicine“ und physiologischen Daten zu formulieren, andererseits aber auch fakultative Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz zu entwickeln, also im Sinne von gut begründeten Wünschen bzw. Visionen für die Zukunft. Zusätzlich werden Forderungen zur Deklaration der Inhaltsstoffe formuliert, damit der Anwender die notwendigen Informationen schnell und sicher erhalten kann.

In allen angesprochenen Teilaspekten haben sich die Autoren um einen Konsens bemüht und stellen diesen zur Diskussion. Die Fa. B. Braun Melsungen wurde gebeten, die Autoren fachlich zu begleiten.

Definitionen

Folgende Nomenklatur wird in dieser Arbeit verwendet:

Ein *Volumenersatz* (volume replacement) soll einen Verlust an intravasalem Volumen ersetzen und eine Hypovolämie zur Sicherung von Hämodynamik und Vitalfunktionen beheben. Dies soll mit einer weitgehend physiologisch zusammengesetzten Lösung inklusive osmotisch und kolloidosmotisch wirksamer Komponenten erfolgen. Dies ist Gegenstand dieser Arbeit.

Eine *Flüssigkeits-Substitution* (fluid substitution) hingegen strebt den Ausgleich bzw. die Kompensation eines drohenden oder existierenden Flüssigkeitsmangels infolge kutaner, enteraler oder renaler Verluste an. Die Zusammensetzung derartiger Infusionslösungen muss zwangsläufig variabel sein, d.h. angepasst an den Verlust. Unterscheidungen nach intra-, peri- und postoperativ bzw. perioperativ und intensivmedizinisch erscheinen nicht mehr nützlich. Eine detaillierte Beschreibung solcher Lösungen steht noch aus und ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Obligatorische Forderungen und fakultative Erwartungen

Das optimale Kolloid

Mit der Zufuhr künstlicher (oder auch natürlicher) Kolloide wird versucht, die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Plasmaproteine zu simulieren, um einen dem Plasma adäquaten kolloidosmotischen Druck und damit eine entsprechende Volumenwirkung zu erzeugen.

Obligatorische Forderungen

Das ideale künstliche Kolloid hat folgende Forderungen zu erfüllen:

- Praktisch unbegrenzte Verfügbarkeit durch Gewinnung aus billigen und ausreichend vorhandenen Rohstoffen, entweder aus pflanzlichem (nachwachsende Rohstoffe wie Getreide) oder tierischem Ausgangsmaterial, mit dem Ziel, dass die Produkte kostengünstiger als Blutprodukte bleiben.
- Die problemlose Lagerung und Konfektionierung muss wie folgt gewährleistet sein: lagerfähig über mehrere Jahre bei üblichen Umgebungstemperaturen; unempfindlich gegenüber Licht und Erschütterungen; verwitterungsfeste Kunststoffgebilde von 250–1000 ml (Standardvolumen 500 ml); bei Bedarf Kunststoffbeutel (ersatzweise -flaschen), um eine schnelle Druckinfusion (nach Entlüftung, falls erforderlich) zu ermöglichen; hygienisch einwandfreie Beimischung von Pharmaka.
- Zwei Profile der maximalen Volumenwirkung müssen verfügbar sein, nämlich hyperonkotisch, initialer Volumeneffekt etwa 150% und isoonkotisch, initialer Volumeneffekt etwa 100%.
- Zwei Profile der Volumenwirkdauer (100%) müssen verfügbar sein, nämlich kurze Wirkdauer von 2 ± 1 h und lange Wirkdauer von 5 ± 1 h.
- Es muss sichergestellt werden, dass die Lösung frei von klinisch relevanten Nebenwirkungen ist, und zwar hinsichtlich Infektiosität, Allergie, Gerinnungssystem, Nieren- und Leberfunktion, Speicherung im Organismus sowie Juckreiz.
- Eine Interaktion mit gängigen klinischen Labormethoden ist auszuschließen.

Fakultative Erwartungen

Im – derzeit kaum realisierbaren – Idealfalle könnte ein künstliches Kolloid folgende zusätzliche Eigenschaften aufweisen:

- Sauerstoff-Transport bei Atmung von Raumluft,
- Ersatz der respiratorischen und nicht-respiratorischen Puffer-eigenschaften des Hämoglobins,
- individuell zusetzbare Gerinnungsaktivität.

Albumin als Kolloid?

Die „Albumin-Industrie“ hat kürzlich ein internationales „promotion program“ mit einem Fördervolumen von 2,2 Millionen US-Dollar aufgelegt, um den Absatz von Albumin zu erhöhen [Yamey 2000]. Der Einsatz von Albumin zum Volumenersatz scheint in der internationalen Literatur tatsächlich eine Renaissance zu erleben, dem stehen aber die nicht unerheblichen Kosten entgegen, die mit der Gabe von Humanalbumin verbunden sind.

Obligatorische Forderungen

Derzeit kann keine Empfehlung für Albumin als Volumenersatzmittel ausgesprochen werden, da keine evidenz-basierten Vorteile von Albumin gegenüber den kostengünstigeren synthetischen Kolloiden bestehen, die Albumin, limitiert durch den hohen Preis, als Volumenersatzmittel überflüssig machen. Selbst in einer aktuellen, groß angelegten Vergleichsstudie über 28 Tage an 7.000 Patienten haben sich Humanalbumin 4% und NaCl 0,9% als weitgehend gleichwertig erwiesen, d. h. für Albumin konnte kein Vorteil nachgewiesen werden [Finfer et al. 2004]. Als Ausnahme von dieser generellen Ablehnung kann vorläufig nur der Volumenausgleich des Säuglings (< 6 Monate) gelten.

Fakultative Erwartungen

Für den Fall, dass Humanalbumin zum gleichen Preis oder sogar billiger als synthetische Kolloide zur Verfügung stehen würde, müsste die „Pro- und Kontra-Albumin“-Diskussion neu geführt werden. Einem vermehrten Einsatz von Albumin würde dann nichts mehr im Wege stehen, da Albumin nicht schlechter bewertet werden kann als die derzeit zur Verfügung stehenden synthetischen Kolloide.

Kolloidosmotischer Druck

Die Deklaration des kolloidosmotischen Druckes zur Beschreibung von maximaler Volumenwirkung und Volumenwirkdauer kann nur nach der gemäß Einwaage zu erwartenden theoretischen Wirkung in vivo erfolgen – bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Metabolismus und Elimination des Kolloids.

Elektrolytmuster

Das physiologische Elektrolytmuster des Plasmas ist weitgehend nachzubilden, und zwar die Kationen entsprechend ihrer Bedeutung Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium und die Anionen Chlorid und Phosphat sowie insbesondere Hydrogenkarbonat (Bikarbonat).

Wenn in dieser Arbeit grundsätzlich nur Konzentrationen und keine Konzentrationsbereiche angegeben werden, dann wird generell unterstellt, dass alle Elektrolytkonzentrationen nur in einem Bereich von $\pm 2\%$ variieren sollten. Diese Streuung wird abgeleitet aus der physiologischen Variation der Plasma-Osmolalität von 288 ± 5 mosmol/kg H_2O , also aufgerundet aus $\pm 1,7\%$ Variation für die Summe aller Elektrolyte, die ca. 95% der Osmolalität ausmachen. Die Tatsache, dass der Hersteller einer Infusionslösung die zulässigen Fehlerbreiten der wirksamen Bestandteile (z. B. Natrium, Kalium, Osmolalität) im Fertigerzeugnis nur mit einer Präzision von $\pm 5\%$ garantieren muss (Feiden 2004), entlässt ihn natürlich nicht aus dieser generellen Forderung.

Obligatorische Forderungen

Natrium bestimmt entscheidend das Volumen des Extrazellularraumes (Volumen der extrazellulären Flüssigkeit, ECFV) und damit automatisch das effektiv zirkulierende Volumen, (intravasale Flüssigkeit, IVFV). Die normale Plasma-Konzentration beträgt 142 mmol/l, woraus die Forderung nach einer Natrium-Konzentration von 138 – 146 mmol/l abgeleitet wird.

Kalium als dominierendes Kation des Intrazellularraumes (Volumen der intrazellulären Flüssigkeit, ICFV) ist elektrophysiolo-

gisch wirksam, insbesondere bei den Rhythmusstörungen des Herzens, und entscheidend für die Nierenfunktion. Die normale Plasma-Konzentration beträgt 4,5 mmol/l, woraus die Forderung nach einer Kalium-Konzentration von 4 – 5 mmol/l abgeleitet wird. Damit würde eine Kalium-Konzentration im oberen Normalbereich unabhängig von der Volumeninfusionsgeschwindigkeit erreicht werden.

Kalzium und Magnesium. Wegen der Bedeutung von Ca^{2+} für die Erregbarkeit von Neuronen, der elektromechanischen Kopplung von Muskelzellen und der Beteiligung an der Blutgerinnung sowie von Mg^{2+} für die neuromuskuläre Erregbarkeit sollen die normalen Plasma-Konzentrationen von 2,5 mmol/l (5,0 mval/l) für Kalzium und 1,25 mmol/l (2,5 mval/l) für Magnesium in etwa erhalten werden.

Chlorid. Neben dem Kation Natrium ist Chlorid das bedeutendste Anion des Extrazellularraumes. Es macht ein Drittel der extrazellulär osmotisch wirksamen Teilchen aus und ist damit nach Natrium bestimmend für das Volumen des Extrazellularraumes. Zusätzlich ist es für die Einstellung des Membranpotenzials verantwortlich. Chlorid wird auch eine große Bedeutung für den Säuren-Basen-Haushalt unterstellt, da jede Änderung der HCO_3^- - oder der Laktat-Konzentration aus Gründen der Elektroneutralität eine entsprechende Änderung der Chlorid-Konzentration bedingen muss. Die normale Plasma-Konzentration beträgt 103 mmol/l, woraus die Forderung nach einer Chlorid-Konzentration von 100 – 106 mmol/l abgeleitet wird, die allerdings (s. u.) kaum zu erfüllen ist.

Phosphat existiert im Körper sowohl in organischer wie anorganischer Form. Es ist das dominante intrazelluläre Anion. Im ECFV befindet sich weniger als 1% des Gesamtphosphats. Trotzdem sind klinische Symptome bei Abfall des extrazellulären Phosphats häufig vorhanden, weil es am Sauerstofftransport, der Bereitstellung energiereicher Phosphate, der Funktion des ZNS, dem Herzrhythmus, der Funktion der Atemmuskulatur sowie der Leukozytenfunktion beteiligt ist.

Aus der normalen Plasma-Konzentration von 0,8 – 1,5 mmol/l wird eine Konzentration von ca. 1 mmol/l abgeleitet.

Bikarbonat oder so genannte metabolisierbare Anionen

Unter den Anionen nimmt Bikarbonat (Hydrogenkarbonat) eine Sonderstellung ein, weil einem Zusatz in physiologischer Konzentration von 24 mmol/l

- galenische Probleme entgegenstehen, Bikarbonat entweicht als CO_2 aus der Lösung,
- die Deklaration der Zusammensetzung der fertigen Lösung zu verbessern ist, damit
- mögliche Änderungen des Säure-Basen-Status des Patienten vermieden werden.

Können die galenischen Probleme bei der Vorgabe von HCO_3^- (24 mmol/l) primär nicht gelöst werden, sind sekundär so genannte metabolisierbare Anionen einzusetzen und tertiär, auch als Ersatz für das fehlende Proteinat (20 mmol/l), ein geladenes Kolloid, also negativ geladene Gelatine oder Hydroxyethylstärke, um so die beiden physiologischen Anionen des Plasmas zu ersetzen.

Obligatorische Forderungen

Deklaration der Inhaltsstoffe. Die Deklaration der Zusammensetzung, und zwar in mmol/l, muss für den Arzt eindeutige Angaben über eventuelle Wirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt des Patienten enthalten. Die nicht geeignete Titrationsazidität (TA, mmol/l) ist durch BE und BEpot zu ersetzen.

Der Base Excess (BE, mmol/l), in Analogie zu Blut, beschreibt die Wirkung der Lösung auf den Säure-Basen-Status des gesamten Extrazellulärraumes des Patienten, und zwar unter Berücksichtigung der entsprechenden Verdünnung. So erzeugt 1 l einer Lösung mit BE – 30 mmol/l beim Patienten mit 75 kg KG (15 l ECFV) einen BE von – 2 mmol/l.

Der potenzielle Base Excess (BEpot, mmol/l) erfasst zusätzlich die nach Infusion plus Verstoffwechslung metabolisierbarer Anionen verbrauchten oder freigesetzten Beträge an HCO_3^- . So erzeugt 1 l einer Lösung mit BEpot von + 30 mmol/l beim gleichen Patienten (15 l ECFV) – möglicherweise gleich potenziell – einen BE von + 2 mmol/l.

Metabolisierbare Anionen. Werden als Ersatz für HCO_3^- metabolisierbare Basen wie Azetat, Laktat, Glukonat oder Malat (Hydrogenmalat) eingesetzt, sind diese so zu dosieren, dass die physiologische HCO_3^- -Konzentration von 24 mmol/l nachgebildet wird, also Azetat, Glukonat und Laktat mit 24 mmol/l und Malat mit 12 mmol/l. Unter weiterer Berücksichtigung der zwangsweisen Steigerung des O_2 -Verbrauches ist bei der angegebenen Dosierung (bezogen auf 1 l Lösung) das Anion Malat mit nur 0,4 l O_2 dem Azetat mit 1,1 l O_2 sowie dem Laktat mit 1,6 l O_2 und insbesondere dem Glukonat mit 3,0 l O_2 vorzuziehen.

Laktat. Das Anion Laktat soll nicht eingesetzt werden. Da Laktat vornehmlich hepatisch metabolisiert wird, soll es bei Volumemangelschock mit Lakt-Azidose nicht eingesetzt werden, da die Lakt-Azidose ja gerade Ausdruck eines Missverhältnisses von gesteigertem Anfall bei gestörtem hepatischem Abbau ist. Die Steigerung des O_2 -Verbrauches ist erheblich und darf bei bestehender Gewebhypoxie nicht weiter erhöht werden.

Darüber hinaus wird die Laktat-Diagnostik im Plasma (Normalwert $1,5 \pm 0,5$ mmol/l) im Sinne eines Hypoxie-Markers verfälscht, wenn Laktat exogen zugeführt wird. Die Gefahr einer Rebound-Alkalose ist bei Laktat besonders groß, weil sich exogenes und endogenes Laktat addieren können. Wird Laktat trotzdem eingesetzt, soll ausschließlich L-Laktat verwendet werden, andernfalls muss der Hersteller dies deklarieren, wie für Europa zwingend vorgeschrieben.

Fakultative Erwartungen

Volumenersatzlösungen enthalten die wichtige Pufferbase Bikarbonat (HCO_3^-) in physiologischer Konzentration von 24 mmol/l. Damit beträgt der Base Excess 0 mmol/l mit dem Vorteil, dass eine Störung des Säure-Basen-Haushaltes des Patienten im Sinne einer Dilutions-Azidose ausgeschlossen und jede bereits bestehende Azidose oder Alkalose im Sinne einer Normalisierung therapiert wird.

Da ein HCO_3^- -Zusatz aufgrund galenischer Probleme, wenn überhaupt, im Beisein eines Kolloids nur mit einer negativ geladenen Gelatine möglich ist, ist dieses Kolloid unter diesem Gesichtspunkt zu bevorzugen. Soll als Kolloid Hydroxyethylstärke eingesetzt werden, kann die Forderung nach 24 mmol/l HCO_3^- nur mit einem Zweikammerbeutel erfüllt werden.

Vergleichbare Ansätze werden bei der Peritoneal-Dialyse oder der Hämofiltration bereits eingesetzt, als Beispiele werden genannt: Eine CAPD-Lösung (Physioneal, Baxter) für die Peritoneal-Dialyse mit näherungsweise physiologischen Werten für pH, Bikarbonat-Konzentration und pCO_2 oder eine bikarbonathaltige Hämofiltrationslösung (SH-BIC, Braun). Ein weiterer Lösungsansatz wurde beschrieben [Zander 2001]: Ein Zweikammerkonzept, das auf jegliche zusätzliche Verpackung verzichtet und für ein Volumen von 1 – 2 l gedacht ist.

Osmotischer Druck**Obligatorische Forderungen**

- Jeder Volumenersatz sollte isoton sein.
- Eine Lösung ist dann isoton, wenn ihre kryoskopisch (Gefrierpunktserniedrigung, GPE) gemessene (reale) Osmolalität im Vergleich zu allen Körperflüssigkeiten des Menschen einschließlich Plasma mit 288 ± 5 mosmol/kg H_2O in einem Bereich von 280 – 300 mosmol/kg H_2O liegt.
- Die Isotonie wird mit der „berechneten realen“ Osmolalität (mosmol/kg H_2O) deklariert.

Glukose

Glukose bzw. die Plasma-Glukose-Konzentration hat durch aktuelle Daten in der Therapie kritisch kranker Patienten erheblich an Bedeutung gewonnen. Seit langem ist bekannt, dass eine erhöhte Plasma-Glukose-Konzentration mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen assoziiert sind [Mizock 1995]. Aktuell konnte gezeigt werden, dass eine enge Einstellung der Plasma-Glukose-Konzentration auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl ($4,4 - 6,1$ mmol/l) im Vergleich mit einer Therapie, die eine höhere Plasma-Glukose-Konzentration (180 – 200 mg/dl) zulässt, bei Intensivpatienten mit einer niedrigeren Letalität einhergeht [Van den Berghe et al. 2001]. Eine weitere Analyse der Daten konnte zeigen, dass primär nur die eng eingestellte Plasma-Glukose-Konzentration selber, und nicht der Einsatz von Insulin per se, einen günstigen Effekt auf die Inzidenz von Organversagen hat [Van den Berghe et al. 2003].

Obligatorische Forderungen

Auch wenn eine Reihe der heute angebotenen kristalloiden Infusionslösungen Glukose enthalten, ist die Sinnhaftigkeit des Glukosezusatzes trotzdem höchst zweifelhaft. Der physiologische Anteil der Plasma-Glukose an der Plasma-Osmolalität darf mit < 2% als verschwindend gering und damit als vernachlässigbar bzw. korrigierbar bezeichnet werden. Im Rahmen des Versuches, eine möglichst physiologische Volumenersatzlösung zu kreieren, ist Glukose damit nicht zwingend erforderlich.

Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz – Appendix

An dieser Stelle werden die entsprechenden Grundlagen für die formulierten Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz aufgeführt, die entsprechende Gliederung wurde beibehalten.

Das optimale Kolloid

Verfügbarkeit

Die derzeit verfügbaren künstlichen Kolloide [Adams et al. 1998] Gelatine (GEL), Dextran (DEX) und Hydroxyethylstärke (HES) werden aus pflanzlichem (HES und Dextran) oder tierischem Rohmaterial vom Rind (GEL) gewonnen. Bezüglich der Verfügbarkeit ist die pflanzliche Ausgangsbasis unproblematisch. DEX und HES werden aus Pflanzen hergestellt, die praktisch unbegrenzt verfügbar und grundsätzlich billig sind. Die Problematik des tierischen Ausgangsmaterials von GEL wird im Abschnitt „Infektiösität“ dargestellt.

Derzeit wird kein gentechnisch hergestelltes Volumenersatzmittel eingesetzt. Trotzdem liegt hier ein großes Zukunftspotential, sofern es gelingt, den Herstellungsprozess einfach, leistungsfähig und preiswert zu gestalten. Zwei Entwicklungsrichtungen scheinen möglich: die Verbesserung der vorhandenen künstlichen Kolloide und die Entwicklung neuartiger Substanzen. Gentechnische Entwicklungen bezüglich DEX und HES sind eher unwahrscheinlich, weil DEX wegen seines Nebenwirkungspotentials auf Gerinnungssystem und Niere kaum noch benutzt wird und HES breite Variationsmöglichkeiten am Molekül erlaubt, die keineswegs ausgeschöpft sind und keine gentechnische Bearbeitung erfordern. Eine gentechnisch hergestellte GEL würde dagegen den Makel der tierischen Herkunft vermeiden und gleichzeitig die Vorteile dieser Substanz (siehe unter Nebenwirkungen) weiter entwickeln können. Zu den gentechnisch zu entwickelnden oder herzustellenden neuartigen Substanzen zählt insbesondere das Albumin – hier zunächst im Sinne eines „Nachbaus“ – was jedoch insgesamt einen Schritt hin zum physiologischen Volumenersatz bedeutet, der den Anforderungen an ein ideales Kolloid durchaus gerecht werden könnte.

Insgesamt müssen die künstliche Kolloide – ggf. unter Verzicht auf weitere nuancenhafte Verbesserungen wie bei HES 130/0,4 – insgesamt preiswert und billiger als Blutprodukte bleiben. Der weltweite Bedarf ist immens und erfordert eine ubiquitäre Verfügbarkeit und Bezahlbarkeit. Dagegen beruht die Abgrenzung gegenüber den Blutprodukten weniger auf dem Preis als auf den grundsätzlichen Restriktionen, die für diese Produkte gelten.

Initialer Volumeneffekt

Als maximale Volumenwirkung wird der initiale maximale Volumeneffekt in Prozent des infundierten Volumens ohne Berücksichtigung etwaiger Zweiteffekte bezeichnet [Adams et al. 1998]. Hier sind klinisch zwei Profile der maximalen Volumenwirkung wünschenswert:

- eine hyperonkotische Lösung mit einer initialen maximalen Volumenwirkung von etwa 150%,
- darüber hinaus eine isoonkotische Lösung mit einer initialen maximalen Volumenwirkung von etwa 100%.

Die hyperonkotische Lösung ist erforderlich, um bei akutem (nicht chronischem), vital bedrohlichem Volumenmangel die schnellstmögliche Wiederauffüllung des intravasalen Volumens unter Einbeziehung von Flüssigkeitsreserven des Interstitiums zu erzielen. Voraussetzung ist ein entsprechend vorhandenes interstitielles bzw. auch intrazelluläres Volumen.

Der Vorteil dieser Therapie der Hypovolämie besteht darin, dass die schnelle physiologische Volumenregulation unterstützt wird, also Flüssigkeitsverschiebung von extra- nach intravasal mit – abgesehen vom Albumin – physiologisch zusammengesetzter Flüssigkeit, wodurch allerdings der KOD gesenkt wird. Eine hyperonkotische Infusionslösung sorgt hingegen dafür, dass diese Volumenverschiebung unter Aufrechterhaltung des KOD unterstützt wird.

Beispiel: Bei einem Blutvolumen von 5 l und einem Verlust von 1,5 l wird mit dem Ersatz von nur 1,0 l hyperonkotischer Lösung (150%) ein normaler KOD (100%) gesichert, wenn die restlichen 0,5 l (KOD 0%) aus dem Interstitium nachgezogen werden. Eine solche hyperonkotische Kolloid-Lösung steht auf der Grenze zur hyperosmolaren, iso-/hyperonkotischen Lösung und unterliegt denselben Restriktionen bezüglich eines mobilisierbaren Volumens. Die zusätzliche Bereitstellung einer isoonkotischen Lösung ist nicht erforderlich, weil eine hyperonkotische Lösung durch Parallelinfusion oder Mischung mit einer Vollelektrolytlösung isoonkotisch appliziert werden kann. Dies ist logistisch vorteilhaft, setzt jedoch einige pharmakologische Grundkenntnisse voraus.

Die Forderung nach einer maximalen Volumenwirkung von etwa 150% wird derzeit von 10% HES 200/0,5 erfüllt; die Forderung nach einer maximalen Volumenwirkung von etwa 100% u. a. von 6% HES 130/0,4 und GEL-Lösungen (Abb. 1).

Volumenwirkdauer

Die Volumenwirkdauer ist die Zeitspanne, in der das infundierte Volumen zu mindestens 100% intravasal wirksam ist; die Halbwertszeit der Volumenwirkdauer ist die Zeitspanne, in der das infundierte Volumen zu mindestens 50% intravasal wirksam ist [Adams et al. 1998]. Die Volumenwirkdauer ist ein wichtiges Merkmal jedes Volumenersatzmittels und wird vom enthaltenen

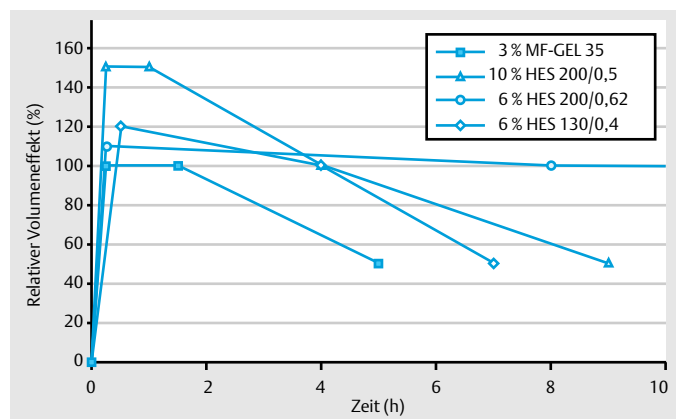


Abb. 1 Relative Volumeneffekte künstlicher Kolloide [nach Adams et al. 1998].

Tab. 1 Pharmakologische Kenndaten künstlicher Kolloide. MVW = maximale Volumenwirkung; VWD = Volumenwirkdauer; HWW = Halbwertszeit der Volumenwirkdauer; HEMD = vom Hersteller empfohlene Maximaldosis. [Nach Adams et al. 1998]

Präparat	MVW	VWD	HWW	HEMD
3% MF-GEL 35	100%	1,5 h	5 h	Keine
6% HES 70/0,5	100%	1,5 h	3,5 h	20 ml/kg KG/d (1,2 g/kg KG/d)
6% HES 130/0,4	120%	4 h	7 h	50 ml/kg KG/d (3,0 g/kg KG/d)
6% HES 200/0,5	100%	4 h	8 h	33 ml/kg KG/d (2,0 g/kg KG/d)
10% HES 200/0,5	150%	4 h	9 h	20 ml/kg KG/d (2,0 g/kg KG/d)
6% HES 200/0,62	110%	8 h	18 h	20 ml/kg KG/d (1,2 g/kg KG/d)
6% HES 450/0,7	100%	4 h	16 h	20 ml/kg KG/d (1,2 g/kg KG/d)

Kolloid bestimmt. Die derzeit vorhandenen Lösungen weisen eine Volumenwirkdauer von 1,5–8 h auf, die Halbwertszeit der Volumenwirkdauer beträgt 3,5–18 h (Tab. 1).

Klinisch sind zwei Profile der Volumenwirkdauer (100%) erforderlich:

- kurze Wirkdauer von 2 ± 1 h und
- lange Wirkdauer von 5 ± 1 h.

Die kurze Wirkdauer (2 ± 1 h) wird in Situationen benötigt, wenn lediglich eine Brücke zur Transfusion – insbesondere von Eigenblutkomponenten – geschlagen werden soll. Darüber hinaus ist die mit der kurzen Wirkdauer verbundene gute Steuerbarkeit in bestimmten intensivmedizinischen Situationen wertvoll, wenn – z. B. bei chronischer Rechtsherzbelastung und unter invasiver Kreislaufüberwachung – eine probatorische Erhöhung der Vorlast zur Steigerung des Herz-Zeit-Volumens erfolgen soll. Derzeit kommen die GEL-Lösungen der Forderung nach kurzer Wirkdauer am nächsten (Abb. 1).

Die lange Wirkdauer (5 ± 1 h) wird derzeit in etwa von 6% HES 130/0,4 und 6% bzw. 10% HES 200/0,5 abgedeckt (Abb. 1). Dies ist die klinisch gebräuchlichste Indikation zur sowohl raschen wie absehbar anhaltenden Anhebung des intravasalen Volumens im Sinne der normovolämischen Hämodilution – und damit der Kernindikation zur Einsparung von Fremdblutkomponenten.

Eine lange Wirkdauer > 8 h wäre nur in Ausnahmesituationen erwünscht. Dazu zählen Szenarien im Bereich der Wehr- und Katastrophenmedizin mit ggf. langen Transport- und sonstigen Wartezeiten sowie begrenzter oder fehlender hämodynamischer Überwachung. 6% HES 200/0,62 erfüllt diese Forderung (Abb. 1).

Ob den GEL-Lösungen nur die durch ältere Untersuchungen [Giebel 1968] belegte, recht kurze Wirkdauer zuzubilligen ist, kann nicht als gesichert gelten. In zwei größeren Studien [Beier et al. 1997; Haisch et al. 2001] konnte im Vergleich von 6% HES 200/0,5 mit 3% GEL 30 bzw. 6% HES 130/0,4 mit 4% GEL 30 kein

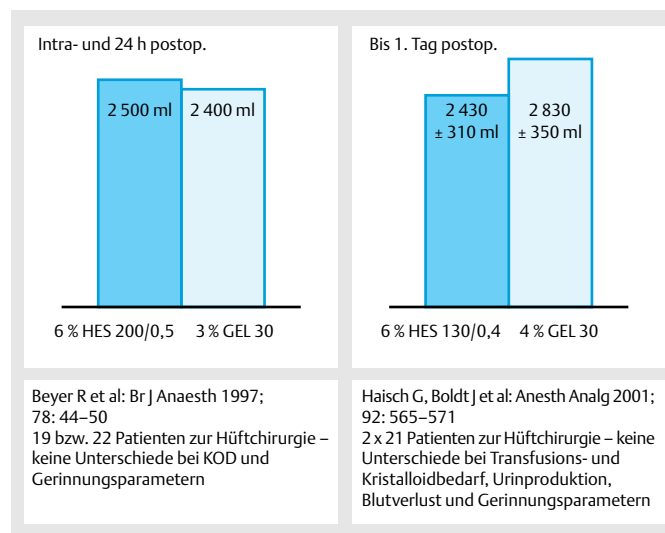


Abb. 2 Vergleich der Volumenwirksamkeit von HES- und GEL-Lösungen [nach Beyer et al. 1997 und Haisch et al. 2001].

signifikanter Unterschied im Infusionsbedarf ermittelt werden (Abb. 2), was für eine vergleichbare Volumenwirkung der eingesetzten Kolloide spricht.

Nebenwirkungsfreiheit

Die Nebenwirkungsfreiheit stellt derzeit das größte Problem dar und bietet damit auch die größten Entwicklungsperspektiven.

Infektiösität. Fehlende Infektiösität ist ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der künstlichen Kolloide gegenüber den Blutprodukten und – neben der raschen und unbegrenzten Verfügbarkeit – einer der Hauptgründe für die Existenz der künstlichen Kolloide.

Aufgrund des pflanzlichen Ausgangsmaterials kann eine Infektiösität von HES und DEX praktisch ausgeschlossen werden. GEL nimmt wegen der Herstellung aus bovinem Material eine Sonderstellung ein.

Obwohl spezifische Infektionsrisiken, hier insbesondere eine Übertragung der Bovinen Spongiosen Enzephalopathie (BSE), wegen des Herstellungsprozesses mit langdauernder Inkubation in stark basischem und sauren Milieu als äußerst unwahrscheinlich gelten, bleibt zu klären, ob GEL nicht auf der Basis von Schlachtprodukten des Hausschweins oder gentechnisch herstellbar ist.

Allergie. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Inzidenz von Unverträglichkeitsreaktionen (UVR) anaphylaktischer oder anaphylaktoider Natur gegenüber den derzeit verfügbaren Volumenersatzmitteln, die gegen die durchaus relevanten Transfusionsreaktionen der Blutprodukte im weitesten Sinn einschließlich Transfusionsassoziierter Lungeninsuffizienz (TRALI) abzuwägen sind. Seit der Studie von J. Ring und K. Meßmer [1977] unter Einsatz von 200906 Einheiten (Abb. 3) hat sich die Verwendung von DEX in Deutschland gegen Null entwickelt, obwohl die Untersuchung keineswegs eine statistische Signifikanz erbrachte und DEX in Skandinavien weiter und erfolgreich benutzt

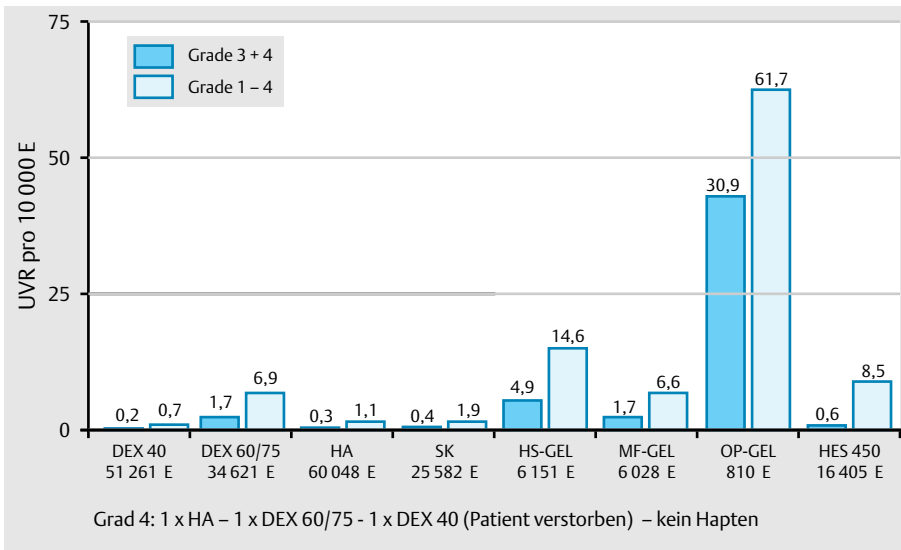


Abb. 3 Inzidenz von Unverträglichkeitsreaktionen nach Schweregraden bei Infusion von 200906 Einheiten an 31 Kliniken. Die Gruppen sind sehr unterschiedlich besetzt. Insgesamt wurden 69 UVR (bei 0,03% der infundierten Einheiten) beobachtet [nach Ring und Meßmer 1977]. HA = Humanalbumin; SK = Serumkonserve; HS-GEL = harnstoffvernetzte Gelatine; MF-GEL = modifizierte flüssige Gelatine (auch: succinylierte Gelatine); OP-GEL = Oxypolygelatine.

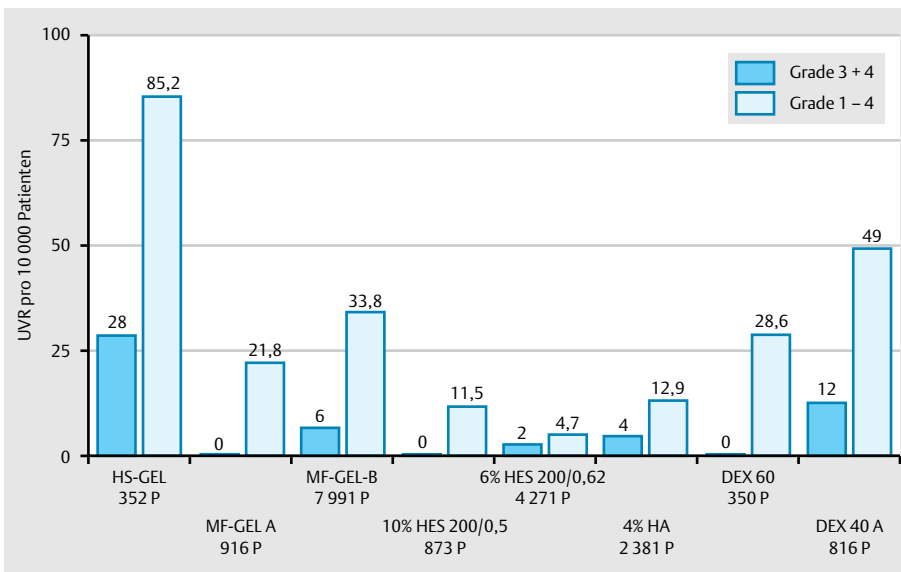


Abb. 4 Inzidenz von Unverträglichkeitsreaktionen nach Schweregraden bei 19593 Patienten an 49 Kliniken; mittleres Infusionsvolumen etwa 750 ml. Die Gruppen sind sehr unterschiedlich besetzt. Insgesamt wurden 43 UVR (bei 0,22% der Patienten) beobachtet [nach Laxenaire et al. 1994]. MF-GEL = modifizierte flüssige Gelatine; HS-Gel = Harnstoffvernetzte Gelatine; HA = Humanalbumin.

wird. Anzumerken ist jedoch, dass der praktische Einsatz von DEX durch die Hapten-Prophylaxe gerade präklinisch erschwert wird. Die genannte Studie hat ebenso wie die Untersuchung von M.C. Laxenaire et al. [1994] an 19 593 Patienten (Abb. 4) letztlich keine signifikanten Unterschiede zwischen den künstlichen Kolloiden bezüglich der Inzidenz von UVR erbracht; dies abgesehen von dem aus statistischer Sicht unzulässigen Verfahren [Laxenaire et al. 1994], drei sehr unterschiedlich besetzte und bewertete GEL-Gruppen zusammengefasst einer besonders günstigen HES-Gruppe gegenüber zu stellen. Insgesamt ist die Inzidenz der UVR mit 0,22% [Laxenaire et al. 1994] relativ gering; umso mehr muss darauf geachtet werden, dass hier bei Einführung neuer Substanzen kein Rückschritt erfolgt.

Gerinnungssystem. Die Literatur zu den negativen Effekten der künstlichen Kolloide auf die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenfunktion ist kaum zu überblicken und soll hier nicht im Einzelnen bewertet werden.

Egli et al. [1997] fanden nach In-vitro-Hämodilution mit 4% MF-GEL und 6% HES 200/0,5 einen deutlich geringeren Einfluss von

GEL auf die Gerinnungszeit als Funktion der plasmatischen und thrombozytären Hämostase. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Fries et al. [2002] (Abb. 5), während Haisch et al. [2001] (Abb. 2) vergleichbare Gerinnungseffekte von 6% HES 130/0,4 und 4% GEL 30 fanden und hiermit zugleich unterstrichen, dass GEL den gerinnungsspezifischen Bezugspunkt für solche Untersuchungen darstellt.

Insgesamt weist DEX die größten und GEL die geringsten Effekte auf; dabei kommt GEL – wenn auch eher historisch bedingt – ohne hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis aus (Tab. 1). Es bleibt festzuhalten, dass die vorhandenen künstlichen Kolloide – wenn auch bei GEL am geringsten – negative Effekte auf die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenfunktion haben und hier noch Verbesserungsbedarf besteht – wenn auch die tatsächliche klinische Problematik der Gerinnungsinteraktionen im Umfeld massiver Blutverluste mit nachfolgendem Übergang auf Blutprodukte kaum relevant ist.

Nierenfunktion. Auch hier gilt DEX als besonders bedenklich und GEL als weitgehend inert. Die meisten Hersteller von GEL-

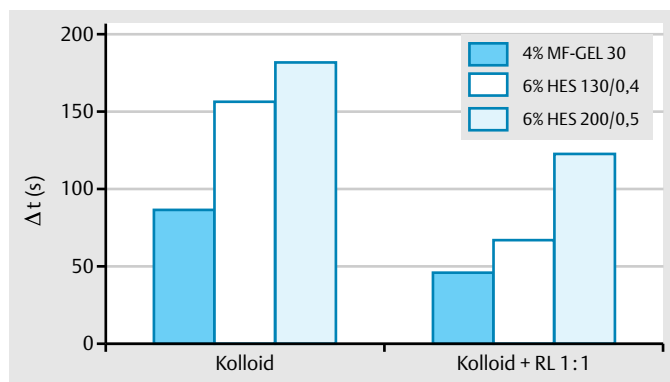


Abb. 5 Gerinnungseffekte von GEL, HES und Ringerlösung (RL). Änderungen der Gerinnungszeit von Vollblut in vitro (ROTEG®-CFT) bei 40% Dilution mit Kolloid oder Kolloid und RL 1:1 [nach Fries et al. 2002].

Lösungen kommen daher in ihrem Rote-Liste-Eintrag [2003] ohne entsprechende Gegenanzeige aus, während z. B. für 6% HES 130/0,4 „Nierenversagen mit Oligo- od. Anurie“ und für HES 200/0,5 „Nierenversagen“ oder „Störungen der Nierenfunktion mit Oligo-/Anurie“ genannt sind.

HES ist jedoch nicht gleich HES, dem Molekulargewicht und dem Hydroxyethylierungsgrad und -muster (und damit der Verweildauer und wohl auch der Volumenwirksamkeit) kommt eine wichtige Rolle zu, und allgemeine klinische Aspekte wie die ausreichende Zufuhr von kristalloiden Lösungen dürfen nicht vernachlässigt werden.

Trotzdem ist nicht zu übersehen, dass zumindest 6% HES 200/0,62 im Vergleich mit 3% GEL 30 bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (Abb. 6) die Nierenfunktion negativ beeinflusst [Schortgen et al. 2001] und auch subtilere Hinweise auf eine Nierenschädigung bestehen [Dehne et al. 1997]. Dies sind Befunde, die weiterer Aufmerksamkeit bedürfen und klinisch relevant sind.

Leberfunktion. Zum Einfluss künstlicher Kolloide auf die Leberfunktion liegen keine speziellen Hinweise vor. Allenfalls kann eine Erhöhung des KOD die Synthese von Humanalbumin vermindern, was aber eher spekulativ bleibt, da es klinisch in den meisten Fällen allenfalls um den Erhalt eines normalen KOD geht und hyperonkotische Zustände – bei entsprechenden interstitiellen Reserven – vom Organismus nicht toleriert und kurzfristig ausgeglichen werden.

Speicherung im Organismus. Grundsätzlich ist zu fordern, dass künstliche Kolloide möglichst vollständig eliminiert werden. Dazu ist in der Regel ein Abbau größerer Moleküle bis zur Nierengängigkeit erforderlich. Die Belege für eine langfristige Speicherung von HES im Monozyten-Makrophagen-System (MMS; früher retikuloendotheliales System, RES) sind unübersehbar. Klinisch evident ist ein persistierender Juckreiz nach Speicherung von HES in entsprechenden Zellen des Integuments, dies insbesondere nach wiederholter Hämodilution.

Förster [1997] geht davon aus, dass alle künstlichen Kolloide zunächst vorübergehend in das MMS gelangen und dort zu erheblichen Teilen durch lysosomale Enzyme abgebaut werden; diese

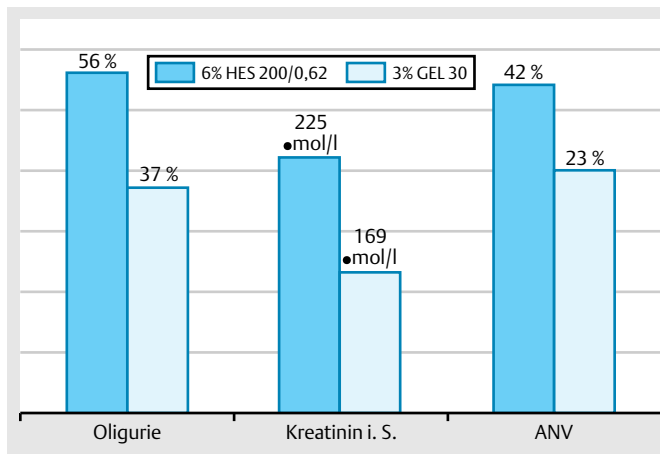


Abb. 6 Renale Effekte von 6% HES 200/0,62 und 3% GEL 30 bei 129 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock [nach Schortgen et al. 2001]. ANV = Akutes Nierenversagen.

Speicherung sei für GEL wegen ihrer geringen Unterschiede zu anderen Eiweißen analytisch kaum nachzuweisen, und HES werde gegenüber DEX deutlich langsamer abgebaut. Relevante Speicherungsphänomene sind damit vor allem für die besonders stabilen HES-Moleküle zu diskutieren. Weiterhin muss die vorübergehende Aufnahme in das MMS mit raschem enzymatischen Abbau von einer längerfristigen Speicherung unterschieden werden. Sowohl HES 450/0,7 [Jesch et al. 1979] als auch HES 200/0,5 [Sirtl et al. 1995] werden beim Menschen nicht nur in das MMS aufgenommen, sondern bleiben dort noch nach Jahren nachweisbar [Sirtl et al. 1995].

Die Bewertung dieses Phänomens im Hinblick auf die Immunkompetenz des Organismus bei schwerstkranken Patienten im hämorrhagischen Schock oder mit Sepsis steht aus. Massive bzw. längerfristige Speicherungseffekte sind grundsätzlich unerwünscht, weil die Klärfunktion des MMS im Sinne des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens limitiert ist. Zur Klärung dieser Frage haben In-vitro-Studien und Untersuchungen an Probanden nur orientierenden Charakter, weil sie die gravierenden pathophysiologischen Veränderungen, denen der Intensivpatient unter dem zusätzlichen Einfluss einer Vielzahl stark wirksamer Medikamente unterliegt, nicht erfassen können. Darüber hinaus unterliegen die künstlichen Kolloide „in vivo“ Veränderungen, die „in vitro“ ebenfalls nicht nachzuvollziehen sind.

Die – wegen der damit verbundenen Volumenwirksamkeit – zeitlich abschätzbare, möglichst vollständige Elimination bleibt daher eine wichtige Forderung an zukünftige Volumenersatzmittel.

Fakultative Erwartungen – Visionäre Effekte Sauerstoff-Transport

Die Forderung nach dem Transport von Sauerstoff bei Atmung von Raumluft wird derzeit bereits von Hämoglobin-Lösungen (Hemoglobin-based oxygen carriers = HBOC) erfüllt, die den Sauerstoff in chemischer Bindung transportieren und ihn entsprechend ihrer Sauerstoff-Affinität an das Gewebe abgeben [Standl 2001, Spahn und Kocian 2003]. Sie können repetitiv auch in höheren Dosen appliziert werden und verengen als NO-Fänger die

großen Widerstandsgefäße, was im Schock kreislaufstabilisierend wirken kann, aber nicht zwingend von Vorteil sein muss. So konnten Bickell et al. 1994 zeigen, dass eine verzögerte Schockbekämpfung bei perforierendem Thorax- oder Abdominaltrauma die Mortalität vermindert.

Eine Studie mit DCLHb (Diaspirin cross-linked hemoglobin) an Patienten mit Polytrauma wurde wegen erhöhter Letalität und höherer Morbidität in der Hämoglobin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit NaCl abgebrochen [Sloan et al. 1999]. Es gibt allerdings eine klinische Studie mit humanem polymerisiertem Hämoglobin, die zeigen konnte, dass die Anzahl an transfundierten homologen Erythrozytenkonzentraten (EK) in der Gruppe der mit HBOC behandelten Notfall-Patienten mit vital bedrohlicher Blutung am ersten Tag signifikant von $10,4 \pm 4,2$ EK (Kontrollgruppe) auf $6,8 \pm 3,9$ EK gesenkt werden konnte [Gould et al. 1998; zitiert bei Standl 2004].

Obwohl mehrere Phase II- und III-Studien die Effektivität verschiedener HBOC hinsichtlich Vermeidung oder Reduktion von homologen EK perioperativ nachweisen konnten [La Murgalia et al. 2000; Levy et al. 2002; Schubert et al. 2003; zitiert bei Standl 2004], hat bislang nur ein Präparat (Hemopure) die Zulassung für die Therapie perioperativer Anämie bei Erwachsenen in Südafrika. Dies liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit an der im Vergleich zur Fremdbluttransfusion höheren Inzidenz an akuten (hämodynamischen) Nebenwirkungen von HBOC [Standl 2004].

Insgesamt sind HBOC keine klassischen Volumenersatzmittel, sondern könnten eines Tages eher als Kombination von Volumenersatzmittel und Sauerstoffträger dienen. Weiter ist ihr Einsatz derzeit auch durch den hohen Preis limitiert.

Ersatz der respiratorischen und nicht-respiratorischen Puffereigenschaften des Hämoglobins

Eine makomolekulare Pufferbase (pK ca. 7,40) mit ausreichender intravasaler Verweildauer könnte die besonderen Puffereigenschaften von Hämoglobin simulieren: Die unbegrenzte (respiratorische) Pufferung von H_2CO_3 mit der Generierung von HCO_3^- sowie die zusätzliche (nicht-respiratorische) Pufferung fixer Säuren (z. B. Milchsäure). Ein CO_2 - und HCO_3^- -freier Volumenersatz mit diesen Eigenschaften würde direkt nach Infusion ohne weiteres Zutun intravasal eine HCO_3^- -Konzentration von 24 mmol/l generieren, sobald ihm ein pCO_2 von 40 mm Hg aufgezungen wird, das Ergebnis wäre dann ein pH von 7,40.

Die einzige, derzeit (selten) klinisch eingesetzte Substanz dieser Art ist Tris oder THAM (Tris-hydroxy-amino-methan, Trometamol), die auch respiratorische und nicht-respiratorische Puffereigenschaften besitzt (pK ca. 7,8), die aber wegen des kleinen Molekulargewichts schnell als Tris-H^+ über die Niere mit deutlicher diuretischer Wirkung ausgeschieden wird.

Gerinnung

Bezüglich der Gerinnungsaktivität sind keine Entwicklungen bekannt, aber auf der Basis der Gentechnik durchaus denkbar. Vorstellbar ist ein Additivum zum Volumenersatzmittel, das über alle pro- und antikoagulatorischen Faktoren – wie Gefrorenes Frischplasma – verfügt und nur im Bedarfsfall zugeführt wird. Über diese Fähigkeit hinaus müssten möglichst auch die übrigen

obengenannten Forderungen erfüllt werden; insbesondere die nach langfristiger Lagerfähigkeit bei üblichen Umgebungstemperaturen.

Weitere visionäre Forderungen, z. B. nach dem Verschluss eines Kapillarlecks [Vincent 1991], erscheinen derzeit nicht realistisch.

Albumin als Kolloid?

Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Humanalbumin ist ein Polypeptid mit 585 Aminosäuren mit einem berechneten Molekulargewicht von ca. 66 kD. Somit ist es ein relativ kleines Plasmaprotein – im Vergleich hierzu Fibrinogen mit einem Molekulargewicht von 340 kD. Humanalbumin-Lösungen bestehen zu etwa 95 % aus Albumin und können wegen des Fehlens von Isoagglutininen und Blutgruppensubstanzen blutgruppenunabhängig eingesetzt werden. Die Lösungen sind unter Raumtemperatur für mehrere Jahre lagerfähig. Kommerziell finden sich 4%- (leicht hyponkotische), 5%- (isoonkotische) und 20%- (hyperonkotische) Albuminlösungen.

Substanzspezifische, klinisch-relevante Veränderungen der Gerinnungsfunktion bzw. Änderungen der Funktion verschiedener Organsysteme (z. B. Nierenfunktion) unter Albumin sind nicht beschrieben. Auch eine Speicherung von Albumin ist nicht zu befürchten. Obwohl Albumin aus gepooltem Plasma gewonnen wird, gelten heutige Albumin-Präparationen durch das Produktionsverfahren als „immunologisch“ sicher. Rekombinante Humanalbumin-Lösungen werden in Zukunft zur Verfügung stehen, wobei hierbei mit noch höheren Kosten zu rechnen ist. Kommerziell zur Verfügung stehende Albumine beinhalten teilweise einen erheblichen Anteil an Spurenelementen (z. B. Aluminium, Vanadium) [Margaron 1998]. Bei Patienten mit akutem Nierenversagen fanden sich unter massiver Zufuhr von Humanalbumin toxische Konzentrationen von Aluminium [Koppel 1988].

Literaturdaten

In Bezug auf Veränderungen der Organperfusion scheint Humanalbumin (HA) der Hydroxyethylstärke (HES) unterlegen: Bei 28 polytraumatisierten und 28 septischen Patienten erfolgte über 5 Tage der Volumenersatz ausschließlich entweder mit HA 20% oder einer HES-Präparation (10% HES 200/0,5) [Boldt 1996]. Bei den Polytraumatisierten (Albumin versus HES) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf wichtige Regulatoren von Makro- und Mikrozirkulation, Makrohämodynamik und Splanchnikusperfusion. Dagegen fanden sich bei den septischen Patienten deutliche Gruppenunterschiede: die erfassten Vasopressor-Systeme (Endothelin, Vasopressin, Noradrenalin) nahmen signifikant deutlicher in der HES-behandelten Gruppe ab.

Systemisch (ANP) und lokal wirksame Vasodilatator-Systeme (Prostaglandine) zeigten signifikante Unterschiede zwischen HES- und HA-behandelten Patienten: ANP nahm nur in der HA-Gruppe zu und die Plasmakonzentration von 6-keto-Prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ (das stabile, aber inaktive Endprodukt von Prostaglandin I_2 [Prostazyklin]) fiel nur in der HES-Gruppe ab. Insgesamt zeigte sich unter langfristigem Volumenersatz mit HES eine günstigere Beeinflussung wichtiger Regulatorsysteme von Makro- und Mikrozirkulation beim Intensivpatienten als unter HA.

In der neueren Original-Literatur finden sich nur drei Arbeiten über die Gabe von Albumin bei Patienten – zwei Arbeiten zeigten günstigere Effekte gegenüber der alleinigen Gabe eines Kristalloids [Ernest 2001, Riegger 2002]. Die Tatsache, dass ein kolloidaler Volumenersatz aus hämodynamischer Sicht in Bezug auf die Veränderungen der Mikrozirkulation sowie bezüglich der Ödemneigung von Vorteil ist, ist bereits seit langem bekannt. Nur eine Arbeit verglich Albumin mit einem synthetischem Kolloid: es fand sich kein Vorteil im Vergleich zu dem synthetischen Volumenersatzmittel [Rehm 2000].

In der Zwischenzeit liegen auch einige Meta-Analysen vor:

1. Eine 1998 veröffentlichte Meta-Analyse der „Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers“ führte zu einer eindeutigen Ablehnung des Einsatzes von Humanalbumin [Cochrane Injuries Group 1998]. Albumin führte bei kritisch kranken Patienten zu einer vermehrten Sterblichkeit (je 17 mit Albumin behandelte Patienten 1 zusätzlicher Todesfall). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Indikation für Humanalbumin äußerst kritisch gestellt werden sollte.
2. In einer 2001 publizierten Meta-Analyse verglichen Wilkes und Mitarbeiter [Wilkes 2001a] die Blutungsneigung nach Gabe von Albumin bzw. Hydroxyethylstärke im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe. Die Lösungen wurden als Volumenersatz vor und nach dem kardiopulmonalen Bypass (CPB) und auch als Zusatz zur Füllung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) verabreicht (priming). In 9 Studien mit insgesamt 354 Patienten wurden die Effekte einer Erstgenerations-HES (Mw 450 kD, DS 0,7) mit Albumin verglichen. Postoperativ fand sich ein signifikant höherer Blutverlust bei den HES- als bei den HA-behandelten Patienten. Wurde dagegen eine mittel-molekulare HES-Präparation appliziert (Mw 200 kD, DS 0,5; 8 Studien mit insgesamt 299 Patienten), zeigte sich unter den Bedingungen der systematischen Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied zum Albumin mehr.
3. Eine weitere Meta-Analyse der gleichen Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss einer Albumin-basierten Therapie auf die Mortalität im Vergleich zu anderen, preisgünstigeren Plasmaersatzmitteln [Wilkes 2001b]. Die Analyse umfasste den Volumenersatz in der Chirurgie bzw. Traumatologie (27 Studien), bei Verbrennung (4 Studien), bei Neonaten (6 Studien), Patienten mit Ascites (5 Studien), andere nicht-spezifizierte Patienten (8 Studien) sowie die Gabe bei Hypalbuminämie (5 Studien). Bei den insgesamt 55 Studien mit insgesamt 3504 Patienten zeigte keiner der untersuchten Größen („outcome“, „mortality“) einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Gabe von Albumin war im Gegensatz zur Meta-Analyse der „Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers“ von 1998 nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden, aber trotz wesentlich höherer Therapiekosten zeigte sich auch keinerlei Vorteil in Bezug auf das Outcome im Vergleich zu den wesentlich preiswerteren synthetischen Kolloiden.
4. Die Frage schließlich, ob Humanalbumin im Vergleich zu Kristalloiden oder Kolloiden die Letalität von Intensivpatienten [Alderson et al. 2002] erhöht, kann nicht als geklärt gelten [Wilkes et al. 2001b].
5. In einer neuen Multizenterstudie an 7000 Patienten haben sich Humanalbumin 4% (Albumex 4: HA 40 g/l, Na 140, Cl 128 und Octanoat 6,4 mmol/l) und NaCl 0,9% (Na 154 und Cl

154 mmol/l) als weitgehend gleichwertig erwiesen, wobei in der NaCl-Gruppe über die ersten 4 Tage ein insgesamt 40% größeres Infusionsvolumen der Testlösungen gemäß Studiendesign vorgegeben wurde [Finfer et al. 2004]. Eine Analyse der Daten zeigt aber, dass das über 4 Tage infundierte Gesamtvolumen (ml) einerseits und die jeweiligen Anteile an Albumex bzw. 0,9% NaCl (ml) (Abb. 7) offensichtlich keine Aussage über die Effektivität der Volumenwirkung beider geprüfter Lösungen zulässt, da bei praktisch gleichen Gesamtvolumina sowohl die Anteile als auch die Unterschiede der Volumina der Prüfsubstanzen zu gering waren.

Klinische Argumente

Als wesentliche Argumente pro Albumin im Rahmen der Volumenersatztherapie gelten die fehlende Speicherung, keine gravierenden Nebenwirkungen insbesondere auf die Gerinnung und keine Höchstmengenbegrenzung bei äußerst geringer Anaphylaxierate.

Finden sich im Rahmen operativer Eingriffe bzw. auf der Intensivstation nur schwerlich Argumente zum Einsatz von Albumin als Volumenersatzmittel, werden immer wieder einige Spezialgebiete als mögliche Indikation für den Einsatz von HA formuliert:

- Neonatologie,
- Lebertransplantation,
- schwere Verbrennungen,
- Volumenersatz bei Schwangeren,
- Ausgleich eines Volumenmangels nach Ascites-Punktion,
- kompensierte Niereninsuffizienz.

Evidenz-basierte Ergebnisse gibt es hierzu nicht, da große Studien hierzu fehlen.

Einzelne Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass auch bei den meisten dieser Krankheitsbilder weitestgehend auf die Gabe von Albumin verzichtet werden kann:

- Bei Vorliegen einer Leberzirrhose bestand die Tendenz, nach Ascitespunktion Albumin-Lösungen als Volumenersatz (und zum gleichzeitigen Ausgleich einer Hypalbuminämie) zu infundieren. Bei Vorliegen eines Volumenmangels zeigten sich

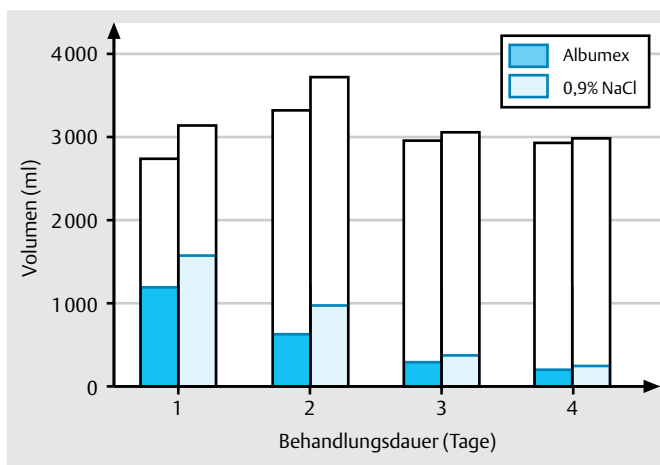


Abb. 7 Infundierte Volumina (ml) von Albumex (Albumin 4%) und 0,9% NaCl als Funktion der Behandlungsdauer (Tage) [nach Finfer et al. 2004].

nach Gabe von Gelatine jedoch keine Unterschiede im Vergleich zur Therapie mit Albumin [Salerno 1991].

- Das große Verbrennungstrauma stellt zwar noch eine mögliche Indikation für die Gabe von Albumin-Lösungen dar – nicht jedoch innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Verbrennung.
- Zweifelsohne ist die Neonatologie ein möglicher Bereich für den Einsatz von Albumin- bzw. Protein-Lösungen. Zu diesem Thema liegen bisher kaum große, systematische Vergleichsuntersuchungen vor. Zum Ausgleich eines Volumenmangels bis zum 6. Lebensmonat sollte vorläufig auf den Einsatz neuer synthetischer Kolloide verzichtet werden, bis die Datenlage hierzu als gesichert bezeichnet werden kann.
- Beim Vorliegen einer kompensierten Niereninsuffizienz kann ohne Probleme auf Albumin als Volumenersatz verzichtet und neuere synthetische Kolloide (z. B. Gelatine, HES) können eingesetzt werden.

In Deutschland muss die Gabe von Humanalbumin wie die Transfusion von Fremdblut bzw. Fremdblutbestandteilen dokumentiert werden. Dies erhöht im Gegensatz zum Einsatz von synthetischen Kolloiden den Mehraufwand erheblich.

Die Kosten für 500 ml 5%-ige Humanalbumin-Lösung betragen ca. 50 Euro, 100 ml einer 20%-igen Humanalbumin-Lösung kosten in Deutschland derzeit ca. 60 Euro.

Kolloidosmotischer Druck

Die Messung des kolloidosmotischen Druckes von Plasma und Volumenersatzlösungen bereitet nach wie vor große Probleme, die vor allem auf die Wahl der geeigneten Membran zurückzuführen sind [Grünert 1985]. Folglich kann die Deklaration des kolloidosmotischen Druckes zur Beschreibung von maximaler Volumenwirkung und Volumenwirkdauer nur nach der gemäß Einwaage zu erwartenden theoretischen Wirkung *in vivo* bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Metabolismus und Elimination des Kolloids erfolgen.

Elektrolytmuster

Natrium

Natrium ist das vorherrschende Kation im Extrazellularraum (ECFV) und bestimmt dort weitgehend die osmotische Kraft. Die Gesamtmenge an Natriumionen bestimmt das Volumen des ECFV. Die meisten Veränderungen des Volumens des Extrazellularraums korrelieren mit Veränderungen des Natrium-Bestandes. Beispiele für Volumenexpansion und Natriumretention wären Herzversagen und Leberzirrhose und für Volumenabnahme und Natriumverlust Erbrechen und Diarrhöe. Das wichtigste Ziel der Regulation des ECFV ist die Aufrechterhaltung eines genügenden effektiv zirkulierenden Volumens (IVFV), das den Transport von Sauerstoff und Nährstoffen zu den peripheren Geweben und den Abtransport von Kohlendioxid sowie Abfallprodukten sowie die humorale Kommunikation zwischen Geweben ermöglicht. Die Regulation des ECFV erfolgt in der Niere durch Veränderungen der Natrium-Ausscheidung oder -Rückresorption.

Die gemessene Natrium-Konzentration im Blut ist nicht ein Maß für den tatsächlichen Natrium-Bestand sondern für das Verhältnis zwischen Natrium-Bestand und Wasserbestand im ECFV. Die

Natrium-Konzentration bestimmt die Verteilung von Wasser zwischen intrazellulär und extrazellulär. Bei Erhöhung der Natrium-Konzentration bewegt sich Wasser aus der Zelle und diese schrumpft, was zu bedeutsamen Veränderungen der Funktion führen kann, da geschrumpfte Zellen typischerweise katabol sind. Das auf Volumenänderung empfindlichste Gewebe ist das Nervengewebe, das auch sehr empfindlich auf rasche Änderungen der Natrium-Konzentration und damit der Osmolalität reagiert. Die Natrium-Konzentration wird in einem sehr engen Bereich konstant gehalten.

Im postoperativen Bereich ist die Hyponaträmie viel häufiger als die Hypernaträmie. Außerdem sind die Störungen am ausgeprägtesten in der frühen postoperativen Phase. Besonders riskant ist in dieser Phase der Volumenersatz mit freiem Wasser oder anderen hypotonen Lösungen.

Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass eine restriktive Flüssigkeitsgabe mit hypotonen Lösungen eine bessere Erholung der gastrointestinalen Funktion ermöglicht [Lobo et al. 2002]; allerdings waren diese Patienten schon intraoperativ mit einem sehr großzügigen Flüssigkeitsregime behandelt worden. Zusätzlich kommt zum Tragen, dass die restriktive Gruppe zur Behandlung auf eine spezielle Station aufgenommen wurde und die Therapie nach physiologischen Endpunkten verändert wurde.

In der späteren Phase (2–4 Tage) nach dem akuten Ereignis gewinnt der oft hohe renale Natrium-Verlust für die Entwicklung der Hyponaträmie an Bedeutung. Dann sind iatrogene Faktoren, die die Ausscheidung von Natrium verändern könnten [Steele et al. 1997; Scheingraber et al. 1999], zu bedenken, insbesondere die überhöhte Chloridzufuhr [Reid et al. 2003], sofern sich Daten von gesunden Probanden auf postoperative Patienten extrapolieren lassen.

Kalium

Kalium ist das vorherrschende Kation des Intrazellularraumes (ICFV). Der Konzentrationsgradient von Kalium an der Zellwand bestimmt die elektrische Ladung der Zellwand und damit die Möglichkeit elektrische Signale fortzuleiten. Daher spielt Kalium eine entscheidende Rolle bei Rhythmusstörungen und für die neuromuskulären Funktionen.

Das Spektrum reicht von relativ benignen tachykarden Rhythmusstörungen, über Vorhofflimmern bis zu Kammerflimmern oder Herzstillstand und analog von peripherer Muskelschwäche bis zur Rhabdomyolyse [Johnson et al. 1999; Pinski 1999].

Nur ein verschwindend kleiner Anteil von 2% des Gesamtkörperkaliums befindet sich im Plasma. Die Plasma-Konzentration gibt keine Auskunft über den Gesamt-Körperbestand. Eine grobe Schätzung besagt, dass bei einem Abfall des Plasma-Kaliums um 1 mmol/l ein Defizit von 200–400 mmol besteht. Allerdings können ähnlich große Veränderungen des Plasma-Kaliums auch unter dem Einfluss von Hormonen oder akuten Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts (metabolisch wie respiratorisch) erreicht werden. Kalium wird über einen aktiven Mechanismus in der Niere ausgeschieden und akkumuliert bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Häufigkeit einer Hypokaliämie ist postoperativ extrem hoch, insbesondere wenn der Zielwert über 4,5 mmol/l liegt, um eine gewisse Prophylaxe gegen Rhythmusstörungen zu erzielen. Über 75% der postoperativen Patienten sind von Hypokaliämie betroffen und rund 50% von Hyperkaliämie. Während die mittlere Ausscheidung nur gering über den erwarteten Mengen liegt, ist die Streuung zwischen Patienten hoch und macht eine Vorhersage schwierig. Die Prophylaxe einer Hypokaliämie zur Verhinderung von tachykarden Rhythmusstörungen ist wichtiger als deren spätere Therapie.

Kalzium und Magnesium

Wegen der Bedeutung von Ca^{2+} für die Erregbarkeit von Neuronen, der elektromechanischen Kopplung von Muskelzellen und der Beteiligung an der Blutgerinnung sowie von Mg^{2+} für die neuromuskuläre Erregbarkeit sollten die Plasma-Konzentrationen in etwa nachgebildet werden.

Chlorid

Chlorid ist das bedeutendste Anion des Extrazellulärraumes. Es macht ein Drittel der extrazellulär osmotisch wirksamen Teilchen aus und ist damit mitbestimmend für das Volumen des Extrazellulärraumes. Es wirkt beim Aufbau des Membranpotentials mit. Chlorid wird eine große Bedeutung für den Säure-Basen Haushalt unterstellt, da eine Änderung der Chloridkonzentration aus Gründen der Elektroneutralität nur durch eine Änderung der HCO_3^- -Konzentration möglich ist. Außerdem wird die rasche Zufuhr von NaCl oft von Unwohlsein und Übelkeit begleitet, wobei als Ursache die Wirkung eines veränderten Membranpotentials angenommen werden kann. Die renale Ausscheidung von Chlorid beträgt etwa 110–250 mmol/d. Die beiden häufigsten pathophysiologischen Zustandsbilder sind die hyperchlorämische Azidose und die hypochlorämische Alkalose. Als Ursache hyperchlorämischer Krankheitsbilder gelten Infusionen großer Mengen NaCl 0,9%. Damit wird eine beginnende renale Azidose bei abnehmender Nierenfunktion oft durch eine iatrogene Azidose (Dilution von HCO_3^- mit Chlorid) verstärkt.

Phosphat

Phosphat ist das dominante intrazelluläre Anion. Im ECFV befindet sich weniger als 1% des Gesamtphosphats. Trotzdem sind klinische Symptome bei Abfall des extrazellulären Phosphats häufig. Intrazellulär ist Phosphat wichtiger Bestandteil vieler Makromoleküle, reguliert enzymatische Reaktionen und muss in freier Form zur Bildung von ATP zur Verfügung stehen. Bei Mangelzuständen kommt es zu Muskelschwäche, Rhythmusstörungen [Reinelt et al. 2001], Störungen des Elektrolyttransports und der neuronalen Aktivierung, aber auch eine Hämolyse ist möglich [Melvin and Watts 2002]. Bei Überschuss besteht zumeist eine gleichzeitige Störung des Kalzium-Stoffwechsels oder der Nierenfunktion.

Eine Hypophosphatämie wurde bei kritischen Erkrankungen bei etwa 15–30% aller Patienten gefunden [Wahr et al. 1999]. Postoperativ ist die Häufigkeit hoch, auch wenn keine Infektion besteht, die eine weitere Erhöhung des Risikos darstellt. Es ist sicher günstig, bei Volumentherapie in der frühen postoperativen Phase genügend Phosphat zuzuführen, um einer Hypophosphatämie vorzubeugen. Als Ausnahme sind Patienten mit Hyperphosphatämie bei chronischem Nierenversagen zu werten.

Tab. 2 Plasma und einfache Infusionslösungen. Angaben in mmol/l, in Klammern in mval/l (unter Berücksichtigung der Ladung) und in mosmol/l (unter Berücksichtigung der osmotischen Wirksamkeit)

	Plasma	NaCl 0,9%	Ringer	Ringer- Laktat
Kationen				
Na^+	142 (142)	154	147 (147)	130
K^+	4,5 (4,5)		4 (4)	5
Ca^{2+}	2,5 (5,0)		2,25 (4,5)	1 (2)
Mg^{2+}	1,25 (2,5)			1 (2)
Summe (mval/l)	154	154	156	139
Anionen				
Cl^-	103 (103)	154	156	112
HCO_3^-	24 (24)			
Laktat $^-$	1,5 (1,5)			27
HPO_4^{2-}	1 (2)			
Sulfat $^{2-}$	0,5 (1)			
Org. Anionen	1,5 (2,5)			
Proteinat $^-$	20			
Summe (mval/l)	154	154	156	139
Osmolarität (mosmol/l)*	291	308	309	276
Osmolalität** (mosmol/kg H_2O)	287	286	287	258
BE (mmol/l)		-24	-24	-24
BEpot (mmol/l)		-24	-24	+3

* gemeint ist die berechnete, theoretische Osmolarität: Wegen der Bindung an Protein bei Ca^{2+} nur 1,3 und bei Mg^{2+} nur 0,7 mosmol/l, incl. Glukose 5, Harnstoff 5 und Protein 1 mosmol/l

** gemeint ist die berechnete, reale Osmolalität

Bikarbonat oder so genannte metabolisierbare Anionen

Galenische Probleme

Elektroneutralität. Die Elektroneutralität aller Körperflüssigkeiten und somit des Plasmas ist gegeben, d.h. die Summe der Kationen kann nur derjenigen der Anionen entsprechen. Dies gilt automatisch auch für jede Infusionslösung, vorgegeben über die Einwaage der neutralen Substanzen (vgl. Tab. 2). Die einfachste Lösung, die so genannte physiologische, weil isotone NaCl-Lösung mit 0,9% (g/dl) bzw. 154 mmol/l Na^+ und zugleich 154 mmol/l Cl^- , somit 308 mosmol/l, hat eine zu hohe Natrium- und deutlich erhöhte Chlorid-Konzentration. Die Ringer-Lösung ändert an der stark erhöhten Chlorid-Konzentration nichts, allerdings wird die Natrium-Konzentration dem physiologischen Wert mehr angenähert. Zusammen machen die beiden Anionen HCO_3^- und Proteinat $^-$ 44 mmol/l aus. Dieser Betrag ist auszugleichen, will man alle Elektrolyte in physiologischer Konzentration anbieten. Mit der Ringer-Laktat-Lösung nach Hartmann [Hartmann und Senn 1932] wurde erstmals versucht, den Kompromiss zu optimieren: Die Lösung ist etwas hypoton (276 anstelle 308 mosmol/l), die Konzentration von Natrium etwas zu niedrig und die von Chlorid etwas zu hoch. Dies wird durch Zugabe des Anions Laktat erreicht, das zusätzlich das fehlende Bikarbonat funktionell ersetzen soll. Als Konzentration wurde 27 mmol/l gewählt und beibehalten, weil zur damaligen Zeit die physiologische HCO_3^- -Konzentration mit 27 mmol/l angenommen wurde.

Bikarbonat-Problematik. Der eigentlich notwendige Zusatz von HCO_3^- zu einer Infusionslösung, z. B. in Form von NaHCO_3 , kann nur dann in Lösung verbleiben, wenn der pH-Wert im Bereich von 7,0–8,0 liegt und der resultierende CO_2 -Partialdruck (pCO_2)

von 10–100 mm Hg stabilisiert wird. Das Gas CO_2 bildet sich spontan aus HCO_3^- (H_2CO_3) und sorgt für den entsprechenden pCO_2 . Dies verlangt eine dicht verschlossene Glasflasche und besondere Vorkehrungen bei der Sterilisation, zumeist Hitzesterilisation, und schließt einen Infusionsbeutel somit vorläufig aus.

Muss der pH der Lösung aus anderen Gründen schwach sauer eingestellt werden, weil Glukose, Dextran oder Hydroxyethylstärke nur bei pH-Werten um 5,0 sterilisiert werden können, kann HCO_3^- nicht eingesetzt werden, weil es unterhalb von pH 6,1 (pK von H_2CO_3) überwiegend als $\text{CO}_2+\text{H}_2\text{O}$ vorliegt. Steigt umgekehrt der pH einer HCO_3^- enthaltenden Lösung während der Lagerung über den Wert von 8,0 an, weil CO_2 entweicht, wird HCO_3^- unter Abspaltung von CO_2 in CO_3^{2-} (Karbonat) umgewandelt. Dieses CO_3^{2-} fällt mit Ca^{2+} oder Mg^{2+} als unlösliches CaCO_3 oder MgCO_3 aus und geht damit der Lösung als weißer Niederschlag verloren. Somit kann das eigentlich mit 24 mmol/l obligatorische HCO_3^- einer Infusionslösung nur dann zugefügt werden, wenn der pH der Lösung dauerhaft zwischen 7,0 und 8,0 gehalten und kein CO_2 entweichen kann [Zander 2001].

Deklaration der Zusammensetzung der fertigen Lösung

Das Arzneimittelgesetz verlangt vom pharmazeutischen Hersteller, alle Inhaltsstoffe zu deklarieren. Dies muss erfolgen über die Einwaage (z. B. g/l) sowie die Zusammensetzung der fertigen Lösung (mmol/l bzw. g/l bei Kolloiden). Für den Arzt relevant ist letztere Angabe.

Typische Beispiele für das Missverhältnis zwischen deklarierter Einwaage und tatsächlicher späterer Zusammensetzung sind:

1. Eingewogenes HCO_3^- ist beim pH der Lösung von 5,1 nicht mehr vorhanden (Hepasteril, Fresenius), sondern als CO_2 entwichen [Zander 1993].
2. Die Einwaage von 30 mmol/l Azetat (Tutofusion K 80, Baxter) erzeugt beim pH der fertigen Lösung von 4,9 tatsächlich eine Azetatkonzentration von nur 20 mmol/l bei immerhin 10 mmol/l Essigsäure [Zander, 1995].

Mögliche Änderungen des Säure-Basen-Status des Patienten

Dilutions- oder Verdünnungs-Azidose. Infusionslösungen ohne die physiologische Pufferbase Bikarbonat erzeugen beim Patienten eine Verdünnungs- oder Dilutions-Azidose, da mit der Infusion einer derartigen Lösung die HCO_3^- -Konzentration des gesamten Extrazellularraumes verdünnt, also vermindert wird. Diese Verdünnung kann iso- bzw. normovolämisch erfolgen, d. h. HCO_3^- geht mit dem Verlust von Blut verloren und das Blut bzw. das ECFV wird durch HCO_3^- -freie Lösung normalisiert, oder das ECFV wird durch HCO_3^- -freie Lösung hypervolämisch vergrößert.

Die Dilutions-Azidose wurde zuerst qualitativ in vivo von Shires und Holman (1948) beschrieben: Eine Abnahme des arteriellen pH auf 7,20 wird im Hunderversuch nach Infusion von 1500 ml einer 0,9% NaCl Lösung in 5 min beobachtet, während dies beim gleichen Volumen einer Lösung mit 30 mmol/l NaHCO_3 nicht erfolgt. Asano et al. (1966) erzeugen später, auch im Hunderversuch, durch Infusion über 25 min von 3,5 ml/kg KG/min einer 0,9% NaCl-, 5% Glukose- oder 5% Mannitol-Lösung eine vergleichbare Dilutions-Azidose, die somit allein Folge der HCO_3^- -Verdünnung und nicht der Chloridzufuhr ist.

Unter in vitro-Bedingungen, d. h. Verdünnung von Blut mit Infusionslösungen, wurde sie scheinbar ausgeschlossen, allerdings mit insuffizienter Methodik [Ahnefeld et al. 1969]; werden hingegen physiologische Bedingungen eingehalten, kann die Dilutions-Azidose sogar quantifiziert werden [Zander 1981]. Die Dilutions-Azidose tritt somit in vivo nur bei schneller Zufuhr großer Volumina auf, eine ausführliche Diskussion dazu findet sich bei Zander (2001).

Zusammenfassend kann die Dilutions-Azidose vorhergesagt werden: Eine iatrogene Störung infolge Bikarbonat-Verdünnung im gesamten Extrazellularraum, die hyperchlorämisch oder hypochlorämisch auftreten kann, je nachdem ob die Dilution mit einer hyper- oder hypochlorämischen Lösung erfolgt ist [Lang und Zander, 2005].

Infusions- und Rebound-Alkalose. Mit einer Infusions-Alkalose muss immer dann gerechnet werden, wenn eine Infusionslösung metabolisierbare Anionen in solchen Konzentrationen enthält, die die ansäuernde Wirkung durch fehlendes Bikarbonat übersteigt. Diese nicht-respiratorische, metabolische Alkalose, tritt bevorzugt postoperativ („the most common clinical acid-base abnormality observed in hospitalized patients“) oder unter Intensivtherapie auf, sie muss als iatrogen bezeichnet werden und wird entweder bagatellisiert oder als seltene Kuriosität angesehen [Lit.-Übersicht bei Zander 1993].

Die eigentliche Ursache liegt meist darin, dass die Verstoffwechslung im (vor allem) Lebermetabolismus nicht immer vorhersehbar ist, da z. B. eine Hypothermie, Anästhesie, Parenchymschädigung, extrakorporale Zirkulation, Lebertransplantation, Azidose oder zu hohe Infusionsgeschwindigkeit den Umsatz beeinflussen können.

In der Pädiatrie gilt sie als Komplikation nach EKZ unter Hypothermie [Schrantz et al. 1995]. Die größte Problematik der in einigen Stunden entstehenden metabolischen Alkalose besteht in der zwangsläufig einsetzenden, kompensatorischen Hypoventilation, die aber die Alkalose nur teilweise kompensiert [Seldin und Gebisch 1989].

Die Hypoxämie des Patienten, d. h. Abnahme der arteriellen O_2 -Konzentration, mit möglicher Gewebshypoxie (Linksverlagerung der O_2 -Bindungskurve) in Verbindung mit einer deutlichen Abnahme des ionisierten Kalziums im Extrazellularraum (Änderung des Gleichgewichts zwischen ionisiertem und proteingebundenem Kalzium) begründen die klinische Symptomatik von Somnolenz und Atemdepression. Atemdepression (Kompensation der Alkalose) und gesteigerter O_2 -Verbrauch (Metabolismus der Anionen) sind aber eine potenziell gefährliche Kombination.

Base Excess und Mortalität bei Polytrauma-Patienten. Als bester Indikator einer Quantifizierung eines akuten Blutverlustes im Tierversuch hat sich das Basen-Defizit (negativer Base Excess) des arteriellen Blutes erwiesen und war damit 27 anderen hämodynamischen und laborchemischen Messwerten überlegen [Waisman et al. 1993].

Erste Beobachtungen aus dem Jahre 1979 an 50 Patienten deuten bereits darauf hin, dass der BE auch für Polytrauma-Patienten

ten ein guter Prognose-Indikator sein könnte [Oestern et al. 1979]. Seit 1990 wurde folgerichtig in vier klinischen Studien [Siegel et al. 1990, Rutherford et al. 1992, Davis et al. 1996, Rixen et al. 2001] an ca. 8.000 Polytrauma-Patienten belegt, dass der Base Excess des Patienten bei Klinikeinweisung tatsächlich im Vergleich zu einer großen Zahl anderer geprüfter Parameter den besten Prognose-Indikator bezüglich Mortalität, Komplikationsrate, Transfusionsbedarf etc. darstellt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine mögliche Zunahme des Basen-Defizits (neg. Base Excess) von der Krankenhaus- zur Intensivstationsaufnahme als valide Abschätzung des späteren Risikos anzusehen ist [Smith et al. 2001, Rixen et al. 2002]. Die Ergebnisse sind in Abb. 8 zusammengefasst.

Natürlich können alle diese Daten nicht belegen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Größen besteht, also in dem Sinne, dass der Base Excess die Mortalität bestimmt. Dieser Gedanke könnte sich aufdrängen, wenn die zeitgleiche Volumengabe betrachtet wird:

In den gleichen Studien wurde nämlich ermittelt, dass die Volumengabe in den ersten 24 Stunden bzw. bis zur Aufnahme auf der Intensivstation für Kristalloide und Kolloide zusammen zwischen 5 und 14 Liter beträgt, in einer Studie allein auf Ringer-Laktat entfallend [Davis et al. 1996]. Zumindest aber kann daraus die Forderung abgeleitet werden, den Säure-Basen-Status eines Polytrauma-Patienten nicht zusätzlich mit Infusionslösungen zu belasten, die seinen Base Excess negativ beeinflussen.

Verbindungen zwischen Säure-Basen- und Elektrolythaushalt. Die täglich über den Urin eliminierten Wasserstoff-Ionen (H^+) entstammen normalerweise fast ausschließlich dem Metabolismus der Schwefel (S)-haltigen Aminosäuren Methionin und Cystein, unter Nahrungskarenz vor allem dem Bindegewebsumbau mit seinen S-haltigen Bausteinen (Dermatan-, Chondroitin-, Keratansulfat etc.). Für jedes entstandene mol Sulfat (SO_4^{2-}) werden nach Hydratisierung zur Schwefelsäure (H_2SO_4) zwei mol H^+ freigesetzt ($2H^+ + SO_4^{2-}$), die nur gebunden an einen Puffer über die Niere ausgeschieden werden können.

Die tägliche Elimination von 25 mmol Sulfat bedingt somit eine Ausscheidung von 50 mmol H^+ , die etwa jeweils zur Hälfte als Phosphat und Ammonium ausgeschieden werden.

Zusätzlich werden pro mol Sulfat zwei mol Kalium eliminiert, beide aus dem ICFV stammend.

Die Aufgabe der Niere besteht nun darin, dieses „Puzzle“ zu lösen, nämlich unter Wahrung der Elektroneutralität

- die Osmolalität des Extrazellularraumes (Wasser, Natrium, Chlorid) bzw. des
- Intrazellularraumes (Kalium) zu regeln und
- die obligatorischen H^+ -Ionen mit Phosphat und Ammonium zu eliminieren sowie
- die harnpflichtigen Substanzen, vor allem Harnstoff und Ammonium, auszuscheiden.

Die Verknüpfung von Säure-Basen- und Elektrolythaushalt ist offensichtlich: Die obligatorische Sulfat-Ausscheidung bedingt die Elimination von H^+ -Ionen, somit auch die von Phosphat, Ammo-

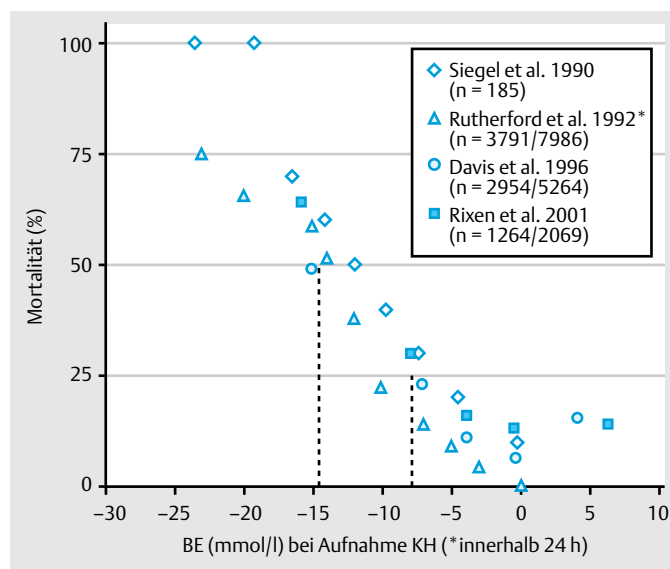


Abb. 8 Zusammenhang zwischen Mortalität (%) von Polytraumapatienten und Base Excess (BE, mmol/l) bei Aufnahme im Krankenhaus (KH) bzw. in den ersten 24 h danach an einem Kollektiv von ca. 8200 Patienten, statistisch ausgewählt aus ca. 15300 Patienten: Der BE bei Aufnahme bzw. 24 h danach prognostiziert erstaunlich präzise eine spätere Mortalität von z. B. 25% bei einem BE von ca. -8 mmol/l, eine spätere Mortalität von 50% bei einem BE von ca. -14 mmol/l [nach Zander 2002].

nium und Kalium, während extrazelluläres Natrium und Chlorid mit Wasser vornehmlich die Osmolalität und damit den Volumenstatus des ECFV definieren.

Deklaration der Inhaltsstoffe

Eine mögliche Beeinflussung des Säure-Basen-Status des Patienten durch eine Infusionslösung kann wie folgt deklariert werden.

pH-Wert

Die Angabe des pH-Wertes erfolgt regelmäßig und ist für den Arzt praktisch ohne Bedeutung.

Die Werte liegen meist im Bereich von 5–6.

Titrationssazidität (TA, mmol/l)

Dies ist diejenige Menge an OH^- -Ionen (mmol/l), die notwendig ist, den pH-Wert der Lösung im Labor auf 7,40 zu titrieren, und zwar bei $37^\circ C$ und einem pCO_2 von 0 mm Hg. Sie kann gemessen oder aufgrund der Zusammensetzung berechnet werden. Ihre Angabe ist verpflichtend, manchmal offensichtlich falsch (32 mmol/l, Parenteral EK G 5, Serag-Wiessner) [Zander 2002] oder mit einem zu großzügigen Bereich (12–25 mmol/l, Aminosäure N-Hepa 8%, Fresenius Kabi) angegeben [Zander 1995].

Die Werte liegen zwischen ≤ 1 mmol/l für Elektrolytlösungen und 55 mmol/l, wenn die Lösungen Aminosäuren oder Phosphat enthalten [Zander 1995].

Base Excess (BE, mmol/l)

Fehlt der Infusionslösung die physiologische Pufferbase Bikarbonat, muss der Organismus das fehlende HCO_3^- von 24 mmol/l

nach Infusion ersetzen. Diese Tatsache wird mit dem Base Excess BE einer Lösung in vitro, in Analogie zu Blut, definiert: Die Messung oder Berechnung derjenigen Menge an HCO_3^- (mmol/l), die notwendig ist, den pH-Wert der Lösung auf 7,40 zu titrieren, und zwar bei 37 °C aber, im Gegensatz zur TA, jetzt bei pCO_2 von 40 mm Hg. Der BE kann gemessen oder aufgrund der Überlegung ermittelt werden, dass das Fehlen von 24 mmol/l HCO_3^- einem BE von -24 mmol/l entsprechen muss. Angegebene Werte liegen zwischen -24 und -84 mmol/l [Zander 2002].

Potenzieller Base Excess (BEpot, mmol/l)

Soll der negative BE einer Infusionslösung über den Zusatz so genannter metabolisierbarer Anionen kompensiert werden, wird zur Charakterisierung dieser Infusionslösung der so genannte potenzielle Base Excess BEpot vorgeschlagen [Zander 1993, 1995, 2002]. Der BEpot einer Infusionslösung ist diejenige Menge an HCO_3^- , die nach Infusion plus Verstoffwechslung im Organismus verbraucht oder freigesetzt werden kann. Dieser Wert ergibt sich aus der Addition von BE (mit negativem Vorzeichen) in mmol/l und der Summe der metabolisierbaren Anionen, unter Berücksichtigung der Wertigkeit (Azetat, Laktat, Glukonat einwertig, Malat zweiwertig, Zitrat dreiwertig) ebenfalls in mmol/l. Angegebene Werte liegen zwischen +31 und -227 mmol/l [Zander 2002].

Lösungen ohne metabolisierbare Anionen und ohne HCO_3^- haben einen BEpot von -24 mmol/l, also verursacht 1 l Ringer-Lösung beim Patienten mit 15 l ECFV einen BE von ca. -1,5 mmol/l im Sinne einer Dilutions-Azidose. Ringer-Laktat-Lösung hingegen mit einem BEpot von +3 mmol/l führt zu praktisch keiner Beeinflussung des Säure-Basen-Status des Patienten, unterstellt Laktat kann metabolisiert werden.

Metabolisierbare Anionen

Als Ersatz für HCO_3^- werden heute metabolisierbare Basen (Anionen organischer Säuren) eingesetzt, nämlich Azetat (Essigsäure), Laktat (Milchsäure), Glukonat (Glukonsäure), Malat oder Hydrogenmalat (Äpfelsäure) und Zitrat (Zitronensäure), die in der intakten (!) Leber (vor allem Laktat) bzw. im Muskel (vor allem Azetat und Malat) unter Verbrauch von H^+ -Ionen und Sauerstoff das fehlende HCO_3^- freisetzen. Da beim pH von 7,40 (CH^+ nur 40 nmol/l) die einzige H^+ -Ionen-Quelle des Organismus die Kohlensäure H_2CO_3 ist - mit 1,2 mmol/l wenig, aber unbegrenzt aus $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ nachlieferbar - wird HCO_3^- in äquimolaren Mengen freigesetzt: bei Azetat, Glukonat und Laktat 1 mol/mol, bei Malat 2 mol/mol und bei Zitrat 3 mol/mol.

Am Beispiel der Milchsäure bzw. des Laktats soll dies verdeutlicht werden.

Schon in körperlicher Ruhe geben viele Organe Milchsäure (Laktat) ab, z. B. das Gehirn, der Muskel, die Nierenrinde, Blutzellen und die Haut. Dies macht im Mittel 0,7 - 1,3 mmol/h/kg aus, also bei 75 kg KG etwa 75 mmol/h. Etwa 50 - 70% hiervon werden von der Leber, der Rest vor allem von der Niere, aber auch vom Herzen aufgenommen und abgebaut. Somit setzt die Leber pro Stunde etwa 50 mmol/h H^+ -Ionen aus Milchsäure um, vergleichbar der H^+ -Elimination über die Niere, allerdings pro Tag. Das Fließgleichgewicht Milchsäure-Bildung versus -Abbau ergibt die physiologische Plasma-Laktat-Konzentration von ca. 1,5 mmol/l.

Die unter Hypoxie im Gewebe vermehrt entstehende und vollständig dissoziiert vorliegende Milchsäure führt zu der bekannten Azidose, als Lakt-Azidose (für Milchsäure) und nicht Laktat-Azidose (für Laktat) bezeichnet. Ist die Leber funktionstüchtig, d. h. nicht auch hypoxisch gestört, so wird die Milchsäure oxidativ zu CO_2 und H_2O verstoffwechselt oder zur Glukoneogenese benutzt, wodurch die Azidose normalisiert wird.

Wird dem Organismus hingegen parenteral Laktat zugeführt, kommt es primär zu keiner Änderung des pH-Wertes. Erst sekundär, d. h. im Laufe von Minuten bis Stunden, wenn das Laktat als Milchsäure im Stoffwechsel metabolisiert wird, werden die äquimolaren H^+ -Ionen dem ECFV entzogen, HCO_3^- -Ionen freigesetzt, und der pH-Wert steigt im Sinne einer Alkalose. Das Ausmaß der infolge Zufuhr der Base Laktat entstehenden Alkalose hängt natürlich von der Menge und Infusionsgeschwindigkeit des Laktats ab. Der maximale hepatische Umsatz und damit die HCO_3^- -Freisetzung beträgt je nach metabolisierbarem Anion pro Stunde bei Laktat bis ca. 400 mmol, bei Malat bis ca. 1000 mmol (zweiwertig) und bei Azetat bis ca. 5000 mmol.

Allein als „ HCO_3^- -Ersatz“ sind metabolisierbare Anionen somit nur eingeschränkt geeignet:

Sie steigern den O_2 -Verbrauch, beim Laktat vor allem der Leber, und sie bergen bei Überdosierung die Gefahr der metabolischen Rebound-Alkalose mit obligatorischer kompensatorischer Hypoventilation, also eine problematische Kombination von Atemdepression bei deutlich gesteigertem O_2 -Verbrauch.

Steigerung des O_2 -Verbrauchs durch metabolisierbare Anionen. Bei der Steigerung des O_2 -Verbrauchs sind Laktat und Malat gleichwertig (3 mol/mol), unterboten vom Azetat (2 mol/mol) und überboten vom Glukonat (5,5 mol/mol).

Bezogen auf die Bildung von HCO_3^- aber benötigt Malat (2 mol HCO_3^- /mol) am wenigsten Sauerstoff (1,5 mol/mol) gefolgt von Azetat (2 mol/mol), Laktat (3 mol/mol) und Glukonat (5,5 mol/mol).

Beispiele:

1. Wenn ein Polytrauma-Patient in 24 h bis zu 14 l Ringer-Laktat mit 27 mmol/l Laktat erhält [Davis 1996] müssen zur Oxidation in HCO_3^- etwa 380 mmol Laktat (14×27 mmol/l) metabolisiert, also ca. 25 l O_2 (1140 mmol) zusätzlich verbraucht werden. Damit muss der O_2 -Verbrauch des Patienten für eine Dauer von 100 min verdoppelt werden. Dies ist der „Preis“, der einem Polytrauma-Patienten mit intakter Leber- (O_2 -Verbrauch) und Lungenfunktion (O_2 -Aufnahme) allein für die Bikarbonat-Bildung abverlangt wird.
2. Nur 1 Liter „V-Infusionslösung 296 mval Elektrolyte“ (Baxter) mit 27 mmol/l Azetat und 23 mmol/l Glukonat verlangt als „Preis für HCO_3^- “ eine O_2 -Verbrauchssteigerung von 4,0 l O_2 bzw. 0,18 mol O_2 (54 mmol O_2 aus Azetat und 127 mmol aus Glukonat), d. h. eine Verdoppelung des O_2 -Verbrauchs des Patienten auf 500 ml/min über 16 min.

Die metabolische Wirkung von Laktat wird von Hartmann und Senn (1932) an einem Beispiel beschrieben: Wenige Stunden nach Zufuhr von Laktat in einer Dosis von 14 mmol/kg verstarb

das Kind mit einem Temperaturanstieg auf 42,8 °C und einer nicht mehr korrekt erfassbaren Pulsfrequenz. Wegen der stimulierenden Wirkung auf den Metabolismus mit folgender Hyperpyrexie empfehlen sie daher eine Maximaldosis von 7 mmol/kg, also bei einem Extrazellularraum von 20% des KG (bei den von den Autoren behandelten Kindern größer) eine Dosis von 35 mmol/l im Extrazellularraum.

Laktat

Laktat im Schock. Der zwischenzeitlich überholten Empfehlung [Seeling und Ahnefeld 1988], bei Volumenmangelschock mit Laktazidose dürfe Ringer-Laktat-Lösung unbedenklich verwendet werden, stehen mindestens fünf Argumente entgegen: Einmal ist die Lakt-Azidose ja gerade Ausdruck eines gestörten hepatischen Laktat-Abbaus, und es gibt keinen Sinn, den O₂-Verbrauch des Patienten bei bereits bestehender Gewebhypoxie zu steigern; zum anderen verstärkt Ringer-Laktat über eine Dilutions-Azidose die bestehende Azidose (solange Laktat nicht metabolisiert wird), die Gefahr einer Rebound-Alkalose wird unnötig erhöht und eine Laktat-Diagnostik wird darüber hinaus verhindert.

Laktat und Laktat-Diagnostik. Der quantitative Nachweis von Laktat im Plasma (Normalwert 1,5 ± 0,5 mmol/l) eines Patienten gilt als ein Marker einer lokalisierten oder generellen Gewebhypoxie, heute umso mehr, als Laktat-Elektroden in der klinischen Routine für eine schnelle Diagnostik eingesetzt werden können. Diese Diagnostik von Laktat als Hypoxie-Marker muss versagen, wenn routinemäßig Infusionslösungen mit Laktatzusatz eingesetzt werden. Wird Laktat mit Infusionslösungen appliziert, steigt logischerweise die Laktatkonzentration an [Raum 2002].

D-Laktat. Enthält eine Infusionslösung nicht L-Laktat, sondern ein Gemisch von L- und D-Laktat, das so genannte Racemat (früher als r-Laktat, heute als DL-Laktat bezeichnet), wie ursprünglich von Hartmann und Senn (1932) für Ringer-Laktat vorgeschlagen und am Patienten erprobt, dann wird die Laktat-Diagnostik zumindest teilweise unmöglich, weil der übliche enzymatische Nachweis und damit auch die Laktat-Elektrode nur L-Laktat erfassen kann.

In Deutschland wird ausschließlich L-Laktat in Infusionslösungen verwendet, in den USA aber immer noch DL-Laktat (früher r-Laktat), also teilweise D-Laktat, das mit der üblichen Diagnostik nicht erfasst wird.

Außerdem betrifft dies ein neues Krankheitsbild, die so genannte D-Milchsäure-Azidose: Eine Azidose mit negativem BE und „normaler“ Laktat-Konzentration [Uribarri et al. 1998].

Gemäß Europäischem Arzneibuch muss die Verwendung von D-Laktat deklariert werden.

Zum Vergleich: Eine in den USA vertriebene Volumenersatzlösung, Hextend (6% hetastarch in lactated electrolyte injection, Abbott), enthält nach Herstellerangaben 28 mmol/l Laktat, die sich nach eigenen Messungen (Zander, unveröffentlichte Daten) zu jeweils 50% auf D- und L-Laktat verteilen (Messwerte: D-Laktat 14,0 und L-Laktat 13,2 mmol/l).

Fakultative Erwartungen. Es ist zu erwarten, dass bei der Entwicklung von Volumenersatzlösungen die gleichen Schritte vollzogen werden müssen wie bei der Hämodialyse, Hämofiltration und Peritoneal-Dialyse. Auch hier kommen große Volumina zum Einsatz. Nachdem über Jahrzehnte als Bikarbonatersatz die metabolisierbaren Anionen Laktat und Azetat verwendet wurden, wird heute vornehmlich die Bikarbonat-Dialyse und -Hämofiltration eingesetzt. Ebenso sollte der ideale Volumenersatz die wichtige Pufferbase Bikarbonat in physiologischer Konzentration von 24 mmol/l enthalten. Dann beträgt der Base Excess 0 mmol/l, eine Dilutions-Azidose des Patienten wird ausgeschlossen und jede bereits bestehende Azidose oder Alkalose im Sinne einer Normalisierung therapiert.

Da ein HCO₃⁻-Zusatz aufgrund galenischer Probleme, wenn überhaupt, im Beisein eines Kolloids nur mit einer negativ geladenen Gelatine möglich ist, wäre dieses Kolloid unter diesem Gesichtspunkt zu bevorzugen. Das einzige entsprechende Präparat – hier wurde das galenische Problem mit einer Glasflasche gelöst (Gelifundol, Biotest) – wurde im Jahre 2004 vom Markt genommen. Die Verwendung einer ungeladenen Gelatine bringt diesen Vorteil natürlich nicht (Haemaccel 35, Aventis Pharma).

Soll als Kolloid Hydroxyethylstärke eingesetzt werden, kann die Forderung nach 24 mmol/l HCO₃⁻ nur mit einem Zweikammerbeutel erfüllt werden, vergleichbar der üblichen Dialyse oder Hämofiltration. Die Technologie ist vorhanden: Eine CAPD-Lösung (Physioneal, Baxter) für die Peritoneal-Dialyse mit fast physiologischer Bikarbonat-Konzentration oder eine bikarbonathaltige Hämofiltrationslösung (SH-BIC, Braun). Bei einem neuen Zweikammerkonzept schließlich wird das galenische HCO₃⁻-Problem über ein Bikarbonat-Karbonat-Gemisch so gelöst, dass kein CO₂-Austausch mit der Umgebungsluft über den Beutel stattfinden und somit auf jegliche zusätzliche Verpackung verzichtet werden kann [Zander 2001].

Osmotischer Druck

Zur Charakterisierung des osmotischen Druckes sind insgesamt 4 denkbare Angaben möglich, demonstriert am Beispiel des Plasmas (vgl. Tab. 2):

- die theoretische Osmolarität (291 mosmol/l), berechnet aus der analytischen Zusammensetzung,
- die theoretische Osmolalität (310 mosmol/kg H₂O), berechnet mit dem Wassergehalt,
- die reale Osmolalität (287 mosmol/kg H₂O), berechnet mit den osmotischen Koeffizienten und
- die reale Osmolalität (288 ± 5 mosmol/kg H₂O), gemessen über die Gefrierpunktsdepression.

Die physiologische Osmolalität aller Körperflüssigkeiten des Menschen ist mit 288 mosmol/kg H₂O anzunehmen. Zufällig (!) ist die reale Osmolalität (288 mosmol/kg H₂O), die physiologisch wirksam ist, praktisch identisch mit der theoretischen Osmolarität (291 mosmol/l), berechnet aus der analytischen Zusammensetzung. Zum Vergleich: Die sog. physiologische NaCl-Lösung (0,9 g/dl, 154 mmol/l NaCl) hat eine theoretische Osmolarität von 308 mosmol/l und eine reale, berechnete und auch gemessene Osmolalität von 286 mosmol/kg H₂O, d.h. sie ist eindeutig „isoton“.

Glukose

Im Rahmen des Versuches, eine möglichst „physiologische“ Volumenersatzlösung zu kreieren, ist Glukose nicht zwingend erforderlich.

Eine weitere Überlegung ist, durch den Glukosezusatz einen Beitrag im Sinne einer parenteralen Ernährung zu leisten. Der Zusatz von 5% Glukose erhöht die theoretische Osmolarität der entsprechenden Lösung jedoch um 278 mosmol/l. Hierdurch ist aber lediglich eine Energiezufuhr von 200 kcal/l möglich. Ein nennenswerter Beitrag zur Ernährung des Patienten kann somit nicht geleistet werden. Darüber hinaus muss von einer idealen Volumenersatzlösung gefordert werden, dass sie in prinzipiell unbegrenzter Menge verabreicht werden kann. Es darf jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass eine Verstoffwechslung der zugeführten Glukose mit eventuellen Umverteilung der intravasalen Flüssigkeit in den Extravasalraum parallel verläuft. Wird mit einer Volumenersatzlösung jedoch mit jedem Liter gleichzeitig auch 50 g Glukose zugeführt, wird das oben genannte Ziel einer engen Einstellung der Serum-Glukose-Konzentration unnötig kompliziert. Daraus folgt, dass eine Volumenersatzlösung keine Glukose erhalten sollte, da Glukose einerseits für einen „physiologischen“ Volumenersatz nicht notwendig ist und andererseits eine Ernährungstherapie, die eine eng eingestellte Plasma-Glukose-Konzentration anstrebt, unnötig kompliziert.

Literatur

- Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G. Volumenersatzmittel – Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 2–17
- Ahnefeld FW, Halmágyi M, Alberts I. pH-Wert und Pufferkapazität kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen. In: Feuerstein V (Hrsg). *Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes*, Bd. 35 Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Berlin: Springer, 1969: 131–134
- Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001208
- Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest* 1999; 115: 1371–1377
- Asano S, Kato E, Yamauchi M, Ozawa Y, Iwasa M, Wada T, Hasegawa H. The mechanism of the acidosis caused by infusion of saline solution. *Lancet* 1966; I: 1245–1246
- Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Schoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 1998; 104: 40–47
- Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O, Zielmann S, Mielck F, Kazmaier S, Kettler D. Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1997; 78: 44–50
- Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994; 331: 1105–1109
- Boldt J, Müller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G. Influence of different volume therapy regime on regulators of circulation in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996; 77: 480–487
- Charron T, Bernard F, Skrobik Y, Simoneau N, Gagnon N, Leblanc M. Intravenous phosphate in the intensive care unit: More aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1273–1278
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235–239
- Crook M. The investigation and management of severe hyponatraemia. *J Clin Pathol* 2002; 55: 883
- Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996; 41: 769–774
- Dehne MG, Mühlhng J, Sablotzki A, Papke G, Kuntzsch U, Hempelmann G. Einfluß von Hydroxyethylstärke-Lösung auf die Nierenfunktion bei operativen Intensivpatienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 348–354
- Docci D, Cremonini AM, Nasi MT, Baldrati L, Capponcini C, Giudicissi A, Neri L, Feletti C. Hyponatraemia with natriuresis in neurosurgical patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1707–1708
- Durward A, Tibby SM, Skellett S, Taloy D, Hanna S, Tibby SMJ, Murdoch IA. Hyponatraemia can be caused by standard fluid regimens. *BMJ* 2000; 320: 943
- Ernest D, Belzenberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusion in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 2299–2302
- Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation: An in vitro thrombelastography study. *Br J Anaesth* 1997; 78: 684–689
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.). 4. Ausg., Grundwerk 2002
- Ferreira da Cunha D, Pontes Monteiro J, Modesto dos Santos V, Aurauio Oliveira F, Freire de Carvalho da Cunha S. Hyponatremia in acute-phase response syndrome patients in general surgical wards. *Am J Nephrol* 2000; 20: 37–41
- Feiden K (Hg). *Arzneimittelprüfrichtlinien*, Bd. 1. Stuttgart: Wiss. Verlagsges, 2004
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, Investigators SS. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–2256
- Förster H. Speicherung von HES als mögliche Ursache von Nebenwirkungen. *J Anästh Intensivbeh* 1997; 3: 24–33
- Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102: 67–77
- Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W. The effect of combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: An in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg* 2002; 94: 1280–1287
- Giebel O. Verweildauer, Verteilung und Ausscheidung von Plasmaersatzpräparaten. In: Horatz K (Hg). *Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis*. Symposium in Hamburg am 12. Januar 1968. Stuttgart: Thieme, 1968: 15–24
- Giovannini I, Chiarla C, Nuzzo G. Pathophysiologic and clinical correlates of hypophosphatemia and the relationship with sepsis and outcome in postoperative patients after hepatectomy. *Shock* 2002; 18: 111–115
- Grünert A. *Onkometrie*. Stuttgart: Kohlhammer, 1985
- 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
- Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 565–571
- Heyland DK, Paterson WG. Fluid restriction for postoperative patients? *Lancet* 2002; 359: 1792–1793
- Jesch F, Hübner G, Zumbel V, Zimmermann M, Messmer K. Hydroxyethylstärke (HÄS 450/0,7) in Plasma und Leber. Konzentrationsverlauf und histologische Veränderungen beim Menschen. *Infusionstherapie* 1979; 6: 112–117
- Johnson RG, Shafique T, Sirois C, Weintraub RN, Comunale ME. Potassium concentrations and ventricular ectopy: a prospective, observational study in post-cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2430–2434
- Koppel C, Baudisch H, Ibe K. Inadvertent metal loading of critically ill patients with acute renal failure by human albumin solution infusion therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988; 26: 337–357
- Lang W, Zander R. Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol* 2005; 98: 62–71

- ³⁶ Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma: Incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquête prospective multicentrique française. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13: 301–310
- ³⁷ Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812–1818
- ³⁸ Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998; 53: 789–803
- ³⁹ Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748–756
- ⁴⁰ Marino A, Krikler S, Blakemore M. Hyponatraemia after orthopaedic surgery. Rigorous audit and introduction of guidelines decreased hospital's figures (Letter). *BMJ* 1999; 319: 515
- ⁴¹ Melvin JD, Watts RG. Severe hypophosphatemia: a rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol* 2002; 69: 223–224
- ⁴² Menashe G, Borer A, Gilad J, Hoorowitz J. Rhabdomyolysis after correction of severe hyponatremia. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 229–230
- ⁴³ Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98: 75–84
- ⁴⁴ Mojiminiyi OA. Hyponatraemia after orthopaedic surgery. Laboratory must play a part in patients' management (Letter). *BMJ* 1999; 319: 515
- ⁴⁵ Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003; 111: 227–230
- ⁴⁶ Oestern H-J, Trentz O, Hempelmann G, Trentz OA, Sturm J. Cardiorespiratory and metabolic patterns in multiple trauma patients. *Resuscitation* 1979; 7: 169–184
- ⁴⁷ Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003; 32: 83–88
- ⁴⁸ Perreault MM, Ostrop NJ, Tierney MG. Efficacy and safety of intravenous phosphate replacement in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 683–688
- ⁴⁹ Pinski SL. Potassium replacement after cardiac surgery: it is not time to change practice, yet. *Crit Care Med* 1999; 27: 2581–2582
- ⁵⁰ Raanani P, Levi I, Holzman F, Grotto I, Brok-Simon F, Avigdor A, Davidson J, Shpilberg O, Ben-Bassat I. Engraftment-associated hypophosphatemia – the role of cytokine release and steep leukocyte rise post stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 311–317
- ⁵¹ Raum M, Rixen D, Linker R, Gregor S, Holzgraefe B, Neugebauer E, AG Schock und Trauma. Beeinflussung der Plasma-Laktat-Konzentration durch laktathaltige Infusionslösungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 356–358
- ⁵² Rehm M, Orth V, Scheingraber S, Kreimeier U, Brechelsbauer H, Finsterer U. Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology* 2000; 93: 1174–1183
- ⁵³ Reid F, Lobo DN, Willimas RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci* 2003; 104: 17–24
- ⁵⁴ Reinelt P, Karth GD, Geppert A, Heinz G. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1466–1473
- ⁵⁵ Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, Malviya S, Tait AR, Mosca RS, Bove EL. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med* 2002; 30: 2649–2654
- ⁵⁶ Ring J, Meßmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–469
- ⁵⁷ Rixen D, Raum M, Bouillon R, Lefering R, Neugebauer E and the Arbeitsgemeinschaft „Polytrauma“ of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness. An analysis by the DGU Trauma Registry. *Shock* 2001; 15: 83–89
- ⁵⁸ Rixen D, Raum M, Bouillon R, Neugebauer E, AG Polytrauma der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Der Base Excess als Prognose-Indikator bei Polytrauma-Patienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 347–349
- ⁵⁹ Rote Liste Win® 2003/II. ECV. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2003
- ⁶⁰ Rutherford EJ, Morris JA, Reed GW, Hall KS. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *J Trauma* 1992; 33: 417–423
- ⁶¹ Russo MA. Dilutional acidosis: a nonentity? *Anesthesiology* 1997; 87: 1010–1011; author reply 1013–1014
- ⁶² Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemaccel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; 13: 707–713
- ⁶³ Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265–1270
- ⁶⁴ Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. *Lancet* 2001; 357: 911–916
- ⁶⁵ Schranz D, Schnittker C, Michel-Behnke I, Schmid FX, Wippermann CF. Metabolische Alkalose nach herzchirurgischen Eingriffen im Kindesalter. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30 (Suppl. 1): 65–68
- ⁶⁶ Seeling W, Ahnefeld FW. Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status. Stuttgart: Wiss. Verlagsges., 1988
- ⁶⁷ Seldin DW, Giebisch G (eds). The regulation of acid-base-balance. New York: Raven Press, 1989
- ⁶⁸ Shires GT, Holman J. Dilution acidosis. *Ann Intern Med* 1948; 28: 557–559
- ⁶⁹ Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 1990; 125: 498–508
- ⁷⁰ Sirtl C, Kraft D, Laubenthal H, Jurecka W. Die Gewebsspeicherung von Hydroxyethylstärke (HES) – Ein zeitlich begrenztes Phänomen? *Anästhesist* 1995; 44 (Suppl 2): S368
- ⁷¹ Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, Cipolle M, Runge J, Mallory MN, Rodman G Jr. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA* 1999; 282: 1857–1864
- ⁷² Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 74–83
- ⁷³ Spahn DR, Kocian R. The place of artificial oxygen carriers in reducing allogenic blood transfusions and augmenting tissue oxygenation. *Can J Anaesth* 2003; 50: S41–S47
- ⁷⁴ Standl T. Hemoglobin-based erythrocyte transfusion substitutes. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1: 831–843
- ⁷⁵ Standl T. Artificial oxygen carriers: Hemoglobin-based oxygen carriers – current status 2004. *Transfus Med Hemother* 2004; 31: 262–268
- ⁷⁶ Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997; 126: 20–25
- ⁷⁷ Uckan D, Cetin M, Dida A, Batu A, Tuncer M, Tezcan I. Hypophosphatemia and hypouricemia in pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 98–101
- ⁷⁸ Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-Lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine* 1998; 77: 73–82
- ⁷⁹ Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
- ⁸⁰ Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359–366
- ⁸¹ Vincent JL. Plugging the leaks? New insights into synthetic colloids. *Crit Care Med* 1991; 19: 316–317
- ⁸² Wahr JA, Parks R, Boisvert D, Comunale M, Fabian J, Ramsay J, Mangano DT. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1999; 281: 2203–2210
- ⁸³ Waisman Y, Eichacker PQ, Banks SM, Hoffman WD, MacVittie TJ, Natanson C. Acute hemorrhage in dogs: construction and validation of models to quantify blood loss. *J Appl Physiol* 1993; 74: 510–519
- ⁸⁴ Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001-a; 72: 527–533
- ⁸⁵ Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001-b; 135: 149–164
- ⁸⁶ Yamey G. Albumin industry launches global promotion. *BMJ* 2000; 320: 533

- ⁸⁷ Zander R. Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen mit Sauerstoffträgerereigenschaften und deren Einsatzmöglichkeiten. *Infusionsther* 1981; 8: 274 – 286
- ⁸⁸ Zander R. Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO_3^- . *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 217 – 235
- ⁸⁹ Zander R. Deklaration von Infusionslösungen mit Base Excess (BE) und potentiell Base Excess (BEpot). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30 (Suppl. 1): 73 – 77
- ⁹⁰ Zander R. Nebenwirkungen von Volumenersatzmitteln: Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt. In: Boldt J (Hrsg). *Volumenersatztherapie*. Stuttgart: Thieme, 2001
- ⁹¹ Zander R. Base Excess und Laktatkonzentration von Infusionslösungen und Blutprodukten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 359 – 363