

Mythen und Fakten des Volumenersatzes

H.A. ADAMS

Einleitung

Nach Einzelberichten über intravenöse Infusionen finden sich genauere Mitteilungen über die Zufuhr größerer Mengen von Kochsalz-Lösung bei Cholerakranken im Jahr 1832 in „The Lancet“ [97]; als Inaugurator gilt T. Latta aus dem schottischen Leith [85]. Das Verfahren geriet wieder weitgehend in Vergessenheit und wurde sporadisch wieder-entdeckt - so am 10. Juli 1881 vom deutschen Chirurgen A. Landerer, der mit seinem Bericht [82] wesentlich zum klinischen Durchbruch beitrug. Das älteste künstliche Kolloid ist die 1915 von J.J. Hogan beschriebene Gelatine [59]. Nach Versuchen mit unterschiedlichen, schlecht verträglichen Makromolekülen - wie dem Akaziengummi und der daraus hergestellten „gum saline“ - gelang G. Hecht und H. Weese im Jahr 1940 mit dem Polyvinylpyrrolidon (PVP) erstmals die Herstellung eines klinisch brauchbaren künstlichen Kolloids [56]. Dem PVP folgten das 1944 von A. Grönwall und B. Ingelman [50] vorgestellte Dextran, neue Gelatine-Lösungen sowie die 1962 von W.L. Thompson, J.J. Britton und R.P. Walton vorgestellte [136] und 1974 zugelassene Hydroxyethylstärke (HES), die seither in verschiedensten Modifikationen im Handel ist. Die Herstellung von Humanalbumin-Lösungen geht auf die von E.J. Cohn im Jahr 1946 vorgestellte Plasma-Fraktionierung zurück [27].

In einer Fragenbogenaktion zur Volumentherapie in Deutschland, bei der 1.540 Anfragen an die Leiter von Anästhesie-Abteilungen und Intensivstationen versandt und 607 Rückläufer ausgewertet wurden, haben 77 % der Antwortenden HES als die effektivste Substanz bezeichnet [16]. Als Gründe gegen den Einsatz von HES und für die Verwendung alternativer Lösungen wurden von jeweils 21 % Störungen der Nierenfunktion und der Gerinnung genannt. Die Besorgnis einer anaphylaktoiden Reaktion war das häufigste Argument gegen den Einsatz von Gelatine- (25 %) bzw. Dextran-Lösungen (46 %). In der Diskussion lassen die Autoren der Umfrage deutliche Distanz zu den Bedenken gegenüber HES erkennen und werten diese als „erstaunliche Ergebnisse, da zu beiden Einwänden zahlreiche gegenteilige Publikationen vorliegen“.

Solch divergierende Bewertungen sind jedoch nicht auf Deutschland beschränkt; auch internationale Autoren [57] kommen nach Auswertung von 2.438 Abstracts zu dem Erkenntnis, dass der Volumenersatz und das Transfusionsregime bei akuter Blutung vielfach auf Gewohnheit und Expertenmeinung basieren und sichere Daten schwer zu gewinnen sind. Weiter sind deutliche nationale Gepflogenheiten unverkennbar. So ist in den USA der Volumenersatz mit Kristalloiden verbreitet und es stellt sich die Frage, ob die zahlreichen europäischen Studien zum Einsatz künstlicher Kolloide dort ausreichende Würdigung gefunden haben. In Europa wiederum sind Präferenzen einzelner Nationen für den Einsatz von HES, Gelatine oder Dextran unübersehbar.

Im folgenden Beitrag wird versucht, unter besonderer Beachtung der neueren Literatur einen Überblick über dieses klinisch wichtige, schwer überschaubare und ökonomisch (für Anbieter wie Verbraucher) bedeutsame Terrain mit seinen Mythen und Fakten zu geben - zur speziellen Bewertung älterer Literatur wird auf vorhergehende Übersichten [2, 3, 4] verwiesen.

Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Die Flüssigkeitsräume des Organismus

Das Gesamtkörperwasser des Erwachsenen [70, 128] entspricht etwa 60 % des Körpergewichts (KG) und setzt sich aus dem Intrazellularraum (IZR; etwa 40 % des KG) und dem Extrazellularraum (EZR; etwa 20 % des KG) zusammen. Der EZR wird in das Interstitium (etwa 16 % des KG) - das Nährmedium der Körperzellen - und das Plasmawasser (etwa 4 % des KG) unterteilt, die sich damit wie 4 : 1 verhalten (Abb. 1). Das Blutvolumen bzw. der Intravasalraum (IVR) beträgt 7 - 8 % des KG; davon bilden etwa 45 % den hauptsächlich aus Erythrozyten bestehenden Hämatokrit.

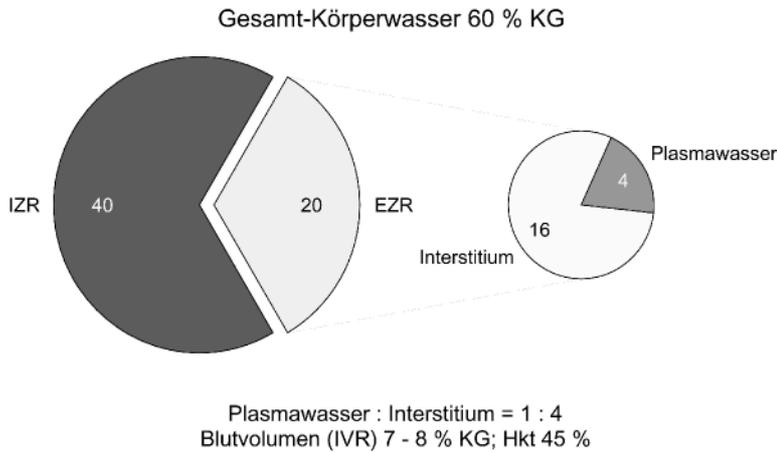


Abb. 1: Flüssigkeitsräume des Organismus. IZR = Intrazellularraum; EZR = Extrazellularraum; KG = Körpergewicht; Hkt = Hämatokrit.

Die Verteilung und Fixierung des Körperwassers in den einzelnen Kompartimenten (Abb. 2) erfolgt nach dem Prinzip der Osmose, also durch semipermeable, schrankenbildende Membranen und zugeordnete, osmotisch wirksame Substanzen [70, 128]. Der osmotische Druck im EZR und IZR beträgt jeweils etwa 290 mosmol/kg H₂O (als Maß der Osmolalität = Konzentration im Lösungsmittel; entsprechend einer Osmolarität von etwa 300 mosmol/l = Konzentration im Volumen). EZR und IZR unterscheiden sich

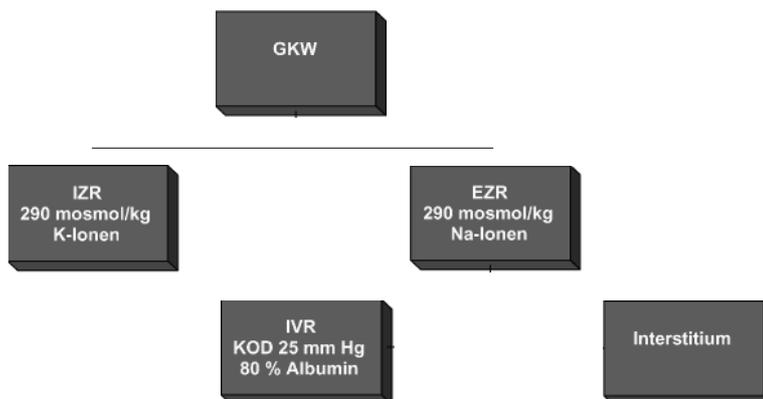


Abb. 2: Verteilung und Fixierung des Körperwassers. GKW = Gesamtkörperwasser; IZR = Intrazellularraum; EZR = Extrazellularraum; IVR = Intravasalraum, KOD = Kolloidosmotischer Druck.

hauptsächlich durch die unterschiedliche Konzentration an Natrium (Na)- und Kalium (K)-Ionen. Der hohe Natrium-Gehalt im EZR (Na^+ 142 mmol/L; K^+ 4,3 mmol/l) ist insbesondere für die Aufrechterhaltung des extrazellulären Volumens verantwortlich, während die hohe Kalium-Konzentration im IZR (K^+ 139 mmol/l; Na^+ 12 mmol/l) eine Voraussetzung für das Entstehen des Membranpotentials ist.

Da die Kapillarendothelien für Elektrolyte gut permeabel sind, können die genannten Elektrolyte nicht zur Trennung von IVR und Interstitium und damit zur Abgrenzung des intravasalen Volumens beitragen. Hier greift ein Spezialfall der Osmose: der durch gelöste, onkotische wirksame Makromoleküle aufgebaute onkotische oder - synonym - kolloidosmotische Druck (KOD). Das Kapillarendothel ist idealerweise für Plasmaproteine und ihnen ähnliche Makromoleküle nicht oder schwer permeabel; damit entsteht eine in das Kapillarlumen wirkende Sogkraft von etwa 25 mm Hg, die - vermindert um den im Interstitium herrschenden KOD von etwa 5 mm Hg - bei intakter Schrankenfunktion der Kapillaren das intravasale Volumen aufrecht erhält und den Abstrom von Flüssigkeit in das Interstitium verhindert. Albumin ist das dominierende Plasmaprotein und trägt mit zirka 80 % zum KOD des Plasmas bei.

Die den IVR vom Interstitium und dem IZR trennende Kapillarwand besteht regelmäßig aus einer einzelligen Endothelschicht, der Basalmembran und den darin eingebetteten Perizyten. Kapillaren sind jedoch keine einheitlichen schlauchartigen Gebilde. Je nach dem Austauschbedarf des Gewebes liegen kontinuierliche, fenestrierte oder diskontinuierliche Kapillarenformen vor. Vereinfachend gilt die Kapillarmembran für Stoffe mit einem Molekulargewicht (MG) über 30.000 Dalton (= 30 kD) als nicht permeabel, während kleinere Moleküle und Wasser passieren können. Allerdings sind die Kapillarwände schon unter physiologischen Bedingungen nicht völlig undurchlässig für Bluteiweiße und andere onkotisch wirksame Substanzen; diese Durchlässigkeit wird als Reflexionskoeffizient bezeichnet. Der Wechsel zwischen dem intra- und dem extravasalen Kompartiment ist bei einer schweren Schädigung der Endstrombahn - hier insbesondere dem Kapillarleck - so ausgeprägt, dass kaum noch von einer Kapillarschranke gesprochen werden kann. Dann können auch onkotisch wirksame Moleküle die Blutbahn verlassen und - sofern der Anteil der interstitiell verlagerten den der intravasal verbleibenden Moleküle übersteigt - zu einer interstitiellen Ödembildung beitragen. Neben der pulmonalen ist auch die intestinale Endstrombahn besonders empfindlich für Flüssigkeitseinlagerungen, was klinisch allerdings schwer zu erfassen ist und daher häufig übersehen wird.

Schockformen

Volumenersatzmittel werden vorwiegend bei Patienten mit hypovolämischem Schock sowie bei Patienten mit septischem, kardialem, anaphylaktischem und neurogenem Schock eingesetzt. Wenn auch allen Schockformen ein Missverhältnis von Sauerstoff-Angebot und -Verbrauch zugrunde liegt, so weisen sie doch gravierende pathogenetische und pathophysiologische Unterschiede auf [1].

Auch der hypovolämische Schock ist keine Krankheitseinheit und wird in vier spezielle Formen (Tab. 1) mit differierenden therapeutischen Anforderungen unterteilt:

- *Hämorrhagischer Schock* infolge akuter Blutung ohne wesentliche Gewebeschädigung.
- *Hypovolämischer Schock* im engeren Sinne infolge kritischer Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne akute Blutung.

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

Tabelle 1: Spezielle Formen des hypovolämischen Schocks.

Beim hypovolämischen Schock initiiert die Abnahme des intravasalen Volumens zu-nächst eine rasche und ausgeprägte sympathoadrenerge Reaktion mit Zunahme der postganglionären Noradrenalin-Freisetzung und der Adrenalin-Ausschüttung aus dem Nebennierenmark sowie eine vermehrte Sekretion von ADH aus der Neurohypophyse. Die Katecholamin-Freisetzung steigert über die Stimulation von α_1 -Adrenozeptoren die kardiale Kontraktilität und Frequenz, während die gleichzeitige Stimulation der α -Adrenozeptoren zur peripheren Vasokonstriktion und Erhöhung der SVR führt. Die Freisetzung von ADH schützt den Organismus vor zusätzlichen renalen Flüssigkeitsverlusten und trägt - insbesondere bei beeinträchtigter sympathoadrenerger Reaktion - zur Vasokonstriktion bei. Mit diesen Veränderungen geht eine Zentralisation der Durchblutung mit Minderperfusion vor allem von Haut, Muskulatur, Splanchnikusgebiet und Niere einher. Als weitere Reaktion auf das verminderte intravasale Volumen kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit vermehrter Konstriktion der venösen Kapazitätsgefäße und konsekutiver Erhöhung der kardialen Vorlast. Darüber hinaus strömt infolge des sinkenden Kapillardrucks interstitielle Flüssigkeit in den IVR - sofern im Interstitium ein entsprechendes Volumen vorhanden ist. Insgesamt wirken diese und weitere Mechanismen der Hypotonie und Verminderung des HZV entgegen und können zunächst die Perfusion insbesondere von ZNS und Myokard sichern.

Allgemeine Pharmakologie der Flüssigkeits- und Volumenersatzmittel

Definitionen

Als *Volumenersatz* wird der Ersatz an intravasalem Volumen zur Vermeidung einer Hypovolämie bezeichnet. Der *Flüssigkeitsersatz* bezweckt dagegen vornehmlich den Ausgleich von Verlusten aus dem Interstitium und ggf. auch aus dem IZR [160].

- Durch Infusion einer isotonen 5 % Glukose-Lösung wird prinzipiell das Gesamtkörperwasser (GKW) einschließlich des IZR erreicht, was jedoch regelmäßig nicht

bezweckt wird und zu schwersten Störungen wie der Ausbildung eines Hirnödems führen kann.

- Kristalloide Lösungen verteilen sich gleichmäßig auf den IVR und das Interstitium, so dass sie sowohl dem Flüssigkeitsersatz wie auch dem Volumenersatz dienen.
- Kolloidale Lösungen mit onkotisch wirksamen natürlichen oder künstlichen Makromolekülen verbleiben idealerweise im IVR und dienen damit dem Volumenersatz.

Humanalbumin als natürliches Kolloid und die derzeit verwendeten künstlichen Kolloide Gelatine, Dextran und HES sind jedoch weder „Blutersatzmittel“ noch „Plasmaersatzmittel“, weil sie keinen Sauerstoff transportieren und keine Gerinnungskomponenten enthalten. Sauerstofftransportierende Lösungen wie HBOC (hemoglobin based oxygen carrier) und Perfluorcarbone [51] stehen seit längerem in Entwicklung; sie sind in Deutschland bislang aber nicht zugelassen. Damit sind als Volumenersatzmittel derzeit Kristalloide sowie natürliche und künstliche Kolloide zu betrachten.

Kristalloide Lösungen

Allgemeines

Unter dem Begriff Kristalloide wird eine Vielzahl unterschiedlicher Lösungen subsumiert, denen der Mangel an Makromolekülen gemeinsam ist. Wegen dieser fehlenden onkotischen Komponente verteilen sie sich rasch und gleichmäßig auf IVR und Interstitium. Da deren Volumina sich wie 1 : 4 verhalten, wird im Vergleich zu kolloidalen Lösungen etwa das vierfache Volumen an Kristalloiden zur Erzielung eines vergleichbaren Volumeneffekts benötigt. Die damit einhergehende Gefahr der interstitiellen Überwässerung ist der entscheidende Nachteil der Volumensubstitution mit Kristalloiden.

Balancierte Lösungen

Lösungen zum Flüssigkeits- sowie zum Volumenersatz sollen bestmöglich der Zusammensetzung des menschlichen Plasmas (Tab. 2) entsprechen [160, 164]. Dieser Aspekt wurde bislang nicht genügend beachtet. Zentrale Fragen sind der Chlorid-Anteil der Lösung und die Dilutionsazidose; beide Aspekte sind für die kristalloiden Lösungen selbst sowie für die Trägerlösungen von Kolloiden relevant.

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

Tabelle 2: Zusammensetzung des menschlichen Plasmas. Nach [160].

Balancierte Vollelektrolyt-Lösungen (VEL) entsprechen weitgehend der Zusammensetzung des menschlichen Plasmas und enthalten einen Chlorid-Anteil im Bereich von 103 mmol/l oder etwas darüber. Ein unphysiologisch hoher Chlorid-Anteil - wie in NaCl 0,9 % mit je 154 mmol/l Na⁺ und Cl⁻ - beeinträchtigt sowohl die Nierenfunktion als auch

die Hämodynamik, was zusammenfassend als Salz- oder Chlorid-Intoleranz der Niere bezeichnet wird. Im Tierversuch und an Probanden wurde nachgewiesen, dass der Chlorid-Anteil einer Infusionslösung die Freisetzung von Renin verhindert und den systemischen Blutdruck senkt [75]. An der isolierten Hundeniere [155] induzierte Chlorid eine Vasokonstriktion mit vermindertem renalem Blutfluss und sinkender glomerulärer Filtrationsrate (GFR); im Hundemodell [156] wurde darüber hinaus die Freisetzung von Angiotensin II vermindert und der Blutdruck gesenkt. An der isolierten perfundierten Ratteniere verstärkten hohe Chlorid-Konzentrationen die vasokonstriktorischen Effekte von Angiotensin II, Arginin-Vasopressin und Phenylephrin (einem α -Sympathomimetikum) und damit den renalen Gefäßwiderstand bzw. schwächten sie bei niedrigen Konzentrationen ab, wobei ein erhöhter renaler Gefäßwiderstand mit einer Verminderung der GFR einherging [114]. Drummer et al. [37] konnten diese Befunde beim Menschen weitgehend bestätigen. Bei 6 Probanden ermittelten sie nach Infusion von 2.000 ml NaCl 0,9 % eine HWZ für KG und Wasserbilanz von 7 h, so dass die Elimination der zugeführten Infusionsmenge etwa 2 Tage benötigte. In diesem Zeitraum war auch das Renin-Aldosteron-System supprimiert. Holte et al. [60] ermittelten bei 12 älteren Probanden im mittleren Alter von 63 Jahren nach Infusion von 40 ml/kg KG Ringer-Laktat (Median 2.820 ml) über 3 h nach Ablauf von 24 h noch einen mittleren Gewichtszuwachs von 850 ml. Hier ist anzumerken, dass Ringer-Laktat-Lösung hypoton ist und 130 mol/l Na^+ und 109 mmol/l Cl^- enthält, so dass hier neben dem Chlorid-Anteil auch andere Mechanismen zu diskutieren sind.

Aus galenischen Gründen enthalten auch balancierte VEL kein Bikarbonat (HCO_3^-), was bei Zufuhr hoher Volumina - etwa bei septischen Patienten oder Schwerbrandverletzten - mit der Gefahr einer *Dilutionsazidose* einhergeht [159]. Bei einmaliger oder begrenzter Zufuhr konventioneller kristalloider Trägerlösungen wurden dagegen nur moderate Veränderungen (metabolische Azidose, verminderter BE) gefunden [117, 149] und durch balancierte VEL verhindert [18]. Der potentiellen Dilutionsazidose wird durch Zusatz metabolisierbarer Anionen entgegengewirkt. Es handelt sich um Basen organischer Säuren wie Azetat, Laktat oder Malat, die im Organismus aus der nahezu unbegrenzt verfügbaren Kohlensäure (H_2CO_3) unter Verbrauch von H^+ und O_2 das HCO_3^- freisetzen.

Die historisch dominierende Ringer-Laktat-Lösung weist erhebliche Nachteile auf. Sie ist hypoton und damit insbesondere bei Patienten mit SHT kontraindiziert. Weiter wird Laktat vornehmlich hepatisch metabolisiert und verbraucht dabei 3 mol O_2 pro 1 mol gebildetem HCO_3^- , was pro Liter zugeführter Ringer-Laktat-Lösung den Sauerstoff-Verbrauch des Patienten für etwa 7 min verdoppelt [159]. Ein Liter Azetat wird dagegen rascher sowie leberunabhängig in der Muskulatur metabolisiert und verbraucht nur 2 mol O_2 pro 1 mol gebildetem HCO_3^- . Malat verbraucht mit 1 mol O_2 pro 1 mol gebildetem HCO_3^- noch weniger Sauerstoff, wird aber langsamer als Azetat metabolisiert. Weiter verfälschen Azetat und Malat nicht die Laktat-Diagnostik, wie dies bei Zufuhr hoher Volumina von Ringer-Laktat der Fall ist [116].

Als metabolisierbare Anionen sind Azetat und Malat wegen ihres geringeren Sauerstoff-Verbrauchs bei der Metabolisierung sowie der fehlenden Erhöhung der Laktat-Konzentration im Plasma zu bevorzugen.
--

Hyperosmolare und hyperosmolar-hyperonkotische Lösungen

Hyperosmolare NaCl-Lösungen wurden bereits im Jahr 1880 untersucht [79] und im Ersten Weltkrieg bei schwerkranken Patienten mit Gaspneumonie eingesetzt [58]. Hyperosmolare bzw. hyperosmolar-hyperonkotische Lösungen [77] enthalten neben

einer hohen NaCl-Konzentration von 7,2 % oder 7,5 % (das sind bei NaCl 7,2 % je 1.232 mmol/l Na⁺ und Cl⁻ bei einer Osmolarität von 2.464 mosm/l) ein künstliches Kolloid (6 % HES 200/0,5 oder 6 % Dextran 70). Wirkprinzip ist die rasche Mobilisierung von Flüssigkeit aus dem Interstitium, den Erythrozyten und dem Gefäßendothel durch schnelle Infusion mit Aufbau eines hohen osmotischen bzw. osmotisch-onkotischen Gradienten. Dazu werden 4 ml/kg KG (250 ml) rasch infundiert. Diese Lösungen lassen jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen kurzfristige Vorteile in der Initialtherapie des schweren Volumenmangels erwarten. Dazu zählen ein ausreichender Hydrationszustand des Patienten, der z. B. bei alten Patienten oder nach körperlicher Anstrengung mit Exsikkose nicht gesichert ist, sowie eine schnelle Zufuhr unmittelbar nach dem Trauma, um dem pathophysiologisch ohnehin erfolgenden Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium zuvorzukommen. Darüber hinaus ist der anschließende konventionelle Volumenersatz unverzichtbar, um das iatrogen induzierte interstitielle Defizit auszugleichen und das intravasale Volumen dauerhaft zu stabilisieren.

Der Volumeneffekt der hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen ist zeitlich sehr begrenzt und endet ggf. abrupt. Es handelt sich um einen pharmakodynamischen Kunstgriff auf Kosten des Interstitiums, der die kontrollierte Auffüllung des Kreislaufs nicht ersetzen kann.

Einen Sonderfall stellt der Einsatz bei Patienten mit SHT dar. Bei Patienten mit stabilem ICP im Bereich von 10 - 20 mm Hg wurde eine mittlere Reduzierung des ICP um 3 mm Hg mit Anstieg des CPP gefunden; der maximale Effekt war 60 min nach Ende der Infusion erreicht und ließ in der Folge rasch nach [11]. Andere Autoren [92] fanden bei 14 Patienten mit SHT drei Tage nach Trauma zwar ebenfalls einen Abfall des ICP von (im Mittel) 23 auf 17 mm Hg; allerdings fiel das Volumen der unverletzten Hemisphäre deutlich ab, während das der verletzten Seite leicht zunahm und der Effekt damit eher am gesunden Gewebe deutlich wurde. Insgesamt kommen australische Autoren in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass der Einsatz hyperosmolarer Lösungen bei Patienten mit SHT ein potentiell Therapeutikum mit vorwiegender Wirkung auf das gesunde Gewebe ist und „may be considered a therapeutic adjunct...“ [154].

Künstliche Kolloide

Allgemeine Pharmakologie

Zur Sicherung der Normovolämie werden in Europa überwiegend künstliche Kolloid-Lösungen auf der Basis von Gelatine (GEL), Dextran (DEX) und HES genutzt. Mit diesen Substanzen, die hier in historischer Reihenfolge behandelt werden, ist die Übertragung von Infektionskrankheiten praktisch ausgeschlossen; darüber hinaus sind sie schnell verfügbar, relativ billig und gut lagerfähig.

Fertigungstechnisch bedingt liegen alle künstlichen Kolloide nicht als einheitliche Moleküle, sondern als polydisperse Lösungen mit unterschiedlichen Molekülgrößen vor. Zur näheren Charakterisierung ist daher neben der Konzentration des Moleküls in der Lösung zunächst das mittlere Molekulargewicht (mMG), das in 10³ (kD) angegeben wird (z. B. mMG 35 für 35.000 D), sowie die MG-Verteilung relevant.

Die nachfolgenden Aussagen zu den Volumeneffekten haben orientierenden Charakter und beruhen auf der zusammenfassenden kritischen Wertung der verfügbaren Angaben. Diese sind keineswegs so eindeutig, wie dies in Anbetracht der alltäglichen Nutzung der Substanzen wünschenswert ist. Die Ursachen sind vielfältig. Dazu zählen unterschiedli-

che methodische Ansätze der Untersucher mit differierenden Infusionsvolumina und -geschwindigkeiten, die Infusion nach Entzug eines Blutvolumens oder als hypervolämische Hämodilution sowie analytische Probleme. Das weitaus größte Problem ist die Erfassung der Volumeneffekte über einen längeren Zeitraum [4]. Neben methodischen Schwierigkeiten stößt die Messung der Volumeneffekte über einen längeren Zeitraum an physiologische Grenzen. Blutvolumen und Tonus des Gefäßsystems werden durch zahlreiche humorale und nervale Faktoren geregelt, deren Einflüsse nicht konstant sind. Es ist davon auszugehen, dass die körpereigenen Regulationsmechanismen iatrogen induzierte Volumenänderungen bei Probanden relativ schnell ausgleichen. Als Ausweg bleibt die wiederholte Bestimmung der intravasalen Restfraktion der künstlichen Kolloide unter der Annahme der weiteren Volumenwirksamkeit. Sofern keine Blutverluste vorliegen, können die Volumeneffekte zumindest initial auch über die Hb- bzw. Hämatokrit-Verdünnung erfasst werden.

Der KOD des Plasmas - als Hauptfaktor eines anhaltenden Volumeneffekts - unterliegt ebenfalls physiologischen Regelungsvorgängen. So wurde nach Infusion von 6 % HES 200/0,62 ein korrespondierender Abfall der Albumin-Konzentration im Plasma gefunden [32], was die Hypothese stützt, wonach ein Anstieg des Plasma-KOD bei Zufuhr künstlicher Kolloide zu einem verstärkten Übertritt von Albumin in das Interstitium führt, um den KOD im Plasma konstant zu halten und eine Hypervolämie zu vermeiden. Weiter kann der in vitro bestimmte KOD künstlicher Kolloid-Lösungen allenfalls als Anhalt für die Volumenbindung in vivo gelten, weil die infundierten Moleküle im Organismus laufend gespalten und eliminiert werden und damit sehr dynamische Bedingungen vorliegen. Kleinere Moleküle entfalten in bestimmten Grenzen einen höheren KOD als große Moleküle, dafür werden sie umso schneller renal eliminiert. Größere Moleküle können durch fortlaufende Spaltung einen protrahierten KOD-Effekt entwickeln und noch nach Stunden zu einem erneuten Flüssigkeitseinstrom und damit zu einem Volumenzweiteffekt [72] führen. Der KOD wird zusätzlich durch Aufnahme von Molekülen in das retikuloendotheliale System (RES) beeinflusst. Als paradoxes Phänomen ist anzufügen, dass ein guter Volumeneffekt den renalen Blutfluss erhöht und damit zu einer rascheren Elimination der wirksameren Substanz führt.

Zur Präzisierung der Volumenwirkung werden unterschieden [4]:

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

Alle künstlichen Kolloide verbessern die Fließeigenschaften des Blutes und damit die Mikrozirkulation und können auf diese Weise die Gewebepfusion in einem gewissen Maß verbessern. Der Einsatz von künstlichen Kolloiden zur rheologischen Therapie wird hier jedoch nicht näher diskutiert.

Nachstehend werden zunächst die grundsätzlichen pharmakologischen Eigenschaften der vorhandenen Lösungen dargestellt; zur vergleichenden Bewertung siehe „Spezielle klinisch-pharmakologische Aspekte“.

Gelatine-Lösungen

Gelatine [144] wird durch Hydrolyse aus Kollagen von Rinderhaut und Rinderknochen gewonnen. Eine Übertragung der bovinen spongiösen Enzephalopathie (BSE) gilt insbesondere wegen des Ausgangsmaterials (Knochen und Sehnen) sowie des eingreifen-

den Abbau- und Syntheseprozesses [113] als praktisch ausgeschlossen, und das theoretische Risiko einer Übertragung liegt im Bereich der natürlichen Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit [86]. Gelatine-Lösungen sind Gemische verschiedener Polypeptide mit einem MG von wenigen bis mehreren 100 kD und einer helikalen Grundstruktur, die Wassermoleküle bindet und damit zur Gel-Bildung führt. Im Unterschied zur nativen Gelatine, die wegen des hohen Gel-Schmelzpunkts nur körperwarm verabreicht werden konnte, wurde der Gel-Schmelzpunkt bei den heutigen Präparaten auf ca. 0 °C gesenkt. Dazu werden die Peptidketten mittels Diisozyanat (Harnstoff-Vernetzung), Austausch von NH₂-Gruppen mit geladenen COOH-Gruppen (Succinylierung) oder Reduktion des Hydroxyprolin-Gehalts in den Peptidketten wieder vernetzt, womit folgende Modifikationen entstehen:

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

Gelatine-Lösungen werden zu etwa 80 % renal ausgeschieden; ein geringer Teil wird über den Darm eliminiert oder durch Peptidasen abgebaut. Die Konzentration (3,5 - 5,5 %) und die Molekülgröße (ca. 30 kD) sind herstellungsbedingt limitiert. Zu den konkreten Volumeneffekten (Tab. 3) liegen nur ältere Untersuchungen vor. So fand Giebel [47] für 3 % SC-GEL 35 eine MVW von etwa 100 %, eine VWD von über 1 h und eine HVW von etwa 5 h. Diese Angaben wurden von Kilian et al. [68] bestätigt, die für 5,5 % OP-GEL eine MVW von etwa 100 % und eine VWD von mindestens 1,5 h nachweisen konnten. In der Literatur finden sich weitere, widersprüchliche Angaben, die Gelatine-Lösungen sowohl eine hypovolämische [78] wie eine deutlich hypervolämische Wirkung [74] bescheinigen.

Präparat	MVW	VWD	HVW	HEMD
4 % SC-GEL 30	100 %	1,5 h	5 h	Keine
6 % HES 70/0,58	100 %	1,5 h	3,5 h	20 ml/kg KG/d (1,2 g/kg KG/d)
6 % HES 130/0,4 bzw. 0,42	120 %	4 h	7 h	50 ml/kg KG/d (3,0 g/kg KG/d)
10 % HES 130/0,42	150 %	4 h	7,5 h	30 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)

Tabelle 3: Pharmakologische Kenndaten künstlicher Kolloide. MVW = maximale Volumenwirkung; VWD = Volumenwirkdauer; HVW = Halbwertszeit der Volumenwirkdauer; HEMD = Hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis. Die Daten für 4 % SC-GEL 30 wurden von 3 % SC-GEL 35 [47] übernommen. Übrige Daten siehe Text bzw. [4].

Bei extremer Hämodilution ist Gelatine dem Dextran und HES hinsichtlich des Transportvermögens von CO₂ überlegen. Ursache ist die inhärente Pufferkapazität durch

die enthaltenen NH₂-Gruppen, so dass Gelatine-Lösungen zur Verminderung der Azidose und damit auch zum Erhalt der SVR beitragen [163]. Weiter können Kolloide mit elektrostatischer Ladung - wie dies bei Gelatine und Humanalbumin der Fall ist - Erythrozyten aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen beschichten und damit schon in niedriger Konzentration vor mechanischer Belastung schützen. Dagegen steigt die mechanische Fragilität von Erythrozyten, wenn sie in elektroneutralen Kolloiden wie HES und Dextran oder in Kristalloiden suspendiert werden. Diese Eigenschaften können beim sog. Priming der Herz-Lungen-Maschine sowie bei Nierenersatzverfahren und maschineller Autotransfusion relevant werden [133].

Dextran-Lösungen

Dextran-Lösungen [24] werden in Deutschland - im Gegensatz zu den skandinavischen Ländern - kaum noch eingesetzt. Zum Rückgang der Anwendung hat insbesondere die Diskussion über Ausmaß und Schwere der Unverträglichkeitsreaktionen beigetragen, obwohl entsprechende Nachteile statistisch nicht gesichert sind. Dextran ist ein aus Glukose-Einheiten aufgebautes Polysaccharid und wird durch bakterielle Synthese aus Zuckersaft gewonnen. Nach enzymatischer Spaltung in der Blutbahn wird Dextran ab einem MG von etwa 50 kD vorwiegend renal eliminiert. 6 % DEX 60 - 75 hat eine MVW von etwa 130 % und eine VWD von 4 - 6 h; 10 % DEX 40 eine MVW von mindestens 175 % bei einer VWD von 3 - 4 h [73, 74]. Die empfohlenen Maximaldosen betragen jeweils 1,5 g DEX/kg KG/Tag.

HES-Lösungen

Hydroxyethylstärke (HES) ist ein aus natürlicher Mais- oder Kartoffelstärke abgeleitetes und aus Glukose-Einheiten aufgebautes Polysaccharid. Durch Einbau von Hydroxyethyl-Gruppen in das Molekül wird die Substanz vor dem raschen Abbau durch die α -Amylase des Serums geschützt. Während die Elimination von Gelatine und Dextran vorwiegend vom mMG abhängt, trifft dies für HES oberhalb der Nierenschwelle von etwa 60 kD nicht in diesem Maß zu; für die protrahierte Aufspaltung der größeren Moleküle sind hier der Substitutionsgrad und das Substitutionsmuster entscheidend [153].

- Als *Substitutionsgrad* wird der durch Hydroxyethyl-Gruppen besetzte Anteil der Glukose-Einheiten bezeichnet; er beträgt bei den aktuellen Lösungen 0,4 - 0,5 entsprechend 40 - 50 % (bei älteren Lösungen bis 0,75).
- Als *Substitutionsmuster* wird das Verhältnis der in C₂- oder C₆-Position substituierten Glukose-Einheiten bezeichnet; dieses trägt ebenfalls zum Volumeneffekt bei, weil C₆-Bindungen schneller durch α -Amylase gespalten werden als C₂-Bindungen.
- Eine 6 %ige HES (60 g HES in 1.000 ml Trägerlösung) mit einem mMG von 130 kD und einem Substitutionsgrad von 40 % trägt die *Kurzbezeichnung* 6 % HES 130/0,4.

Die vielfältigen Variationsmöglichkeiten des Moleküls haben zu einer großen Zahl von Präparaten mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften geführt (Tab. 3); darüber hinaus wurden weitere Präparate untersucht [10] oder stehen in der Erprobung [96].

Einige dieser Lösungen sind für den Volumenersatz nicht oder nicht mehr von Bedeutung; weitere Daten siehe [4]. Die hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis (HEMD) ist den Angaben der Hersteller [124] entnommen (siehe „Nebenwirkungen der Kolloide auf das Gerinnungssystem“).

- 6 % HES 450/0,7 war die erste in Deutschland eingeführte HES: MVW 100 %, VWD 4 h, HVW bei 16 h, HEMD 20 ml/kg KG/d entsprechend 1,2 g HES/kg KG/d.
- 6 % HES 70/0,58 wird vorwiegend zur rheologischen Therapie verwendet. Die MVW beträgt etwa 100 %, die VWD etwa 1,5 h und die HVW etwa 3,5 h; HEMD 20 ml/kg KG/d entsprechend 1,2 g HES/kg KG/d.

- 6 % HES 200/0,62 unterscheidet sich von 6 % HES 200/0,5 insbesondere durch die erheblich längere Wirkdauer: MVW 110 %, VWD 8 h, HVW 16 h, HEMD 20 ml/kg KG/d entsprechend 1,2 g HES/kg KG/Tag.

In Deutschland dominieren derzeit drei Grundpräparationen, von den HES 200/0,5 als die älteste zunehmend in den Hintergrund tritt:

- 3 % HES 200/0,5 ist hypoosmotisch: MVW etwa 60 %, HEMD 66 ml/kg KG/d entsprechend 2,0 g HES/kg KG/d.
- 6 % HES 200/0,5 führt nach rascher Infusion zu einer kurzfristigen initialen Volumenexpansion, an die sich ein normovolämisches Plateau anschließt [74]: MVW etwa 100 %, VWD etwa 4 h, HVW mindestens 8 h, HEMD 33 ml/kg KG/d entsprechend 2,0 g HES/kg KG/d.
- 10 % HES 200/0,5 ist deutlich hyperosmotisch mit einer über 60 min nachweisbaren MVW von knapp 150 %, einer VWD von etwa 4 h und einer HVW von zirka 9 h [73, 74]. Die HEMD beträgt 20 ml/kg KG/d entsprechend 2,0 g HES/kg KG/d.

Die neuesten HES-Präparate haben ein mMG von 130 kD mit einer gegenüber älteren Präparaten verminderten MG-Streuung. Ihre kürzere Verweildauer hat im Vergleich mit älteren Lösungen besonders die negativen Gerinnungseffekte vermindert. Es sind zwei Grundpräparationen verfügbar, die sich leicht in Substitutionsgrad und -muster und damit im Eliminationsverhalten unterscheiden:

- 6 % HES 130/0,4 weist einen Substitutionsgrad von 40 % und ein Substitutionsmuster von 9 : 1 auf. Die MVW beträgt etwa 120 %, die VWD etwa 4 h, die HVW etwa 7 h und die HEMD 50 ml/kg KG/d entsprechend 3 g HES/kg KG/d.
- 6 % HES 130/0,42 weist einen Substitutionsgrad von 42 % und ein Substitutionsmuster von 6 : 1 auf. Die MVW beträgt hier etwa 125 % [89]; die VWD kann mit etwa 4 h und die HVW mit etwa 7 h angenommen werden. Die HEMD beträgt 50 ml/kg KG/d entsprechend 3 g HES/kg KG/d. Diese Präparation wird derzeit auch in zwei balancierten Trägerlösungen angeboten, von denen jedoch eine hypoton ist [124].
- 10 % HES 130/0,42 ist deutlich hyperosmotisch und liegt in isotoner balancierter Trägerlösung vor. Bislang sind keine Daten zum Volumeneffekt publiziert; es kann jedoch von einer MVW von etwa 150 %, einer VWD von etwa 4 h und einer HVW von etwa 7,5 h ausgegangen werden. Die HEMD beträgt 30 ml/kg KG/d entsprechend 3,0 g HES/kg KG/d.

Im Vergleich von 6 % HES 130/0,42 und 6 % HES 130/0,4 bei Probanden [89] wurde bei insgesamt vergleichbarem Volumeneffekt für 6 % HES 130/0,42 eine Plasma-HWZ von 4,6 h ermittelt, die etwas kürzer war als die von 6 % HES 130/0,4 (5,3 h). Die klinische Relevanz dieser eher dezenten Unterschiede ist fraglich.

Bei der Auswertung der Literatur ist zu beachten, dass international sowohl abweichende Bezeichnungen gelten (Hetastarch = HES 450/0,7; Pentastarch = HES 200/0,5) als auch in Deutschland nicht eingeführte Präparate (Hespan[®] = HES 600/0,75; Hextend[®] = HES 670/0,75) vorhanden sind [53].

Natürliche Kolloide

Menschliches Albumin [3] wird in den Hepatozyten als Proalbumin gebildet und besteht aus etwa 580 Aminosäuren, die ein relativ uniformes Molekül mit einem MG von etwa 66 kD bilden. Der Albumin-Gehalt des menschlichen Plasmas von 3,5 - 5,0 g/dl entspricht etwa 60 % des Gesamteiweißes (6,0 - 8,0 g/dl). Nur 25 - 40 % des Albumin-

Bestandes bilden die Plasmafraktion, während 60 - 75 % sich im Interstitium, hier insbesondere der Haut, befinden. Die Biosynthese wird vermutlich über den KOD im Bereich der Hepatozyten geregelt. Pro Tag werden etwa 120 - 200 mg/kg KG gebildet; diese Menge von 10 - 15 g beim Erwachsenen stellt etwa 10 % des zirkulierenden Anteils und etwa 4 % des Gesamtbestandes von 300 - 375 g dar. Die Syntheserate kann im Bedarfsfall verdoppelt werden und entspricht dann etwa drei Einheiten 20 % HA 50 ml. Die HWZ von Albumin beträgt in Abhängigkeit von Synthese, Verteilung und Abbau 17 - 27 Tage, der Mittelwert für zugeführtes Albumin liegt bei 19 Tagen. Isotopenmarkiertes Albumin verlässt die Blutbahn mit einer Halbwertszeit von etwa 14 h. Der Wechsel zwischen dem intra- und dem extravasalen Kompartiment ist so ausgeprägt, dass für die Lebensdauer eines Moleküls etwa 14 Passagen errechnet wurden. Der Ort des Abbaus ist nicht eindeutig geklärt; neben Verlusten im Magen-Darm-Trakt spielen intrazelluläre Abbau- und Resynthesevorgänge, z. B. in der Leber, eine Rolle.

Die wesentlichen Funktionen der plasmatischen Albumin-Fraktion sind die Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens über den KOD sowie der Transport von Vitaminen, Spurenelementen, Abbauprodukten, Toxinen und Pharmaka. Daneben trägt Albumin mit etwa 6 % zur Pufferkapazität des Blutes bei. Weiter wirkt Albumin als Radikalfänger, bindet Toxine und interagiert mit dem Gerinnungssystem. Dass diese Funktionen nicht unersetzbar sind zeigt das Naturexperiment von Patienten mit angeborenem Albumin-Mangel, die bis auf dezente Ödeme keine wesentlichen Störungen erkennen lassen, wozu der kompensatorische Anstieg anderer Plasmaproteine beiträgt [49].

Aus menschlichem Plasma gewonnene Humanalbumin (HA)-Lösungen sind vornehmlich in Konzentrationen von 5 % und 20 % verfügbar. Plasmaproteinlösungen (PPL) enthalten neben HA auch andere Bluteiweiße. 5 % HA ist schwach hypoonkotisch, während 20 % HA stark hyperonkotisch ist (KOD in vitro 20 bzw. 74 mm Hg; eigene unveröffentlichte Ergebnisse, Mittelwerte aus 10 Doppelbestimmungen im Onkometer mit einer 20 KD-Membran). Rekombinante humane Albumin-Lösungen, die aus der Milch transgener Kühe oder aus Hefezell-Kulturen gewonnen werden [40], sind bislang nicht im Handel.

Spezielle klinisch-pharmakologische Aspekte

Metaanalysen zum Einsatz von Kristalloiden und Kolloiden

Seit dem Jahr 1998 wurden mehrere Metaanalysen (nachträgliche Bewertungen) verfügbarer Studien zum Einsatz von Kristalloiden und Kolloiden publiziert, um durch kritische Gesamtschau der vorliegenden Befunde und der dahinter stehenden großen Patientenzahlen eigenständige und evidenzbasierte Erkenntnisse zu gewinnen. Das Ergebnis einer noch so sorgfältigen Metaanalyse kann aber nur so gut sein wie die Einzelbefunde - auch ein Spitzenkoch kann aus schlechten Zutaten keinen Spitzeneintopf herstellen, sondern allenfalls ein gewisses Optimum erreichen.

- Erste Metaanalysen zum Vergleich von kristalloiden und kolloidalen Lösungen erbrachten zunächst Hinweise auf eine erhöhte Mortalität bei den mit diversen künstlichen Kolloiden [126] oder HA [26] behandelten Patienten, was u. a. wegen der Bewertung der einzelnen Gruppen durch die Autoren der Metaanalysen zu einer scharfen Diskussion führte [61]. Weitere Analysen konnten in der Folge ebenfalls keinen Vorteil, aber auch keine eindeutige Erhöhung der Mortalität durch Kolloide - insbesondere HA - im Vergleich mit Kristalloiden belegen [23, 123, 157].
- Eine weitere Metaanalyse zum Einfluss von HA bzw. PPL vs. Kristalloiden auf die Mortalität von 8.452 Intensivpatienten mit 1.632 Todesfällen brachte erneut keine

Vorteile von HA, wobei die Autoren aber einen Nutzen bei definierten Subgruppen nicht ausschlossen [134] und der Vergleich mit künstlichen Kolloiden fehlt.

- Einen weiterführenden Ansatz mit dem Zielpunkt Morbidität - statt Mortalität - wählten Vincent et al. [147]. Bei Auswertung von 71 Studien mit 3.782 stationären Patienten aller Disziplinen wiesen die mit HA behandelten Patienten eine signifikant geringere Gesamtmorbidität als die Kristalloid-Gruppe auf. Eine positiver Trend fand sich bei Brandverletzten, aber nicht bei sonstigen traumatologischen Patienten. Allerdings fehlt auch hier der Vergleich mit künstlichen Kolloiden.
- Der Vergleich von HA mit verschiedenen künstlichen Kolloiden - bei 3.659 Patienten und wiederum mit dem Endpunkt Mortalität - führte zu keinem eindeutigen Ergebnis, so dass die Autoren für größere Studien plädierten [20].

Der Einsatz von HA hat gegenüber Kristalloiden und künstlichen Kolloiden in den üblichen Situationen - mit evtl. Ausnahme des Schwerbrandverletzten - keine Vorteile, ist aber mit höheren Kosten verbunden.

Spezielle Vergleiche von Kristalloiden und Kolloiden

Über die oben dargelegten Ergebnisse - mit ihren unspezifischen Zielparametern Mortalität oder auch Morbidität - hinaus liegen eine Reihe von differenzierten Befunden vor.

Im Tierversuch wurde nach Hämodilution mit Ringer-Lösung eine Verminderung der Gewebepfusion mit Abfall des pO_2 im Gewebe nachgewiesen, die in der Kontrollgruppe mit 6 % DEX 60 weitgehend ausblieb [46]. Negative Effekte eines Volumenersatzes mit Ringer-Laktat konnten auch im Schockmodell des Schweins bei einem 50 %igen Blutverlust nachgewiesen werden; im Vergleich mit 4 % SC-GEL 30 wurde in der Kristalloid-Gruppe ein höheres systemisches und intestinales Laktat, eine geringere intestinale sO_2 und ein verminderter intestinaler pO_2 festgestellt [71]. Diese Befunde wurden beim Schwein nach Hämodilution mit Ringer-Laktat vs. 6 % HES 200/0,5 insgesamt bestätigt [107]; in der Kristalloid-Gruppe fanden sich neben ungünstigeren hämodynamischen Parametern ein signifikanter Abfall des pH der Magenschleimhaut, ein Anstieg der Laktat-Konzentration im Plasma sowie vermehrte Myokardläsionen in der Elektronenmikroskopie. Als Ursache der intestinalen Veränderungen kommt insbesondere eine Überwässerung in Frage, was Konsequenzen für den Einsatz am Patienten im Hinblick auf die Darmmotilität und den intraabdominellen Druck hat.

Beim vergleichenden Einsatz von künstlichen Kolloiden und Kristalloiden am Patienten fanden Boldt et al. [14] bei kardiochirurgischen Patienten mit akuter normovolämischer Hämodilution nach der extrakorporalen Zirkulation in der Kristalloid-Gruppe im Vergleich mit der Kolloid-Gruppe (6 % HES 450/0,7) ein signifikant höheres extravaskuläres Lungenwasser mit deutlich vermindertem paO_2 . Bei Patienten mit großen abdominalchirurgischen Eingriffen [83] stieg der im M. deltoideus gemessene Gewebe- pO_2 bei einer am ZVD orientierten Infusionstherapie (mittlere Volumina 2.920 ml 6 % HES 130/0,4 bzw. 11.740 ml Ringer-Laktat) und vergleichbarer Hämodynamik in der HES-Gruppe signifikant an, während er in der Kristalloid-Gruppe signifikant abfiel. Der paO_2 und der $paCO_2$ blieben vergleichbar, was trotz der hohen Volumina in der Kristalloid-Gruppe einen weitgehend ungestörten pulmonalen Gasaustausch belegt.

Auch zum Einsatz von HA liegen einige Einzelbefunde vor. Martin et al. [100] konnten bei Beatmungspatienten mit einem Gesamteiweiß $< 6,0$ g/dl durch die Zufuhr von Furosemid und HA (im Vergleich mit Furosemid und Placebo) eine signifikant bessere Oxygenierung und Ausschwemmung erreichen. Dubois et al. [38] konnten bei Patienten

mit einem Serum-Albumin < 3,0 g/L durch Zufuhr von HA eine relative und eher dezente Verbesserung der respiratorischen, kardiovaskulären und zentralnervösen Komponenten im Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score mit besserer Diurese erreichen. Während in diesen beiden Studien der Vergleich mit künstlichen Kolloiden fehlt, fanden Boldt et al. [17] bei Patienten über 70 Jahren mit großen Abdominaleingriffen und Zufuhr von 5 % HA (mittlere Zufuhr 3.960 ml) bzw. 6 % HES 130/0,4 (mittlere Zufuhr 3.500 ml) bis zum 1. postoperativen Tag keine relevanten Unterschiede der hämodynamischen Parameter sowie der Gerinnungs- und Nierenfunktion. Verheij et al. [146] wiederum konnten bei prospektiv-randomisierter Anwendung von NaCl 0,9 %, 4 % GEL, 6 % HES (GEL und HES nicht näher spezifiziert) bzw. 5 % HA bei insgesamt 67 Patienten einen besseren Volumeneffekt der Kolloide mit höherem Herzindex nachweisen, wobei die Kolloide untereinander vergleichbar blieben.

Die in den Jahren 2001 - 2003 auf 16 Intensivstationen in Australien und Neuseeland durchgeführte SAFE-Study [135] umfasst mit 6.997 internistischen und chirurgischen Intensivpatienten (ohne Verbrennungen, kardiochirurgische Eingriffe oder Leber-Transplantation) das weitaus größte Kollektiv. Die Patienten erhielten zum Volumenersatz doppelblind randomisiert entweder 4 % HA oder NaCl 0,9 %. Zielgröße war die 28-Tage-Mortalität. Es fand sich weder ein allgemein positiver noch ein allgemein negativer Effekt von HA, bei Patienten mit schwerer Sepsis allerdings ein Trend zugunsten von HA.

Der Volumenersatz mit Kristalloiden führt zu einer interstitiellen Überwässerung mit verminderter Geweboxygenierung, ohne dass sich dies unmittelbar auf Mortalität oder Morbidität der Patienten auswirkt.

Renale Nebenwirkungen der Kolloide

Ein Anstieg der Retentionswerte bis zum akuten Nierenversagen (ANV) zählt zu den typischen Folgen des hypovolämischen Schocks und der Sepsis; darüber hinaus ist die Protektion der Organfunktion eines der zentralen Probleme der Transplantations-Chirurgie. In diesem Zusammenhang sind die Vermeidung zusätzlicher Noxen und damit auch die renalen Effekte der künstlichen Kolloide zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

Als Pathomechanismus der Nierenschädigung durch künstliche Kolloide wird eine onkotisch bedingte Läsion der Tubuli nach Rückresorption rasch ausgeschiedener kleinerer Moleküle mit erhöhter Urinviskosität und bei vermindertem Urinfluss diskutiert [111]. Histopathologisch wird eine osmotische Nephrose mit Vakuolisierung der Tubulusepithelien beschrieben [48].

Bei Dextran-Lösungen führt insbesondere die schnelle Ausscheidung der kleineren Moleküle von DEX 40 zu einem starken Viskositätsanstieg im Urin mit Verminderung der glomerulären Filtration bis zur Anurie [73]. Dagegen sind relevante Störungen der Nierenfunktion nach Infusion von Gelatine-Lösungen bei genauer Auswertung der von Davidson erfassten Studien [31] nicht gesichert; Gelatine gilt als nephrologisch unbedenklich und diuresefördernd [111].

Anders stellt sich die Situation bei HES dar. Ein erster Warnhinweis der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft im Jahr 1992 bezog sich auf das ANV bei längerfristiger Hämodilution mit HES und beruhte im wesentlichen auf Einzelfällen [7]. Cittanova et al. [25] fanden in der Folge bei Nierenempfängern, deren Spender zur

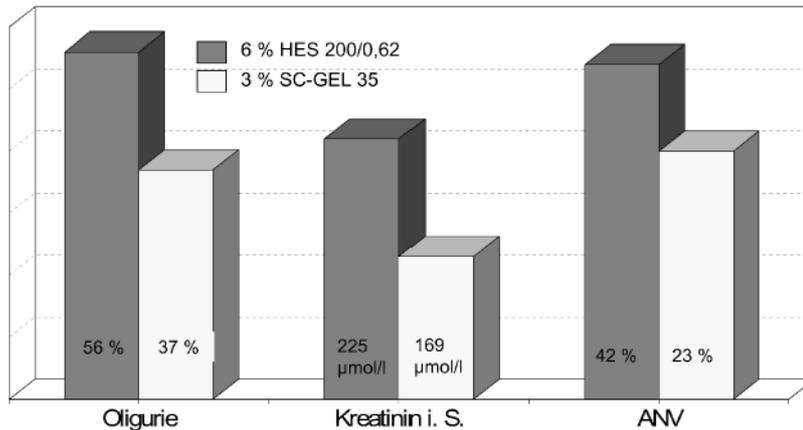


Abb. 3: Renale Effekte von 6 % HES 200/0,62 und 3 % SC-GEL 35 bei 129 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock [129]. ANV = Akutes Nierenversagen.

Volumentherapie HES 200/0,62 und zusätzlich ggf. Gelatine-Lösung erhalten hatten, gegenüber dem Vergleichskollektiv mit ausschließlichem Einsatz von Gelatine einen häufigeren Einsatz von Nierenersatzverfahren und höhere Kreatinin-Konzentrationen im Serum. Die in Nierenbiopsien festgestellten histologischen Veränderungen wurden als einer „osmotischen Nephrose“ ähnlich beschrieben. Weitere Befunde trugen Dehne et al. [33] bei, die bei operativen Intensivpatienten im Vergleich von 10 % HES 200/0,5 mit einer nicht genau spezifizierten Kontrollgruppe durch Bestimmung differenzierter renaler Parameter (α_1 -Mikroglobulin, N-Acetyl- α -D-Glucosaminidase) einen negativen Effekt der untersuchten HES-Lösung auf die Tubuli beschrieben. Schortgen et al. [129] wiesen dann in einer multizentrischen randomisierten Studie bei 129 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nach, dass die Zufuhr von 6 % HES 200/0,62 im Vergleich mit 3 % SC-GEL 35 mit signifikanten höheren Spitzenwerten für das Plasma-Kreatinin (225 $\mu\text{mol/l}$ vs. 169 $\mu\text{mol/l}$) sowie höheren Inzidenzen von Oligurie (56 % vs. 37 %) und ANV (42 % vs. 23 %) einherging (Abb. 3); die untersuchte HES stellte einen unabhängigen Risikofaktor für das ANV dar. Diese Befunde wurden in der VISEP-Studie [119] bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock im Vergleich von 10 % HES 200/0,5 (n = 262) und Ringer-Laktat (n = 275) bestätigt. Die Inzidenz des ANV und der Einsatz von Nierenersatzverfahren lagen in der HES-Gruppe signifikant höher als im Vergleichskollektiv und korrelierten mit der kumulativen HES-Dosis.

Die renalen Nebenwirkungen von HES bei Intensivpatienten sind von der verzögerten Elimination von HES [35, 67] oder auch Gelatine [9] zu unterscheiden, weil Intensivpatienten vital gefährdet sind und auch geringe zusätzliche Noxen vermieden werden müssen. Ebensovienig werden allgemeine perioperative Untersuchungen [13, 80] dem Problem gerecht.

Die vorliegenden Befunde machen einen nephrotoxischen Substanzeffekt von HES wahrscheinlich, der bei Dextran noch ausgeprägter ist und bei Gelatine und HA praktisch fehlt.

Zwar erscheinen alle Kolloide ab einem bestimmten MG im Primärharn, wo sie ausgeschieden oder rückresorbiert werden. Zumindest im Fall von HES ist aber gesichert, dass daneben auch eine Speicherung im renalen RES erfolgt [48], was zum Bild der osmotischen Nephrose führt und ein ANV über die eigentlichen onkotischen und rheologischen Effekte hinaus weiter begünstigt. Letztlich tragen führende Hersteller von HES den renalen Nebenwirkungen der Substanz dahingehend Rechnung, dass sie als Gegenanzeige für

6 % HES 130/0,4 (Voluven® Fresenius Kabi) und 6 % HES 130/0,42 (Venofundin® B. Braun; Vitafusal Serumwerke Bernburg, VitaHES® Serumwerke Bernburg) „Nierenversagen mit Oligo- od. Anurie“ angeben [124].

Nebenwirkungen der Kolloide auf das Gerinnungssystem

Neben den renalen Nebenwirkungen der künstlichen Kolloide wurden insbesondere die Effekte auf das Gerinnungssystem untersucht, wobei vor allem vergleichende Untersuchungen verschiedener Kolloide relevant sind und unkontrollierte Studien hier weitgehend außer Betracht bleiben.

Von allen künstlichen Kolloiden hat Dextran die gravierendsten Nebenwirkungen auf die Gerinnung [105]; die Effekte nehmen mit dem MG und dosisabhängig zu [73]. Die Substanz beeinträchtigt die Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten durch Umhüllung und vermindert darüber hinaus die Aktivität der Faktoren II, V und VIII [54, 55]. Diese Effekte haben wesentlich zum rückläufigen Einsatz von Dextran beigetragen und werden hier nicht näher diskutiert. Die über den Dilutionseffekt hinaus gehenden Effekte von Gelatine auf das Gerinnungssystem gelten als insgesamt gering und klinisch nicht relevant. HES beeinträchtigt die Thrombozytenfunktion durch Blockade von Glykoprotein (GP) II b- und III a-Fibrinogen-Rezeptoren und vermindert die Aktivität des von Willebrand-Faktors (vWF) und von F VIII. Der vWF, ein subendothelial und in Thrombozyten vorkommendes Glykoprotein, vermittelt die Adhäsion von Thrombozyten an das verletzte Gefäßendothel und schützt den F VIII vor vorzeitiger Proteolyse; eine entsprechende Störung verlängert u. a. die PTT. Weiter wurde nachgewiesen, dass der Abfall von F VIII und vWF nach Infusion von 6 % HES 200/0,62 bei Patienten mit Blutgruppe 0 besonders ausgeprägt ist [62], so dass in diesem Zusammenhang auch die Blutgruppe des Patienten zu beachten ist. Die F VIII-Aktivität kann durch Infusion von 0,3 µg/kg KG Desmopressin (DDAVP) wieder erhöht werden, womit eine gewisse Therapieoption für diese Koagulopathie besteht [29].

Zu den Einflüssen von HES auf das Gerinnungssystem liegen zahlreiche vergleichende Studien vor, die eine differenzierte Bewertung der einzelnen Präparate erfordern. Harke et al. [55] fanden nach Infusion von 1.000 ml 3,5 % HV-GEL und 5,5 % OP-GEL keinen Einfluss auf die plasmatische Gerinnung; eine geringe Hemmung der thrombozytären Aggregationsgeschwindigkeit war insgesamt schwächer ausgeprägt als bei 6 % HES 450/0,7 sowie DEX 40 und DEX 60. Die Infusion von 1.000 ml 10 % HES 200/0,5 führte neben einer leichten Verlängerung der PTT zu einer deutlichen Verminderung der F II- und F V-Aktivität sowie einer ausgeprägten Abnahme der kollageninduzierten thrombozytären Aggregationsgeschwindigkeit [54]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis wurde nach rascher Infusion von etwa 900 ml 10 % HES 200/0,5 ein mittlerer Abfall der F VIII-Aktivität um 45 % bestimmt [115]. In einer weiteren Untersuchung an Patienten mit intraoperativer Kolloid-Zufuhr von etwa 2.100 ml fand sich im Vergleich von 3 % SC-GEL und 6 % HES 200/0,5 eine höhere Inzidenz abnormer Blutungszeiten mit höherem Blutverlust im HES-Kollektiv [104]. Mardel et al. [98] stellten bei in-vitro-Hämodilution im Vergleich von succinylierter und harnstoffvernetzter Gelatine mit Ringer-Laktat eine verminderte Festigkeit und Elastizität der Thromben mit geringerer Vernetzung der Fibrin-Fäden fest, wobei jedoch ein Vergleich mit Dextran oder HES fehlt. Diesen Vergleich lieferten Mortier et al. [105], die nach 50 %iger in-vitro-Hämodilution mit 10 % DEX 40 in der TEG stärkste Effekte bis zur fehlenden Fibrin-Bildung, deutliche Verlängerungen der einschlägigen Parameter in den mit 6 % HES 200/0,5 diluierten Proben und keine negativen Effekte in den mit 4 % SC-GEL diluierten Proben fanden. Die Befunde stimmen insgesamt mit denen von Egli et al. [39] überein, die nach in-vitro-

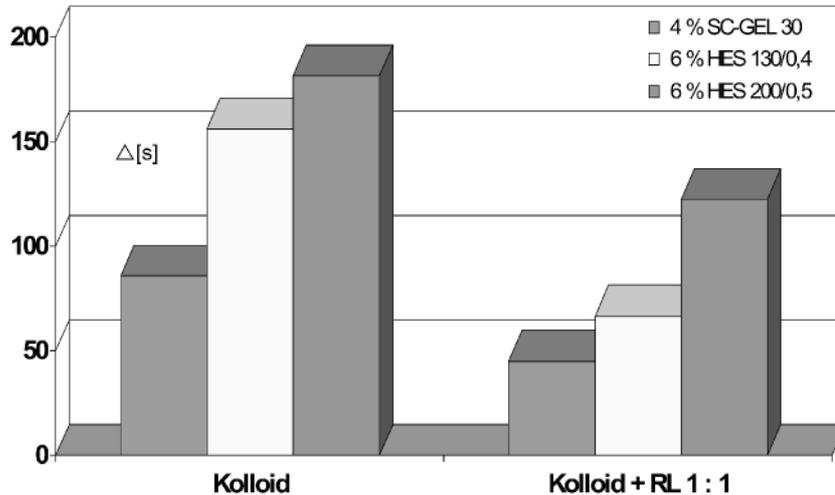


Abb. 4: Gerinnungseffekte von GEL und HES [45]. Änderungen der Gerinnungszeit in der Thrombelastographie bei 40 % Dilution von Vollblut mit Kolloid oder Kolloid und Ringer-Lak-tat-Lösung (RL) 1 : 1.

Hämodilution mit 4 % SC-GEL und 6 % HES 200/0,5 in der TEG einen deutlich geringeren Einfluss der Gelatine auf die Gerinnungszeit fanden. Zu ähnlichen Ergebnissen führten vergleichende TEG-Untersuchungen von 4 % SC-GEL, 5,5 % OP-GEL, 10 % DEX 40, 6 % DEX 60, 6 % HES 70/0,5, HES 200/0,5 (3 %, 6 % und 10 %) sowie 6 % HES 450/0,7 und Ringer-Lösung durch Petroianu et al. [110]: Ringer-Lösung hatte keinen Einfluss auf die untersuchten TEG-Variablen (insbesondere die Gerinnungszeit), während von den Kolloiden die Gelatine-Lösungen die geringsten Effekte aufwiesen, alle untersuchten HES-Lösungen sowie 6 % DEX 60 vergleichbar waren und 10 % DEX 40 zu den stärksten Nebenwirkungen führte.

Erste vergleichende in-vitro-Untersuchungen nach Hämodilution mit 6 % HES 200/0,5 und 6 % HES 130/0,4 zeigten zunächst keine Unterschiede in der TEG, sondern insgesamt verlängerte Zeiten und eine verminderte Amplitude [65]. Haisch et al. [52] fanden dann bei Patienten mit großen Abdominaleingriffen im Vergleich von 6 % HES 130/0,4 und 4 % SC-GEL 30 einen insgesamt vergleichbaren und weitgehend unauffälligen Gerinnungsstatus. Andere Autoren konnten bei orthopädischen Patienten im Vergleich von 6 % HES 130/0,4 und 6 % HES 200/0,5 - im Gegensatz zur Aussage im Titel der Publikation - keine relevanten Unterschiede in den Gerinnungsparametern nachweisen [84]. In einer weiteren TEG-Studie wurde dann von der Innsbrucker Arbeitsgruppe [45] - im Gegensatz zum Beitrag von Jamnicki et al. [65] - gezeigt, dass nach einer in-vitro-Hämodilution von 20 %, 40 % und 60 % mit Ringer-Laktat, 4 % SC-GEL 30, 6 % HES 130/0,4 sowie 6 % HES 200/0,5 die negativen Effekte auf die TEG in der Reihenfolge Ringer-Laktat, SC-GEL, HES 130 und HES 200 zunehmen (Abb. 4) - dies auch bei einer 1 : 1-Verdünnung der Kolloid-Proben mit Ringer-Laktat, wie es etwa der klinischen Praxis entspricht. Diese in-vitro-Befunde konnten von derselben Arbeitsgruppe bei Patienten mit Kniegelenkersatz im Vergleich von 6 % HES 200/0,5, 4 % SC-GEL 30 und Ringer-Laktat insgesamt bestätigt werden [63]. Die untersuchten TEG-Parameter wiesen in der Kristalloid-Gruppe die geringsten Veränderungen auf, während die maximale Gerinnselfestigkeit durch 6 % HES 200/0,5 mehr vermindert wurde als durch 4 % SC-GEL 30 - eine Gruppe mit HES 130/0,4 fehlt in dieser Studie. Van der Linden et al. [142] konnten bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich von 3,5 % HS-GEL und 6 % HES 200/0,5 einen signifikant höheren Blutverlust mit erhöhtem Fremdblutbedarf nachweisen. Dieselbe Arbeitsgruppe [143] fand dann beim Einsatz von 6 % HES 130/0,4 und 4 % SC-GEL 30 - wiederum bei kardiochirurgischen Patienten - vergleichbare Werte für

Quick, PTT, Thrombozytenzahl, Blutverlust und Fremdblutbedarf; dies allerdings bei berichteten Therapiekosten von 92 US-\$ in der HES- und 40 US-\$ in der Gelatine-Gruppe. Beim Vergleich von 4 % HA, 4 % SC-GEL und 6 % HES 200/0,5 fanden Niemi et al. [106] bei kardiochirurgischen Patienten einen Abfall der maximalen Gerinnselfestigkeit in den Gruppen mit künstlichen Kolloiden, der in der HA-Gruppe ausblieb, während die Fibrin-Bildung und die Gerinnselfestigkeit im HES-Kollektiv stärker beeinträchtigt wurden als in der Gelatine-Gruppe. In einer weiteren vergleichenden Untersuchung an chirurgischen Patienten [21] fand sich nach Infusion von jeweils 20 ml/kg KG 6 % HES 130/0,4 bzw. 6 % HES 200/0,5 in der Durchfluss-Zytometrie in beiden Kollektiven eine verminderte Expression von u. a. Glykoprotein IIb- und IIIa-Rezeptoren und damit der Thrombozyten-Aggregation, die sich jedoch im Kollektiv mit 6 % HES 130/0,4 schneller zurückbildete.

Einige Untersuchungen befassen sich mit der Frage, welche Eigenschaften des HES-Moleküls für die negativen Gerinnungseffekte verantwortlich sind. Im Schweinmodell wurden die Effekte von jeweils 20 ml/kg KG 6 % HES mit einem mMG von 130, 500 und 900 kD und einem Substitutionsgrad von 0,42 auf Prothrombinzeit (Quick), PTT, vWF und TEG-Parameter untersucht [95]. Alle untersuchten Gerinnungsparameter wurden gleichmäßig beeinträchtigt, so dass hier trotz längerer intravasaler HWZ der höhermolekularen HES kein Zusammenhang mit dem mMG nachgewiesen werden konnte. Dieselbe Arbeitsgruppe [125] untersuchte dann in vitro sechs verschiedene HES-Präparationen mit einem mMG von jeweils 700 kDa und verschiedenen Substitutionsgraden (0,51 und 0,41) und -mustern (C₂: C₆-Verhältnis von 2,7, 7 und 14) bei 20 %, 40 % und 60 % Dilution. Der höhere Substitutionsgrad (0,5) wies in der TEG die größten Gerinnungseffekte auf und das kleinste C₂: C₆-Verhältnis die geringsten. Weiter führte der höhere Substitutionsgrad zu einem geringeren Anstieg der Prothrombinzeit und einem höheren Abfall der F VIII-Konzentration, während die PTT vergleichbar blieb. Damit führte das Substitutionsmuster bei gleichem Substitutionsgrad nicht zu relevanten Unterschieden, so dass das C₂: C₆-Verhältnis vermutlich kein wesentlicher und eigenständiger Faktor für die Gerinnungseffekte von HES ist, der Einfluss des Substitutionsgrades überwiegt und in diesem Ansatz - bei einem mMG von 700 kD - die Lösung mit einem Substitutionsgrad von 0,42 und einem C₂: C₆-Verhältnis von 2,7 die geringsten Gerinnungseffekte hatte. Bei hochgradiger Hämodilution zeigte sich dann im Schweinmodell [137] im Vergleich von 6 % HES 650/0,42 und 6 % HES 130/0,42 (C₂: C₆-Verhältnis jeweils 5 : 1) in beiden Gruppen eine verminderte Gerinnungsfähigkeit, wobei 6 % HES 650/0,42 stärkere Effekte auf PTT und TEG-Parameter hatte als 6 % HES 130/0,42. Bezogen auf die HES-Konzentration im Plasma gab es jedoch keinen Unterschied. Hier tut sich ein gewisser Widerspruch zur erstgenannten Studie dieser Arbeitsgruppe [95] auf, in der bei geringerer Hämodilution (20 ml/kg KG) kein Einfluss des mMG nachgewiesen werden konnte. Offensichtlich gewinnt das mMG bei höherer Hämodilution an Einfluss, was sich mit der längeren Verweildauer dieser Moleküle erklären lässt.

Von den künstlichen Kolloiden hat Dextran die stärksten und Gelatine die geringsten Nebenwirkungen auf das Gerinnungssystem. Für Gelatine ist darüber hinaus keine HEMD zu beachten. Die negativen Gerinnungseffekte von HES scheinen mit der Plasma-HWZ zu korrelieren, so dass hier derzeit die HES 130-Präparationen - mit entsprechend kurzer Verweildauer und damit auch begrenzter HVW - die relativ günstigsten sind.

Zur Bewertung der verschiedenen Studien bei mehrtägiger Hämodilution sei angefügt, dass diese Untersuchungen nicht ohne weiteres auf Patienten mit hypovolämischem oder septischem Schock und massivem Volumenersatz übertragbar sind, deren Gerinnungs-

system ohnehin stark alteriert ist - daher bleiben diese Arbeiten (z. B. [139]) außer Betracht.

Effekte der künstlichen Kolloide auf das Immunsystem

Speicherung im RES

Trotz der vorwiegend renalen Elimination der künstlichen Kolloide ist die Harnausscheidung bei allen Substanzen unvollständig. Das Erfassungsdefizit im Urin beträgt bei Gelatine 25 - 30 %, bei Dextran um 50 % und bei HES 35 - 60 % [43, 44]. Förster [43] erklärt dies damit, dass alle künstlichen Kolloide zunächst vorübergehend in das RES gelangen und dort zu erheblichen Teilen durch lysosomale Enzyme abgebaut werden. Diese Speicherung ist für Gelatine wegen der geringen Unterschiede zu anderen Eiweißen analytisch kaum nachzuweisen und darüber hinaus - wegen der guten Abbaubarkeit - nur von kurzer Dauer. Dextran und HES sind dagegen nicht nur kurzfristig im RES nachweisbar [48].

Im Mittelpunkt des Interesses steht die langfristige *Speicherung* von HES-Molekülen im RES, die von der vorübergehenden Aufnahme mit raschem enzymatischem Abbau zu unterscheiden ist. Sowohl HES 450/0,7 [66] als auch HES 200/0,5 [131] werden beim Menschen nicht nur in das RES aufgenommen, sondern sind in Biopsien von Leber, Milz, Darm, Muskel oder Haut dosisabhängig noch nach Jahren nachweisbar [131].

In engem Zusammenhang mit der Speicherung von HES im RES stehen die Berichte über starken und langanhaltenden *Juckreiz* nach der Infusion von HES-Lösungen, was zu mehreren Mitteilungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geführt hat [8]. Sharland et al. [130] haben bei 100 Intensivpatienten, die 10 % HES 200/0,5 erhalten hatten, eine Nachbefragung durchgeführt. Von den 73 antwortenden Patienten berichteten 34 % über Juckreiz, davon 44 % über schweren, bis zu einem Jahr persistierenden und gegenüber der üblichen Therapie resistenten Juckreiz - allerdings hatten drei Patienten mit Juckreiz kein HES erhalten und es waren auch Patienten mit HES-Infusion beschwerdefrei geblieben. Obwohl damit auch andere Faktoren diskutiert werden müssen, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HES-Dosis und dem Auftreten von Juckreiz. Auch Sirtl et al. [131] berichteten, dass eine ausgeprägte Speicherung mit Juckreiz einhergeht. Andere Autoren [103] fanden bei kardiochirurgischen Patienten nach Zufuhr von HES 200/0,62 eine Inzidenz von 22 %, während in der Kontrollgruppe kein Juckreiz auftrat. Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung [69], die zur Hämodilution 10 % HES 200/0,5 erhalten hatten, berichteten 54 % über Juckreiz, der im Median 15 Wochen anhielt und bei einer Infusion > 5.000 ml häufiger war als bei geringeren Volumina.

Eine besonders aussagekräftige Studie haben Reiman et al. [118] durchgeführt, die gleichzeitig eine Brücke zur klinischen Einordnung dieses Phänomens bei Intensivpatienten bildet. Die Autoren haben Hautbiopsien von 120 Patienten untersucht, von denen 93 Patienten verschiedene HES-Präparationen (27 x HES 70/0,5, 59 x HES 200/0,5, 3 x HES 450/0,7, 4 x unbekannte HES-Präparation), 22 Patienten DEX 40 und 5 Patienten kein Kolloid erhalten hatten. Die Infusionen erfolgen 86 x aus rheologischer Indikation und 7 x bei Hypovolämie. 51 % der HES-Patienten gaben sehr starken Juckreiz an; er trat bei 49 % generalisiert und bei 51 % zunächst lokal und danach generalisiert auf. Der Juckreiz trat meist attackenweise (anfänglich etwa 15 x pro Tag) auf und dauerte 3 - 30 min. Die minimale Schwellendosis für Juckreiz betrug 150 g HES, der Mittelwert 236 g HES. In den Hautbiopsien aller 93 HES-Patienten zeigte sich eine charakteristische Vakuolisierung der perivaskulären Histiozyten der Haut, die teilweise

das gesamte Zytoplasma ausfüllte, und bei den Dextran-Patienten und der Kontrollgruppe ausblieb. Die Vakuolisierung war schon vier Tage nach einmaliger Zufuhr von 30 g HES nachweisbar und nahm mit höherer Dosis zu. Größe und Ausmaß der Speichervakuolen korrelierten positiv mit der Infusionsmenge. HES war noch nach über vier Jahren in den Speichervakuolen nachzuweisen.

Es stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung der Speicherungsphänomene. Massive oder längerfristige Speicherungseffekte mit der von Reiman et al. [118] beschriebenen nahezu vollständigen Vakuolisierung von Makrophagen sind unerwünscht, weil die Aufnahmefähigkeit und damit die Klärfunktion des RES im Sinne der Sanarelli-Shwartzman-Reaktion limitiert ist. Eine entsprechende Blockade des RES mit herabgesetzter Immunkompetenz wird insbesondere bei schwerstkranken Patienten im hypovolämischen Schock oder bei Sepsis relevant, die einer Fülle von zirkulierenden Mediatorsubstanzen und Medikamenten-Interaktionen ausgesetzt sind. In-vitro-Studien und Untersuchungen an Probanden und im Tiermodell haben daher nur orientierenden Charakter.

Schildt et al. [127] fanden bei Mäusen mit Verbrennungstrauma nach Infusion von HES, Dextran und Gelatine über mehrere Stunden eine erhöhte Endotoxin-Empfindlichkeit; die als Sanarelli-Shwartzman-Reaktion gewertet werden kann. Lenz et al. [91] beobachteten bei Probanden 2 h nach Infusion von jeweils 10 ml/kg KG 6 % HES 450/0,7 oder 5,5 % OP-GEL anhand der intravasalen Lipid-Clearance eine deutlich gesteigerte Phagozytose-Aktivität in der HES-Gruppe, die in der Gelatine-Gruppe geringer ausfiel, wobei es sich hier um eine unspezifische initiale Phagozytose-Stimulation mit Übergang in eine Sättigungsphase gehandelt haben kann. Dafür sprechen Befunde von Deschner et al. [34], die in vitro bei höheren, klinisch aber erreichbaren Konzentrationen von HES und Dextran eine deutliche Reduktion der monozytären Phagozytose-Aktivität fanden, die bei Zusatz von Gelatine weitgehend ausblieb. In einer Untersuchung von Jaeger et al. [64] hat die untersuchte 3 % SC-GEL im Vergleich mit verschiedenen HES-Lösungen die Phagozytose-Aktivität von Neutrophilen und Monozyten (bei Aufnahme Fluoreszin-Isothiozyanat-markierter, opsonierter Bakterien) in vitro zwar vermindert, dies aber nur in einem Bereich von 6 - 11 % und mit starken Streuungen.

Alle künstlichen Kolloide werden zumindest initial in das RES aufgenommen. Die damit einhergehende Aktivierung von Phagozyten kann derzeit klinisch nicht bewertet werden. Im Unterschied zu Gelatine und Dextran wird HES auch langfristig im RES gespeichert, was mit einer erheblichen Inzidenz von Juckreiz einhergeht und in seinen Auswirkungen auf die Immunkompetenz des Organismus unklar ist.

Fibronektin

Fibronektin ist ein Glykoprotein und fördert als unspezifisches Opsonin die Bindung von Antigenen an Phagozyten. Weiter verstärkt Fibronektin die Zelladhäsion - hier insbesondere von Thrombozyten und Fibroblasten - und damit Gerinnung und Wundheilung. Bereits 1981 [6] wurde berichtet, dass Fibronektin in vitro an Gelatine-Lösungen bindet. Bei Probanden beobachteten Brodin et al. [19] nach Infusion von 500 ml 3,5 % HV-GEL 35 einen Abfall der Fibronektin-Konzentration im Plasma, der jedoch nur am 2. und 3. Tag nach der Infusion signifikant und insgesamt gering war. Unmittelbar nach der Gelatine-Infusion stieg das Fibronektin dagegen leicht an, während zu diesem Zeitpunkt in der Kontrollgruppe mit 6 % DEX 70 eine signifikante Verminderung eintrat. Nach Damas et al. [30] ist die Bindung von Fibronektin an SC-GEL geringer als die an HV-GEL. Bei der Ratte verstärkt eine mittels Gelatine-Infusion durchgeführte Depletion des Plasma-Fibronektins die Effekte einer intraperitonealen Endotoxin-Applikation [158]. Während Lackner et al. [81] nach einmaliger präoperativer Hämodilution mit 6 % HES

200/0,5 keinen wesentlichen Einfluss auf verschiedene Plasma-Opsonine einschließlich Fibronectin fanden, stellten Treib et al. [140] bei neurologischen Patienten nach mehrtägiger Hämodilution mit HES 200/0,62 einen deutlichen Abfall des Fibronectin-Spiegels fest und werteten dies als Hinweis auf eine Depression des RES. Innerhofer et al. [63] fanden dann bei Patienten mit Kniegelenkersatz bei Einsatz von Ringer-Laktat sowie 6 % HES 200/0,5 und 4 % SC-GEL in der Ringer-Laktat- und HES-Gruppe signifikant häufiger einen Abfall von Fibronectin unter den Normalbereich sowie in der HES-Gruppe einen stärkeren Abfall der Fibronectin-Konzentration jeweils im Vergleich mit der Gelatine-Gruppe.

Die Effekte der künstlichen Kolloide auf Fibronectin sind substanzspezifisch verschieden und nicht auf ein Kolloid beschränkt. Die klinische Bedeutung für Opsonierung und Wundheilung ist unklar, während spezifische Effekte auf die Gerinnung angesichts der sonstigen Gerinnungsinteraktionen nicht relevant erscheinen.

Sonstige Befunde

Eine Reihe von Studien hat sich mit einer hypothetischen kapillarversiegelnden Wirkung (sealing) von HES bei Sepsis und Kapillarleck befasst. Die Aussagekraft der Befunde bei einem Hitzetrauma des Dünndarms der Ratte [165] bzw. bei Ischämie- und Reperfusionversuchen an Extremitäten der Ratte [167], dem Myokard des Hundes [109, 166] und am isolierten Rattenmuskel [108] ist begrenzt, weil in den genannten Publikationen vorwiegend relative Änderungen angegeben sind und tatsächlich gemessene Werte in absoluten Zahlen weitgehend fehlen. Darüber fallen sehr unterschiedliche Gruppengrößen auf [109, 166]. Eine ähnliche Untersuchung bei kotiger Peritonitis des Schweins [152] ist wegen der geringen Gruppengröße (2 x 3 Tiere) kaum aussagekräftig und enthält, wie eine weitere Untersuchung dieser Arbeitsgruppe [151], wiederum Relativangaben. Ein bei Mutterschafen nach Endotoxin-Zufuhr sowie Infusion von Plasma und verschiedenen HES-Präparationen beobachteter verminderter pulmonaler Lymphfluss in einer HES-Gruppe [138] kann auch durch unterschiedliche KOD-Effekte in vivo erklärt werden. In einem weiteren Untersuchungsansatz zur protektiven Wirkung verschiedener HES-Präparationen auf die Funktion der Blut-Hirn-Schranke der Ratte nach Applikation einer hyperosmolaren Lösung war der Effekt nur am Großhirn nachweisbar und blieb an Cerebellum und Pons aus [22]. Insgesamt erscheint die Vorstellung, durch Infusion künstlicher Kolloide eine Versiegelung geschädigter Kapillaren zu bewirken, außerordentlich mechanistisch. Diese Möglichkeit würde u. a. eine weitgehende Uniformität der Lecks voraussetzen, die es aber in Abhängigkeit von Toxinen, Mediatoren, Perfusion und Organstruktur nicht gibt. Weiter ist zu fragen, wieviele HES-Moleküle zur Abdichtung der gesamten Endstrombahn während eines protrahierten und durchaus dynamischen SIRS erforderlich wären. Insgesamt ist es naheliegend, auf die intravasale Persistenz der infundierten Moleküle und die damit verbundene Erhöhung des KOD zu setzen, die auch ohne die hypothetische Abdichtung von Kapillarlecks zur Vermeidung bzw. Verminderung des interstitiellen Ödems führt (siehe „Vergleichende Untersuchungen zum Volumeneffekt der Kolloide“).

Über die genannten Effekte auf Fibronectin hinaus liegen weitere Einzelbefunde zu Interaktionen von künstlichen Kolloiden mit immunrelevanten Mediatorsubstanzen vor. Nach ersten Untersuchungen zum Einfluss von HES auf einzelne Parameter der endothelialen Aktivierung in vitro [28] oder am Patienten [15] kamen weitere Studien hinzu, die derzeit ebenfalls kaum einzuordnen sind. So reduzierte 6 % HES 200/0,5 im Vergleich mit NaCl 0,9 % im Sepsismodell der Ratte die intestinalen Konzentrationen von TNF- α , IL-6 und anderen proinflammatorischen Mediatoren [94]. Bei Patienten mit großen Abdominaleingriffen wurde im Vergleich von 5 % HA mit 6 % HES 130/0,4 höhere Konzentrationen von IL-6 und bestimmten löslichen Adhäsionsmolekülen in der

HA-Gruppe festgestellt [17]. Weiter senkte HES 130/0,4 im Vergleich mit Ringer-Laktat und 3,5 % OP-GEL den Plasmaspiegel der Matrixmetalloproteinase MMP-9 bei abdominalchirurgischen Patienten. Allerdings ist die klinische Bedeutung dieses Befundes auch nach Ansicht der Autoren offen [148]; dies auch angesichts der unklaren klinischen Bedeutung von MMP-9 allgemein sowie hinsichtlich spezieller Interaktionen (MMP-9 wird auch als Gelatinase B bezeichnet).

Derzeit liegen keine praxisrelevanten Erkenntnisse zur Interaktion von künstlichen Kolloiden mit immunologisch relevanten Faktoren vor.

Unverträglichkeitsreaktionen

Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Volumenersatzmittel werden als Unverträglichkeitsreaktionen (UVR) zusammengefasst und in die Schweregrade 0 - 4 unterteilt [141].

- Als Ursache der UVR auf Gelatine-Präparate gilt die Freisetzung von Histamin [93].
- Von Dextran ausgelöste UVR [87] beruhen in der Regel auf der Reaktion des Kolloids mit präformierten zirkulierenden Antikörpern. Es liegt eine Kreuzreaktion mit antigenen Strukturen von Bakterienkapseln und Nahrungsbestandteilen vor, so dass schon bei der Erstinfusion eine schwere UVR auftreten kann. Durch die obligatorische Vorinjektion von monovalentem Hapten-Dextran werden vorhandene Antikörper blockiert und so die Bildung großer Antigen-Antikörper-Komplexe mit nachfolgender Mediatoren-Freisetzung usw. weitgehend, jedoch nicht mit letzter Sicherheit, verhindert.
- Durch HES ausgelöste UVR können durch Antikörper [36, 76] oder auch durch Histamin-Freisetzung [53] ausgelöst werden. Die Inzidenz der Antikörperbildung wurde mit etwa 1 ‰ angegeben [36].
- Bei Verwendung von HA wurden neben Sofort- auch Spätreaktionen beobachtet und auf die in den HA-Lösungen enthaltenen Aggregate und Stabilisatoren zurückgeführt [122].

Die in den Jahren 1977 [121] und 1994 [88] publizierten großen Vergleichsuntersuchungen sind heute insbesondere wegen neuer und veränderter Präparate - aber auch wegen methodischer Restriktionen [4] - kaum noch verwertbar. Bei einer Inzidenz aller UVR von 0,3 ‰ [121] bzw. 2,2 ‰ [88] konnten in beiden Untersuchungen letztlich keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Präparaten gesichert werden. Über diese Befunde hinaus wurde in einem Kollektiv von 1.004 Patienten in zwei Fällen nach HES 200/0,5 eine leichte UVR Grad 1 mitgeteilt [36] sowie sporadisch über stärkere Reaktionen des Grades 2 nach 6 ‰ HES 200/0,5 [145] oder des Grades 3 nach 6 ‰ HES 670/0,75 [53] berichtet.

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

Vergleichende Untersuchungen zum Volumeneffekt der Kolloide

Daten zum Volumeneffekt der künstlichen Kolloide wurden in einigen Studien vergleichend überprüft bzw. können aus diesen entnommen werden.

- Beyer et al. [12] ermittelten bei Patienten mit großen Hüfteingriffen intraoperativ und bis 24 h postoperativ bei vergleichbaren Kreislaufeffekten einschließlich des ZVD und identischem Verlauf des KOD mittlere Infusionsvolumina von 2.400 ml 3 ‰ SC-GEL 35 und 2.500 ml 6 ‰ HES 200/0,5 erzielen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.
- Kumle et al. [80] berichteten über Patienten mit großen Abdominaleingriffen, die zur

Erreichung bestimmter hämodynamischer Zielparameter (MAP > 65 mm Hg; ZVD 10 - 14 mm Hg) 6 % HES 70/0,5, 6 % HES 200/0,5 sowie SC-GEL 35 erhielten. Bei weitgehend vergleichbaren Volumina der Kolloide wurden keine signifikanten Unterschiede mitgeteilt.

- Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Haisch et al. [52], die bei Patienten mit großen abdominalchirurgischen Eingriffen den Volumenersatz mit 6 % HES 130/0,4 und 4 % SC-GEL 30 bei einem Zielwert des ZVD von 10 - 14 mm Hg verglichen. Es wurden mittlere Volumina von 2.830 ml Gelatine- und 2.430 ml HES-Lösung benötigt und erneut kein signifikanter Unterschied mitgeteilt.
- Auch Innerhofer et al. [63] benötigten bei Patienten mit Kniegelenkersatz bei Zufuhr von 6 % HES 200/0,5 und 4 % SC-GEL 30 insgesamt vergleichbare Infusionsmengen.
- Diese Befunde wurden durch eine weitere Arbeitsgruppe bestätigt, die bei kardiochirurgischen Patienten einen vergleichbaren Volumeneffekt von 3,5 % HS-GEL und 6% HES 200/0,5 [142] bzw. von 6% HES 130/0,4 und 4% SC-GEL 30 [143] fanden.

Über diese vorwiegend intraoperativ gewonnenen Ergebnisse hinaus liegen auch einige Studien zum Volumeneffekt der Kolloide bei Sepsis vor.

- Ernest et al. [41] benötigten bei septischen Patienten zur Erzielung eines PAOP von 15 mm Hg doppelt soviel NaCl 0,9 % wie 5 % HA. NaCl 0,9 % erhöhte den EZR um das infundierte Volumen, wobei etwa 21 % im IVR bleiben und der größere Teil in das Interstitium gelangte. 5 % HA verteilte sich dagegen gleichmäßig auf IVR und Interstitium - was die Schrankenstörung belegt - und erhöhte den EZR um das Doppelte des zugeführten Volumens. Dieser auffällige Befund wurde von den Autoren als Abstrom aus dem IZR gedeutet. Insgesamt war der intravasale Volumeneffekt von 5 % HA trotz des offenkundigen Kapillarlecks größer als der des Kristalloids.
- Marx et al. [101] fanden im Sepsismodell des Schweins im Vergleich von 4 % SC-GEL, 8 % SC-GEL, 6 % HES 200/0,5 und Ringer-Laktat in der Kristalloid-Gruppe einen starken Rückgang des Plasmavolumens um 46 %, während das Plasmavolumen in der HES-Gruppe erhalten blieb und in den Gruppen mit 4 % SC-GEL und 8 % SC-GEL um 4 % bzw. 23 % anstieg. Der KOD stieg in den Kolloid-Gruppen - im Unterschied zum Rückgang in der Kristalloid-Gruppe - an. Die Verschwinderate für HA aus dem IVR nahm in allen Gruppen deutlich zu, was das Kapillarleck beweist. Trotz des Kapillarlecks konnte in diesem Modell der KOD und das intravasale Volumen durch die zugeführten Kolloide erhalten bzw. gesteigert werden, was den zumindest teilweisen Verbleib der künstlichen Kolloide im IVR belegt.
- Wiederum im Sepsismodell des Schweins [102] wurde dann im Vergleich von 6 % HES 200/0,5 und 6 % HES 130/0,42 der Albuminverlust aus dem IVR durch 6 % HES 130/0,42 stärker vermindert als durch 6 % HES 200/0,5. Beide Kolloide stabilisierten das Plasmavolumen und den KOD, was wiederum für ihren zumindest teilweisen intravasalen Verbleib spricht.

Klinische Empfehlungen

Gefäßzugänge und Kontrolle der Volumentherapie

- Leistungsfähige Gefäßzugänge sind Voraussetzung einer suffizienten Volumenzufuhr. Zur präklinischen Versorgung von Patienten im manifesten hypovolämischen Schock sind mindestens *zwei großlumige Venenzugänge* erforderlich. Es werden Venen an den oberen Extremitäten, die V. jugularis externa oder ggf. auch die V. femoralis punktiert, die eine ausreichende Flussrate gewährleisten.

- Zu den vorrangigen Maßnahmen bei der klinischen Erstversorgung [5] gehört die Anlage eines *Mehrlumen-ZVK* mit hoher Flussrate (z. B. Trilumenkatheter mit 2 x 12 G und 1 x 16 G), der eine adäquate Volumenzufuhr und darüber hinaus die Bestimmung des ZVD und der zentralvenösen sO₂ erlaubt.
- Eine invasive arterielle Druckmessung zur Schlag-zu-Schlag-Überwachung des Kreislaufs und (ggf. wiederholten) arteriellen BGA wird innerklinisch so früh wie möglich angelegt, ohne dass die Arterienpunktion die Versorgung des Patienten wesentlich verzögern darf. Ein Schockzustand wird durch die arterielle Messung nicht gebessert und muss kausal angegangen werden. Atmungsabhängige Schwankungen der arteriellen Druckkurve weisen auf einen Volumenmangel hin (Volumenmangelkurve; Abb. 5).
- Auch bei hohem Handlungsdruck ist auf die *Einhaltung der hygienischen Grund-regeln* zu achten. Dies gilt für periphervenöse Zugänge (korrekte Hautdesinfektion, Abklebung und Fixierung, blutfreie Verschraubung der Verbindungen) und insbesondere für invasivere Maßnahmen wie die Anlage eines ZVK in Seldinger-Technik. Schockpatienten sind potentiell immungeschwächt und dürfen keiner vermeidbaren Antigenlast ausgesetzt werden.

Neben der klinischen Beobachtung des Patienten, dem Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz sowie wiederholten Hb-Bestimmungen dient zunächst der ZVD zur Abschätzung des intravasalen Volumenstatus sowie der rechtsventrikulären Vorlast und Compliance. Der klinische Zielwert beträgt 5 - 10 mm Hg; zur Optimierung des HZV (z. B. bei chronischer Rechtsherzbelastung) können höhere Werte erforderlich sein. Eine erweiterte Kreislaufüberwachung mittels TTE, TEE, Pulskonturanalyse oder Pulmonalarterienkatheter ist im Rahmen der Volumenersatztherapie nur in Ausnahmesituationen erforderlich, wenn durch adäquate Volumenzufuhr keine Stabilisierung erreicht werden kann.

Akute Hämodilution und kritische Interventionsgrenzen

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

Bei strikter Normovolämie kann das Sauerstoff-Angebot an die Gewebe in einem bestimmten Bereich auch ohne Zufuhr von Sauerstoff-Trägern gesichert werden; eine allgemeine Erhöhung des Sauerstoff-Angebots durch Hämodilution ist jedoch nicht möglich [161]. Der entscheidende Ansatz in der Therapie des hypovolämischen Schocks ist daher zunächst die Sicherung der Normovolämie durch rasche Zufuhr von Volumenersatzmitteln im Sinne der kontrollierten Hämodilution, um eine adäquate Steigerung des HZV und damit ein ausreichendes Sauerstoff-Angebot an die Gewebe zu ermöglichen. Eine im Ausnahmefall sinnvolle permissive Hypotension bei unstillbarer Blutung [1, 5] wird hier nicht näher erörtert.

Rechnerisch kann ein Hb-Wert von 1,5 g/dl bei intaktem Myokard, physiologischer Koronarreserve, Normovolämie und Hyperoxie (FiO₂ 1,0) noch kompensiert werden [162]. Limitierend ist die Sauerstoff-Versorgung des Myokards und nicht die des ZNS, da das koronare Gefäßbett die größte arteriovenöse Sauerstoff-Differenz (avDO₂) aufweist. Bei extremer Hämodilution wird neben dem verbleibenden Sauerstoff-Angebot auch die Dilutionsazidose und drohende Laktazidose bedeutsam - eine Azidose senkt die



Abb. 5: Atmungsabhängig undulierende arterielle Druckkurve bei Volumenmangel (Volumenmangelkurve).

SVR und damit den arteriellen Druck und beeinträchtigt die Katecholamin-Wirkung [162].

Im Einzelfall ist die Kompensationsfähigkeit des Organismus auch bei Normovolämie von vielen zusätzlichen Faktoren abhängig, so dass die Definition kritischer Interventionsgrenzen für die Zufuhr von Blutkomponenten schwierig ist. Die Zufuhr von Blutkomponenten soll jedoch restriktiv erfolgen [120], wobei neben der Beachtung bestimmter Laborparameter strikte Normovolämie vorausgesetzt wird und Vorerkrankungen wie eingeschränkte kardiopulmonale Reserve, stenosierende Gefäßprozesse oder COPD zu beachten sind. Insgesamt werden für Patienten im hypovolämischen Schock folgende Interventionsgrenzen und Maßnahmen empfohlen [1, 112]:

- Bei einem Hb-Wert < 7 g/dl ist die unverzügliche Transfusion von *Erythrozyten-Konzentraten (EK)* - zur Zufuhr von Sauerstoff-Trägern - erforderlich, während bei einem Hb-Wert > 10 g/dl die Transfusion nur in Ausnahmefällen indiziert ist. Stets sind engmaschige Kontrollen erforderlich und die klinische Gesamtsituation mit ihrer Blutungsdynamik (unversorgte Blutungsquelle, erwartbare Blutverluste) vor-ausschauend zu beachten.
- Die Transfusion von *Gefrierplasma (GFP)* - zur Substitution der plasmatischen Gerinnungsfaktoren - ist bei einer Restaktivität dieser Faktoren von 30 - 40 % erforderlich. Als Anhalt können eine Verlängerung der PTT auf das 1,5fache des Normalwerts und ein Abfall des Quick-Werts (bzw. Anstieg der INR), der AT III-Aktivität und der Fibrinogen-Konzentration sowie der Thrombozyten-Zahl um mehr als 50 % dienen. Da dieser Grenzbereich - insbesondere bei Massivtransfusion, vorbestehender Antikoagulation sowie anderweitiger manifester Blutungsneigung - schwer zu erfassen ist, wird klinisch unter den genannten Umständen häufig nach 4 EK eine Einheit GFP transfundiert und die Relation bei anhaltender Blutung bis auf 1 : 1 gesteigert. *Lyophilisiertes Humanplasma* ermöglicht eine rasche Initialtherapie, weil es nicht aufgetaut werden muss.
- Die Indikation zur Transfusion von *Thrombozyten-Konzentraten (TK)* - zur Substitution der zellulären Gerinnungskomponente - hängt von der Ursache des

Thrombozyten-Mangels bzw. der Thrombozyten-Funktionsstörung ab. Bei manifester Blutung oder Gerinnungsstörung ist bei einer Thrombozyten-Zahl $< 50.000/\mu\text{l}$ die Transfusion von TK zwingend indiziert, während Konzentrationen $> 100.000/\mu\text{l}$ regelmäßig keine Substitution erfordern. Eine Vormedikation mit Thrombozyten-Aggregationshemmern, die klinische Gesamtsituation und logistische Aspekte können eine frühere Transfusion erfordern.

- Eine Verdünnungskoagulopathie ist keine Indikation zur isolierten Zufuhr von *ATIII*, da die pro- und antikoagulatorischen Faktoren durch Zufuhr von GFP ausgewogen ersetzt werden können. Ausnahmen sind Patienten mit - sehr seltenem - angeborenem AT III-Mangel sowie eine gegenüber dem Quick-Wert deutlich verminderte AT III-Aktivität.
- *Rekombinanter F VIIa* dient in Ausnahmesituationen mit vital bedrohlicher diffuser Blutung - und nach Herstellung von Normothermie, pH-Ausgleich und Sicherung eines ausreichenden plasmatischen Gerinnungspotentials - als Ultima Ratio. Die Wirkung erfolgt im Komplex mit dem Tissue factor (F III, Gewebsthromboplastin) und damit bevorzugt am Ort der Gewebeläsion; als wichtige Nebenwirkung sind koronare und zerebrale Thrombosen beschrieben.
- Zum Erhalt der Gerinnungsfunktion ist vorrangig auf Normothermie und Azidose-Ausgleich zu achten - diese Parameter werden in ihren negativen Auswirkungen auf die Gerinnung häufig unterschätzt.

Das Idealkonzept

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

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

Differenzialindikationen der Flüssigkeits- und Volumenersatzmittel

Allgemeine Empfehlungen

Insbesondere bei Zufuhr höherer Volumina - etwa bei septischen Patienten und Schwerbrandverletzten - sollen nur balancierte VEL mit Zusatz von Azetat und ggf. zusätzlich von Malat verwendet werden, die sowohl eine Chlorid-Überladung mit negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion als auch eine Dilutionsazidose vermeiden.

Sowohl Ringer-Laktat-Lösung als auch konventionelle Elektrolytlösungen und Trägerlösungen für Kolloide sollen allenfalls noch bei geringem Infusionsbedarf verwendet und insgesamt besser vermieden werden.

Allgemeines Ziel der Kreislauftherapie [1] ist ein $\text{SAP} > 90 \text{ mm Hg}$ bei einer $\text{HR} < 100/\text{min}$. Bei Patienten mit SHT ist zur Sicherung eines ausreichenden CPP ein $\text{SAP} > 120 \text{ mm Hg}$ anzustreben. Bei permissiver Hypotension ist ein SAP von 70 - 80 mm Hg (oder ein $\text{MAP} > 50 \text{ mm Hg}$) anzustreben.

Hämorrhagischer und traumatisch-hämorrhagischer Schock

Bei Patienten im hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schock steht die unverzügliche Wiederherstellung eines ausreichenden intravasalen Volumens im Vordergrund, sofern nicht bei unstillbarer Blutung die permissive Hypotension indiziert ist [1, 5].

- Der Volumenersatz erfolgt vorrangig mit künstlichen Kolloiden, weil diese im Vergleich zu Kristalloiden über eine längere intravasale Verweildauer mit höherer Volumenwirkung verfügen. Besonders geeignet sind 10 % HES 130/0,42 in balancierter VEL oder auch 6 % HES 130/0,4, weil ihre MVW die schnelle Auffüllung des Kreislaufs ermöglicht und negative Gerinnungseffekte wegen der hohen HEMD (3 g/kg KG/d) klinisch kaum relevant werden. Bei Erreichen der HEMD von HES 130 ist bei Patienten mit akutem Volumenmangel regelmäßig der Einsatz von GFP oder lyophilisiertem Humanplasma indiziert. Darüber hinaus kann ein nach Erreichen der HEMD von HES 130 anhaltendes Volumendefizit durch Zufuhr von Gelatine-Lösungen ersetzt werden, sofern nicht bereits die Indikation zur Transfusion von EK gegeben ist. Ältere HES-Präparationen sollen wegen der höheren Gerinnungseffekte möglichst vermieden werden. Die negativen renalen Effekte von HES treten in der initialen Behandlungsphase des hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schocks in den Hintergrund, weil es zunächst um die schnellstmögliche Wiederherstellung des renalen Perfusionsdrucks bei anderweitig meist noch nicht bedrohter Nierenfunktion geht.
- Bei schwerster Hypotonie ist die initiale Zufuhr hyperosmolarer bzw. hyperosmolar-hyperonkotischer Lösungen indiziert, an die sich unverzüglich die Infusion kolloidaler und kristalloider Lösungen anschließen muss.
- Kristalloide - in Form balancierter VEL - werden nach initialer Auffüllung des Kreislaufs mit Kolloiden im weiteren Verlauf etwa im Verhältnis 1 : 1 zu den Kolloiden eingesetzt, um das interstitielle Defizit infolge des Flüssigkeitsabstroms in den IVR auszugleichen. Ein ausschließlicher Volumenersatz mit Kristalloiden ist wegen der Gefahr der interstitiellen Überwässerung mit den entsprechenden Folgen für die allgemeine Gewebeoxygenierung und insbesondere für den pulmonalen Gasaustausch und den intraabdominellen Druck abzulehnen.

Hypovolämischer Schock im engeren Sinne

Bei Patienten mit *hypovolämischem Schock im engeren Sinne* und noch ausreichender Kreislauffunktion - z. B. erhaltener Ansprechbarkeit - sind protrahiert entstandene Volumendefizite sukzessive und nicht schlagartig zu ersetzen [1].

- Der Flüssigkeits- und Volumenersatz erfolgt durch vorsichtige Zufuhr von balancierten VEL. Insbesondere bei alten Patienten mit eingeschränkter kardialer Reserve besteht die Gefahr der intravasalen Volumenüberladung.
- Kolloidale Lösungen kommen allenfalls zur initialen Therapie einer schwersten Hypotonie zum Einsatz. Da es sich um Patienten mit bedrohter Nierenfunktion handelt, ist eine Gelatine-Lösung zu verwenden.
- Die Verwendung hyperosmolarer bzw. hyperosmolar-hyperonkotischer Lösungen ist wegen des vornehmlich interstitiellen Flüssigkeitsdefizits kontraindiziert.
- Wegen der häufigen koexistenten Elektrolyt-Störungen ist eine engmaschige Kontrolle dieser Parameter erforderlich.

Traumatisch-hypovolämischer Schock

Bei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen oder Verätzungen und einer VKOF > 10 % besteht grundsätzlich Schockgefahr [1]. Im betroffenen Areal ist der Plasmaverlust in das Interstitium in den ersten 8 h nach dem Trauma am stärksten und nimmt in den folgenden 8 - 24 h ab. Ab 30 - 40 % VKOF tritt außerhalb der nicht direkt betroffenen Areale ein generalisiertes eiweißarmes Ödem als Folge eines SIRS mit Abfall des KOD auf.

Die Berechnung des Volumenbedarfs mittels Parkland-Formel nach Baxter ($4 \text{ ml} \times \text{kg KG} \times \% \text{ VKOF}/24 \text{ h}$) ist insbesondere für Katastrophensituationen geeignet, wobei nur zweit- und drittgradige Verbrennungen einbezogen und die Hälfte der errechneten Menge in den ersten 8 h nach dem Trauma infundiert werden soll. Das errechnete Volumen stellt eine Schätzung zur Einleitung der Schocktherapie dar, die sich in der Folge am tatsächlichen Bedarf (Urinproduktion, Hämatokrit) orientieren muss.

Infolge der sympathoadrenergen Reaktion auf den Volumenmangel und die frühzeitige Mediatoren-Freisetzung sind SAP, HR und ZVD keine verlässlichen Indikatoren des Volumenstatus. Die HR liegt trotz ausreichender Vorlast häufig über 100/min, während - insbesondere bei jungen Patienten - der SAP auch bei Volumenmangel erhöht sein kann.

- Die initiale Volumensubstitution des eigentlichen Verbrennungstraumas erfolgt mit balancierten VEL, die als mobilisierbare Base Azetat und ggf. zusätzlich Malat enthalten.
- Beginnend etwa 8 h nach dem Trauma wird eine Anhebung des KOD angestrebt, die neben der weiteren hämodynamischen Stabilisierung zur Rückresorption der Verbrennungsödeme beitragen soll. Dazu wird vorwiegend 20 % HA benutzt, um damit gleichzeitig den Albuminverlust über die Verbrennungswunde [90, 150] zu ersetzen. Dieses Vorgehen ist jedoch ebenso wie der Verzicht auf den Einsatz künstlicher Kolloide nicht validiert.

Bei Brandverletzten mit schwerwiegenden Begleitverletzungen und entsprechenden Volumenverlusten erfolgt die initiale Kreislaufstabilisierung mit künstlichen Kolloiden sowie ggf. mit hyperosmolaren bzw. hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen wie bei Patienten mit traumatisch-hämorrhagischem Schock.

Septischer Schock

Wesentliche Ursachen des septischen Schock [1] sind der Flüssigkeitsverlust in das Interstitium infolge erhöhter Gefäßpermeabilität (Kapillarleck), die periphere Vasodilatation mit verminderter SVR bei sinkender kardialer Inotropie sowie zusätzliche Volumenverluste in den dritten Raum (z. B. Ileus). Es besteht ein ausgeprägter intravasaler Volumenmangel, der in der Akutphase einen Volumenersatz von mehreren Litern erfordern kann.

Primäres Ziel der Kreislauftherapie des septischen Schocks ist die Wiederherstellung eines ausreichenden zirkulierenden Blutvolumens, um eine suffiziente kardiale Vorlast mit adäquatem HZV zu ermöglichen. Vasokonstriktische (Noradrenalin) und positiv-inotrope Substanzen (Dobutamin, ggf. Adrenalin) werden erst eingesetzt, wenn trotz optimierter Vorlast ein unzureichender MAP (unterer Grenzwert etwa 65 mm Hg) persistiert.

Die Art des Volumenersatzes ist umstritten. Kolloide können infolge des Kapillarlecks in das Interstitium übertreten, dort Flüssigkeit binden und so das interstitielle Ödem verstärken, während Kristalloide sich a priori gleichmäßig auf IVR und Interstitium verteilen.

- Für den Volumenersatz beim septischen Schock mit Kapillarleck wird der Einsatz balancierter VEL empfohlen; die Zufuhr soll so lange erfolgen, wie sich das HZV damit steigern lässt.
- Bei vital bedrohlicher Hypotonie ist initial auch die rasche Zufuhr von Gelatine-Lösungen oder auch von hyperosmolar bzw. hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen indiziert.
- HA hat keinen Einfluss auf die Kapillarpermeabilität [99] und ist vor allem aus Kostengründen nicht indiziert.

Wegen der negativen Niereneffekte ist der Einsatz von HES bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zu vermeiden.

Sonstige Schockformen

- Bei Patienten mit *kardialem Schock* [1] gilt ein ZVD < 10 mm Hg (ggf. ein PAOP < 15 mm Hg) als Anhaltswert für die Indikation zur Volumensubstitution. Bei ausgeprägtem Volumenmangel (z. B. ZVD < 5 mm Hg) wird zunächst der IVR durch titrierende Zufuhr von iso- oder leicht hyperonkotischen Kolloiden (4 % GEL 30, 6 % HES 130/0,4 oder 6 % HES 130/0,42) aufgefüllt. Balancierte VEL werden ergänzend zum Ersatz des interstitiellen Defizits eingesetzt, bei leichteren Formen auch allein zum Ausgleich eines intravasalen und interstitiellen Volumenmangels. Die Volumen-zufuhr soll unter engmaschiger Kontrolle von ZVD und ggf. des HZV erfolgen.
- Bei Patienten mit *anaphylaktischem Schock* [1] wird die relative Hypovolämie durch forcierte Zufuhr von balancierten VEL behandelt, um das theoretische Risiko einer UVR auf Kolloide zu vermeiden. Bei unzureichender Wirkung ist der zusätzliche Einsatz von Adrenalin indiziert, dass die α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren und in höherer Dosis auch die β -Adrenozeptoren stimuliert.
- Bei Patienten mit *neurogenem Schock* [1] wird die relative Hypovolämie durch Zufuhr von iso- oder leicht hyperonkotischen Kolloiden (4 % GEL 30, 6 % HES 130/0,4 oder 6 % HES 130/0,42) sowie balancierten VEL behandelt. Bei unzureichender Wirkung ist der zusätzliche Einsatz von Noradrenalin zur Stimulation der α -Adrenozeptoren indiziert.

Besonderheiten bei Kindern

Die Therapie der verschiedenen Schockformen bei Kindern erfolgt grundsätzlich mit denselben Substanzen wie bei Erwachsenen.

Es werden balancierte VEL mit metabolisierbaren Anionen empfohlen, denen zur Prophylaxe einer Hypoglykämie 1 - 2 % Glukose zugesetzt wird [132]. Halb- oder Drittel-Elektrolytlösungen sowie elektrolytfreie Lösungen wie Glukose 5 % sind wegen mangelnder Volumenwirkung und der Gefahr von Hyponatriämie, Hirnödem, Hyperglykämie und osmotischer Diurese kontraindiziert [1, 132]. Gelatine- und HES-Lösungen können auch bei Früh- und Neugeborenen eingesetzt werden [132].

Zusammenfassende Bewertung

Bei den Kristalloiden hat die in letzter Zeit vermehrt beachtete Chlorid-Intoleranz der Niere und die Gefahr der Dilutionsazidose zur Verbreitung balancierter Lösungen geführt, die durch verminderten Chlorid-Anteil sowie Zusatz von Azetat und ggf. zusätzlich von Malat als metabolisierbaren Anionen der physiologischen Zusammensetzung

des EZR nahe kommen. Ringer-Laktat-Lösung weist gegenüber diesen Präparaten deutliche Nachteile auf, weil sie hypoton ist, die Metabolisierung des Laktat-Anteils mit einem überproportional hohen Sauerstoff-Verbrauch einhergeht und die Laktat-Diagnostik beeinträchtigt wird.

Unter den künstlichen Kolloiden ist HES insbesondere für den präklinischen und perioperativen Volumenersatz zu empfehlen. HES 130 ist wegen der geringeren Gerinnungseffekte den höhermolekularen HES-Präparaten überlegen; die HEMD von HES 130 wird im klinischen Einsatz kaum noch relevant. Die Unterschiede zwischen 6 % HES 130/0,4 und 6 % HES 130/0,42 sind gering. Allerdings ist derzeit nur HES 130/0,42 in einer deutlich hyperonkotischen 10 %igen Zubereitung sowie in balancierter Trägerlösung verfügbar, was dem Präparat einen Vorteil verschafft. Hyperonkotische Lösungen sind insbesondere in der Primärtherapie des hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schocks bei Patienten mit ausreichendem interstitiellen Volumen indiziert. Im Bedarfsfall kann durch Parallelinfusion eines Kristalloids problemlos eine isoonkotische Wirkung mit entsprechend reduzierter Kolloid-Zufuhr erreicht werden.

Die wesentlichen Vorteile der Gelatine-Lösungen sind die weitgehende Gerinnungsneutralität und insbesondere die fehlenden renalen Nebenwirkungen. Die mittlerweile mehrfach belegten negativen Niereneffekte von HES, die bis zum Beweis des Gegenteils als allgemeiner Substanzeffekt von HES gelten müssen, verbieten den Einsatz von HES bei Patienten mit Oligo- oder Anurie sowie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Damit sind wesentliche Restriktionen für die Verwendung von HES beim Intensivpatienten verbunden, die in der Regel den Übergang auf ein Gelatine-Präparat erfordern. Darüber hinaus liegen ausreichende Hinweise auf eine insgesamt gute und den HES-Präparaten gleich- oder nahekommende Volumenwirkung der Gelatine-Lösungen vor, die eine breitere perioperative Verwendung nahelegen. Nachteilig ist, dass keine hyperonkotischen Gelatine-Präparate verfügbar sind.

Dextran-Präparate sind wegen ihrer vergleichsweise hohen negativen Gerinnungs- und Niereneffekte sowie den durch die Hapten-Prophylaxe erschwerten praktischen Einsatz zumindest in Deutschland ungebräuchlich geworden.

Niedrigkonzentrierte HA-Lösungen wie 5 % HA sind aus Kostengründen nicht zum Volumenersatz indiziert; sie können in dieser Indikation praktisch vollständig durch künstliche Kolloide ersetzt werden [42]. Der Einsatz hochkonzentrierter Lösungen wie 20 % HA zur Erhöhung des KOD kommt allenfalls bei pathologischen Verlusten - insbesondere bei Schwerbrandverletzten sowie bei Patienten mit behebbarer Synthesstörung etwa vor einer Lebertransplantation - in Betracht, ohne dass dafür eine klare Evidenz besteht oder die Überlegenheit über hyperonkotische künstliche Kolloide gesichert wäre. Verteilungsstörungen stellen wegen des schon physiologisch stark ausgeprägten Wechsels zwischen IVR und Interstitium keine Indikation zum Einsatz von HA dar.

Literatur

1. Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Ebener C, Emmel M, Geiger S, Janssens U, Klima U, Klippe HJ, Knoefel WT, Marx G, Müller-Werdan U, Pape HC, Piek J, Prange H, Roesner D, Roth B, Schürholz T, Standl T, Teske W, Vogt PM, Werner GS, Windolf J, Zander R, Zerkowski HR: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2005
2. Adams HA, Hempelmann G: Therapie mit Volumenersatzmitteln. *Anästhesiol Intensivmed* 1991; 32: 277-283
3. Adams HA, Michels R, Hempelmann G: Die Indikation zum Einsatz von Humanalbumin in Anästhesie und Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28: 66-74
4. Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G: Volumenersatzmittel - Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 2-17
5. Adams HA, Trentz O - unter Mitarbeit der IAG Schock der DIVI: Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten. *Anästhesiol Intensivmed* 2007; 48: 73-94
6. Adelman-Grill BC: Independence of reciprocal attachment sites on denatured collagen and fibronectin from antigenic sites, and binding of gelatin-based plasma substitutes to plasma fibronectin. *Collagen Rel Res.* 1981;1:367-375
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneimittel-Schnellinformationen: 1. Akutes Nierenversagen nach Infusion von Hydroxyethylstärke im Rahmen einer Hämodilutionstherapie. *Dt Ärztebl* 1992; 89: B-2745
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „UAW-News“ - International: Hydroxyethylstärke (HES) - Juckreiz. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97: B2447
9. Bambauer R, Stolz D, El-Saadi R, Stelzer K, Jutzler GA: Verhalten von Oxypolygelatine (Gelifundol®) bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. *Infusionstherapie* 1984; 11: 157-160
10. Behne M, Thomas H, Bremerich DH, Lischke V, Asskali F, Förster H: The Pharmacokinetics of Acetyl Starch as a Plasma Volume Expander in Patients Undergoing Elective Surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 856-860
11. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A: Hypertonic saline (7,2 %) in 6 % hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006; 34: 2912-2917
12. 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
13. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Lang J, Kumle B, Werling C: Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: comparison of a new starch preparation with gelatin. *Intensive Care Med* 2003; 29: 763-769
14. Boldt J, Kling D, Bormann B v, Hempelmann G: Präoperative normovolämische Hämodilution in der Herzchirurgie. Pulmonale Veränderungen bei Anwendung neuerer Techniken. *Anaesthesist* 1989; 38: 294-301
15. Boldt J, Müller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann G: Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 385-391
16. Boldt J, Schöllhorn T, Dieterich HJ: Volumentherapie in Deutschland - Eine Ist-Analyse anhand einer Fragebogenaktion. *Anästhesiol Intensivmed* 2006; 47: 309-317
17. Boldt J, Schöllhorn T, Mayer J, Piper S, Suttner S: The Value of an Albumin-Based Intravascular Volume Replacement Strategy in Elderly Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 191-199
18. Boldt J, Schöllhorn T, Münchbach J, Pabsdorf M: A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6 % HES 130/0,42) in patients undergoing major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 267-275
19. Brodin B, Hesselvik F, Schenck Hv: Decrease of plasma fibronectin concentration following infusion of a gelatin-based plasma substitute in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44: 529-533
20. Bunn F, Alderson P, Hawkins V: Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 1. Art No CD001319
21. Chen G, Yan M, Lu QH, Gong M: Effects of two different hydroxyethyl starch solutions (HES 200/0.5 vs. HES 130/0.4) on the expression of platelet membrane glycoprotein. *Acta Anaesth Scand* 2006; 50: 1089-1094
22. Chi OZ, Lu X, Wei HM, Williams JA, Weiss HR: Hydroxyethyl starch solution attenuates blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Anesth Analg* 1996; 83: 336-341
23. Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic Review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-210
24. Christ F, Niklas M: Dextran. In: Boldt J (Hrsg): Volumenersatztherapie. Stuttgart: Thieme 2001; 61-74
25. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P: Effect of hydroxyethylstarch in

- brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *The Lancet* 1996; 348: 1620-1622
26. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-240
 27. Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, Taylor HL: Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins. A System for the Separation into Fractions of the Protein and Lipoprotein Components of Biological Tissues and Fluids. *J Am Chem Soc* 1946; 68: 459-475
 28. Collis RE, Collins PW, Gutteridge CN, Kaul A, Newland AC, Williams DM, Webb AR: The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study. *Int Care Med* 1994; 20: 37-41
 29. Conroy JM, Fishman RL, Reeves ST, Pinosky ML, Lazarchick J: The Effects of Desmopressin and 6 % Hydroxyethyl Starch on Factor VIII:C. *Anesth Analg* 1996; 83: 804-807
 30. Damas P, Adam A, Buret J, Renard C, Lamy M, Foidart JB, Mahieu P: In-vivo studies on Haemaccel-fibronectin interaction in man. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 166-173
 31. Davidson IJ: Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 721-738
 32. Degremont AC, Ismaïl M, Arthaud M, Oulare B, Mundler O, Paris M, Baron JF: Mechanisms of post-operative prolonged plasma volume expansion with low molecular weight Hydroxyethyl starch (HES 200/0,62, 6%). *Intensive Care Med* 1995; 21: 577-583
 33. Dehne MG, Mühling 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
 34. Deschner N, Krueger WA, Schulze J, Schroeder TH, Dieterich HJ: Einfluß künstlicher kolloidaler Volumenersatzmittel auf die Phagozytosekapazität humaner Monozyten in vitro. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32 [Suppl 1]: S99
 35. Dieterich HJ: Einsatz von Hydroxyäthylstärke bei Patienten mit Niereninsuffizienz. *Anaesthesist* 1996; 45: 995
 36. Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C, Laubenthal H, Schimetta W, Pölz W, Gerlach E, Peter K: Hydroxyethyl Starch Antibodies in Humans: Incidence and Clinical Relevance. *Anesth Analg* 1998; 86: 1123-1126
 37. Drummer C, Gerzer R, Heer M, Molz B, Bie P, Schlossberger M, Stadaeger C, Röcker L, Strollo F, Heyduck B, Bauer K, Warberg J, Baisch F, Christensen NJ, König A, Norsk P: Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262: F744-754
 38. Dubois M-J, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL: Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2536-2540
 39. 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. *Br J Anaesth* 1997; 78: 684-689
 40. Eichner W, Sommermeyer K: Large Scale Production of RH-Albumin Expressed in the Milk of Transgenic Cattle - an Economic and Technical Challenge. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 777-778
 41. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM: Distribution of normal saline and 5 % albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 46-50
 42. Expertengruppe Humanalbumin Universitätsspital Zürich (Pasch T, Bucher HU, Keller E, Künzi W, Salomon F, Spahn DR, Stocker R): Indikationen für Humanalbumin-Lösungen: ein Expertenbericht. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 516-522
 43. Förster H: Speicherung von HES als mögliche Ursache von Nebenwirkungen. *J Anästh Intensivbeh* 1997; 3 (2. Quartal): 24-33
 44. Förster H, Wicarkzyk C, Dudziak R: Bestimmung der Plasmaelimination von Hydroxyethylstärke und von Dextran mittels verbesserter analytischer Methodik. *Infusionsther* 1981; 8: 88-94
 45. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W: The Effect of the 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
 46. Funk W, Baldinger V: Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995; 82: 975-982
 47. Giebel O: Verweildauer, Verteilung und Ausscheidung von Plasmaersatzpräparaten. In: Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis. Symposium in Hamburg am 12. Januar 1968. Horatz K (Hrsg) Stuttgart: Thieme 1968, 15-24
 48. Ginz HF, Gottschall V, Schwarzkopf G, Walter K: Exzessive Gewebespeicherung von Kolloiden im retikuloendothelialen System. *Anaesthesist* 1998; 47: 330-334.
 49. Gössi B, Kleinert D, Gössi U: Ein weiterer Fall von Analbuminämie. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 583-589
 50. Grönwall A, Ingelman B: Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. II. *Acta Physiol Scand* 1945; 9: 1-27

51. Habler O, Pape A, Meier J, Zwißler B: Künstliche Sauerstoffträger als Alternative zur Bluttransfusion. *Anaesthesist* 2005; 54: 741-754
52. 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
53. Hall BA, Frigas E, Matesic D, Gillet MD, Sprung J: Case report: Intraoperative anaphylactoid reaction and hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution (Hextend®). *Can J Anesth* 2006; 53: 989-993
54. Harke H, Pieper C, Meredig J, Rahmann S, Rüssler P: Rheologische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen nach Infusion von HÄS 200/0,5 und Dextran 40. *Anaesthesist* 1980; 29: 71-77
55. Harke H, Thoenies R, Margraf I, Momsen W: Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombocytenfunktion während und nach operativen Eingriffen. *Anaesthesist* 1976; 25: 366-373
56. Hecht G, Weese H: Periston, ein neuer Blutflüssigkeitsersatz. *Münch med Wschr* 1943; 90: 11-15
57. Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Søreide E, Sørli D, Håheim LL: Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 920-931
58. Hercher F: Die Behandlung der Gefäßatonie mit hypertonischer physiologischer Salzlösung. *Münch med Wschr* 1916; 49: 1740-1742
59. Hogan JJ: The Intravenous Use of Colloidal (Gelatin) Solutions in Shock. *J Amer Medical Assoc* 1915; 64: 721-726
60. Holte K, Jensen P, Kehlet H: Physiologic Effects of Intravenous Fluid Administration in Healthy Volunteers. *Anesth Analg* 2003; 96: 1504-1509
61. Horsey P: The Cochrane 1998 Albumin Review - not all it was cracked up to be. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 701-704
62. Huraux C, Ankri A, Eyraud D, Sevin O, Ménégau F, Coriat P, Samama CM: Hemostatic Changes in Patients Receiving Hydroxyethyl Starch: The Influence of ABO Blood Group. *Anesth Analg* 2001; 92: 1396-1401
63. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, Oswald E, Salner E, Frischhut B, Schobersberger W: The Effects of Perioperatively Administered Colloids and Crystalloids on Primary Platelet-Mediated Hemostasis and Clot Formation. *Anesth Analg* 2002; 95: 858-865
64. Jaeger K, Jüttner B, Heine J, Ruschulte H, Scheinichen D, Piepenbrock S: Effects of Hydroxyethyl Starch and Modified Fluid Gelatine on Phagocytic Activity of Human Neutrophils and Monocytes - Results of a Randomized, Prospective Clinical Study. *Infus Ther Transfus Med* 2000; 27: 256-260
65. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR: Compromised Blood Coagulation: An In Vitro Comparison of Hydroxyethyl Starch 130/0,4 and Hydroxyethyl Starch 200/0,5 Using Thrombelastography. *Anesth Analg* 1998; 87: 989-993
66. Jesch F, Hübner G, Zumtobel V, Zimmermann M, Messmer K: Hydroxyäthylstärke (HÄS 450/0,7) in Plasma und Leber. Konzentrationsverlauf und histologische Veränderungen beim Menschen. *Infusionsther* 1979; 6: 112-117
67. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF: The Pharmacokinetics and Tolerability of an Intravenous Infusion of the New Hydroxyethyl Starch 130/0,4 (6 %, 500 ml) in Mild-to-Severe Renal Impairment. *Anesth Analg* 2002; 95: 544-551
68. Kilian J, Spilker D, Borst R: Wirkung von 6%iger Hydroxyäthylstärke, 4,5%igem Dextran 60 und 5,5%iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf bei Versuchspersonen. *Anaesthesist* 1975; 24: 193-197
69. Kimme P, Jannsen B, Ledin T, Gupta A, Vegfors M: High incidence of pruritus after large doses of hydroxyethyl starch (HES) infusions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 686-689
70. Klinke R, Silbernagl S (Hrsg): *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Thieme 1996
71. Knotzer H, Pajk W, Maier S, Dünser MW, Ulmer H, Schwarz B, Salak N, Hasibeder: Comparison of lactated Ringer's, gelatine and blood resuscitation on intestinal oxygen supply and mucosal oxygen tension in haemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 2006; 97: 509-516
72. Köhler H, Kirch W, Pitz H: Volumenweitereffekt nach einmaliger Infusion von Hydroxyäthylstärke. *Klin Wochenschr* 1978; 56: 977-983
73. Köhler H, Zschiedrich H, Clasen R, Linfante A, Gamm H: Blutvolumen, kolloidosmotischer Druck und Nierenfunktion von Probanden nach Infusion mittelmolekularer 10% Hydroxyäthylstärke 200/0,5 und 10% Dextran 40. *Anaesthesist* 1982; 31: 61-67
74. Köhler H, Zschiedrich H, Linfante A, Appel F, Pitz H, Clasen R: Die Elimination von Hydroxyäthylstärke 200/0,5, Dextran 40 und Oxypolygelatine. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 293-301
75. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S: Effect of Chloride on Renin and Blood Pressure Responses to Sodium Chloride. *Annals Internal Medicine* 1983; 98 (Part 2): 817-822
76. Kreimeier U, Christ F, Kraft D, Lauterjung L, Niklas M, Peter K, Messmer K: Anaphylaxis due to hydroxyethyl-starch-reactive antibodies. *The Lancet* 1995; 346: 49-50
77. Kreimeier U, Peter K, Meßmer K: Small volume - large benefit? *Anaesthesist* 2001; 50: 442-449
78. Kröll W, Gerner P, Pölz W: Vergleichende Untersuchung zur Volumenwirkung körperfremder Kolloide. *Perfusion* 1993; 6: 286-299
79. Kuhn F: Zur Technik der Kochsalzinfusionen. *Zentralblatt für Chirurgie* 1913; 39: 301-304

80. Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S: The Influence of Different Intravascular Volume Replacement Regimens on Renal Function in the Elderly. *Anesth Analg* 1999; 89: 1124-1130
81. Lackner FX, Graninger W, Ilias W, Panzer S, Schulz E: Präoperative Eigenblutspende, der Einfluß von Hydroxyäthylstärke auf Retikuloendothelialsystem und Opsonine. *Infusionsther* 1990; 17: 276-279
82. Landerer A: Ueber Transfusion und Infusion. *Virchows Archiv* 1886; 105: 351-372
83. Lang K, Boldt B, Suttner S, Haisch G: Colloids Versus Crystalloids and Tissue Oxygen Tension in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 405-409
84. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P: Voluven[®], a Lower Substituted Novel Hydroxyethyl Starch (HES 130/0.4), Causes Fewer Effects on Coagulation in Major Orthopedic Surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; 92: 855-862
85. Latta T: Letter from Dr. Latta, of Leith, detailing Three Cases, of which one was successful. *The Lancet* Vol 18, Issue 460, 23 June 1832, 370-373
86. Laubenthal H: BSE und Heparin- bzw. Gelatinepräparate. *Anaesthesist* 1997; 46: 253-254
87. Laubenthal H, Peter K, Richter W, Kraft D, Selbmann HK, Meßmer K: Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen auf Dextran: Pathomechanismus und Prophylaxe. *Diagnostik und Intensivtherapie* 1983; 8: 4-14
88. 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
89. Lehmann G, Boll M, Hilgers R, Förster H, Burmeister M-A: HES 130/0.42/6:1 increase blood volume to the same extent but disappears faster from the circulation than HES 130/0.4/9:1. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49 (Suppl 117): 22 (Abstract)
90. Lehnhardt M, Jafari HJ, Druce D, Steintraesser L, Steinau HU, Klatte W, Schwake R, Homann HH: A qualitative and quantitative analysis of protein loss in human burn wounds. *Burns* 2005; 31: 159-167
91. Lenz G, Hempel V, Junger H, Werle H, Buckenmaier P: Auswirkungen von Hydroxyäthylstärke, Oxypolygelatine und Humanalbumin auf die Phagozytosefunktion des Retikuloendothelialen Systems (RES) gesunder Probanden. *Anaesthesist* 1986; 35: 423-428
92. Lescot T, Degos V, Zouaoui A, Préteux F, Coriat P, Puybasset L: Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 3029-3033
93. Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, Weber D, Menke H, Stinner B, Junginger T, Rothmund M, Ohmann C, Healy MJR: Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *The Lancet* 1994; 343: 933-940
94. Lv R, Zhou ZQ, Wu HW, Jin Y, Zhou W, Xu JG: Hydroxyethyl Starch Exhibits Antiinflammatory Effects in the Intestines of Endotoxemic Rats. *Anesth Analg* 2006; 103: 149-155
95. Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M, Fisch A, Bombeli T, Spahn DR: Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? *Br J Anaesth* 2005; 94: 569-576
96. Madjdpour C, Thyges C, Buclin T, Frascarolo P, von Roten I, Fisch A, Burmeister M, Bombeli T, Spahn DR: Novel Starches. Single-dose Pharmacokinetics and Effects on Blood Coagulation. *Anesthesiology* 2007; 106: 132-143
97. Malignat cholera. Documents communicated by the central board of health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *The Lancet* Vol 18, Issue 457, 2 June 1832, 274-280
98. Mardel SN, Saunders F, Ollerenshaw L, Edwards C, Baddeley D: Reduced quality of in-vitro clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *The Lancet* 1996;347:825
99. Margaron MP, Soni NC: Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2139-2145
100. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1681-1687
101. Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz KF, Hecker H, Sümpelmann R, Rueckoldt H, Leuwer M: Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002; 28: 629-635
102. Marx G, Peder S, Smith L, Swaraj S, Grime S, Stockdale H, Leuwer M: Attenuation of capillary leakage by hydroxyethyl starch (130/0.42) in a porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 3005-3010
103. Morgan PW, Berridge JC: Giving long-persistent starch as volume replacement can cause pruritus after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 696-699
104. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermynen J, van Aken H, Mortelmans LA: Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 81: 1235-1242
105. Mortier E, Ongenaes M, De Baerdemaeker L, Herregods L, Den Blauwen N, Van Aken J, Rolly G: In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6 %, modified fluid gelatin

- 4 % and dextran 40 10 % on coagulation profile measured by thrombelastography. *Anaesthesia* 1997; 52: 1061-1064
106. Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH: Gelatin and Hydroxyethyl Starch, but not Albumin, Impair Hemostasis After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 998-1006
 107. Otsuki DA, Fantoni DT, Margarido CB, Marumo CK, Intelizano T, Pasqualucci CA, Costa Auler JO jr: Hydroxyethyl starch is superior to Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2007; 98: 29-37
 108. Oz MC, Fitzpatrick MF, Zikria BA, Pinsky DJ, Durán WN: Attenuation of microvascular permeability dysfunction in postischemic striated muscle by hydroxyethyl starch. *Microvascular Research* 1995; 50: 71-79
 109. Oz MC, Zikria BA, McLeod PF, Popilkis SJ: Hydroxyethyl starch macromolecule and superoxide dismutase effects on myocardial reperfusion injury. *Am J Surg* 1991; 162: 59-62
 110. Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF: The Effect of In Vitro Hemodilution with Gelatin, Dextran, Hydroxyethyl Starch, or Ringer's Solution on Thrombelastograph®. *Anesth Analg* 2000; 90: 795-800
 111. Plasmaersatzmittel. *Arzneimittelbrief* 1990; 24: 9-12
 112. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-747
 113. Public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1992; 70: 183-190
 114. Quilley CP, Lin YSR, McGiff JC: Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 106-110
 115. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, Griffel M, Falk JL, Weil MH: Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989; 17: 394-398
 116. Raum D, Rixen D, Linker R, Gregor S, Holzgraefe B, Neugebauer E, die AG Schock und Trauma: Beeinflussung der Plasma-Laktatkonzentration durch laktathaltige Infusionslösungen. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2002; 37: 356-358
 117. Rehm M, Orth V, Scheingraber S, Kreimeier U, Brechtelsbauer 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
 118. Reimann S, Szépfalusi Z, Kraft D, Luger T, Metz D: Hydroxyethylstärke-Speicherung in der Haut unter besonderer Berücksichtigung des Hydroxyethylstärke-assoziierten Juckreizes. *Dtsch med Wschr* 2000; 125: 280-285
 119. Reinhart K, Bloos F, Engel C, for the German Competence Network Sepsis: Hydroxyethyl starch and Ringer's lactate for fluid resuscitation in patients with severe sepsis - results from the VISEP study. *Intensive Care Med* 2006; 32 (Suppl 1): S 213
 120. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) - aufgestellt von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut - Gesamtnovelle 2005. *Bundesanzeiger* 2005; 57: Nr 209a; 1-36
 121. Ring J, Meßmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *The Lancet* 1977; 309: 466-469
 122. Ring J, Richter W: Wirkungsmechanismus unerwünschter Reaktionen nach Hydroxyäthylstärke (HÄS) und Humanalbumin. *Intensivbehandlung* 1980; 5: 85-92
 123. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chincock P, Ker K, Schierhout G: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4. Art No: CD000567
 124. Rote Liste Win® 2006/II Version 4.4. Aulendorf: Rote Liste® Service GmbH 2006
 125. Roten Iv, Madjdpour C, Frascarolo P, Burmeister M-A, Fisch A, Schramm S, Bombeli T, Spahn DR: Molar substitution and C2/C6 ratio of hydroxyethyl starch: influence on blood coagulation. *Br J Anaesth* 2006; 96: 455-463
 126. Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961-964
 127. Schildt B, Bouveng R, Sollenberg M: Plasma substitute induced impairment of the reticuloendothelial system function. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 7-13
 128. Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer 2005
 129. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hmery F, Lemaire F, Brochard L: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2001; 357: 911-916
 130. Sharland C, Huggett A, Nielson MS, Friedmann PS: Persistent pruritus after pentastarch infusion in intensive care patients. *Anaesthesia* 1999; 54: 500-501
 131. Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jurecka W: Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 1999; 82: 510-515
 132. Sumpelmann R, Hollnberger H, Schmidt J, Strauß JM: Empfehlungen zur perioperativen Infusionstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. Vom Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinder-

anästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästh Intensivmed* 2006; 47: 616-619

133. Sumpelmann R, Zander R: Gelatine schützt Erythrozyten in vitro und in vivo vor mechanischer Belastung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36, Suppl. 1: S62-S68
134. The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G): Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4. Art No CD001208
135. The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study Investigators: A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256
136. Thompson WL, Britton JJ, Walton RP: Persistence of starch derivatives and dextran when infused after hemorrhage. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 136: 125-132
137. Thyges C, Madjdpour C, Frascarolo P, Buclin T, Bürki M, Fisch A, Burmeister M-A, Asmis L, Spahn DR: Effect of High- and Low-molecular-weight Low-substituted Hydroxyethyl Starch on Blood Coagulation during Acute Normovolemic Hemodilution in Pigs. *Anesthesiology* 2006; 105: 1228-1237
138. Traber LD, Brazeal BA, Schmitz M, Toole J, Coffey J, Flynn JT, Traber DL: Pentafraction reduces the lung lymph response after endotoxin administration in the ovine model. *Circulatory Shock* 1992; 36: 93-103
139. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K: All medium starches are not the same: Influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 1996; 36: 450-455
140. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K: Decrease of fibronectin following repeated infusion of highly substituted hydroxyethyl starch. *Infusionsther Transfusionsmed* 1996; 23: 71-75
141. Tryba M: Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Anaesthesist* 1994; 43: 211-222
142. Van der Linden PJ, De Hert SG, Daper A, Trenchant A, Schmartz D, Defrance P, Kimbimbi P: 3,5% urealinked gelatin is as effective as 6% HES 200/0.5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anesth* 2004; 51: 236-241
143. Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, Cromheecke S, De Decker K, De Paep R, Rodrigus I, Daper A, Trenchant A: Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Versus Modified Fluid Gelatin for Volume Expansion in Cardiac Surgery Patients: The Effects on Perioperative Bleeding and Transfusion Needs. *Anesth Analg* 2005; 101: 629-634
144. Vangerow B, Adams HA: Gelatine. In: Boldt J (Hrsg): *Volumenersatztherapie*. Stuttgart: Thieme 2001; 74-80
145. Vercauteren MP, Copejans HC, Sermeus L: Anaphylactoid Reaction to Hydroxyethylstarch During Cesarean Delivery in a Patient with HELPP Syndrome. *Anesth Analg* 2003; 96: 859-861
146. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HMT, de Jong JR, Girbes ARJ, Wisselink W, Rauwerda JA, Huybregts MAJM, Groeneveld ABJ: Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1030-1038
147. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes M: Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; 32: 2029-2038
148. Volta CA, Alvisi V, Campi M, Marangoni E, Alvisi R, Castellazzi M, Fainardi E, Manfrinato MC, Dalloccchio F: Influence of Different Strategies of Volume Replacement on the Activity of Matrix Metalloproteinases. *Anesthesiology* 2007; 106: 85-91
149. Waters JH, Bernstein CA: Dilutional Acidosis following Hetastarch or Albumin in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93: 1184-1187
150. Waxmann K, Rebello T, Pinderski L, O'Neal K, Khan N, Tourangeau S, Himes E, Cordill K: Protein loss across burn wounds. *J Trauma* 1987; 27: 136-140
151. Webb AR, Moss RF, Tighe D, Mythen MG, Al-Saady N, Joseph AE, Bennett ED: A narrow range, medium molecular weight pentastarch reduces structural organ damage in a hyperdynamic porcine model of sepsis. *Int Care Med* 1992; 18: 348-355
152. Webb AR, Tighe D, Moss RF, Al-Saady N, Hynd JW, Bennett ED: Advantages of a narrow-range, medium molecular weight hydroxyethyl starch for volume maintenance in a porcine model of fecal peritonitis. *Crit Care Med* 1991; 19: 409-416
153. Weidler B, Bormann B v, Sommermeyer K, Lohmann E, Hempelmann G: Pharmakokinetische Merkmale als Kriterien für den klinischen Einsatz von Hydroxyäthylstärke. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991; 41: 494-498
154. White H, Cook D, Venkatesh B: The Use of Hypertonic Saline for Treating Intracranial Hypertension After Traumatic Brain Injury. *Anesth Analg* 2006; 102: 1836-1846
155. Wilcox CS: Regulation of Renal Blood Flow by Plasma Chloride. *J Clin Invest* 1983; 71: 726-735
156. Wilcox CS, Peart WS: Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia. *Am J Physiol* 1987; 253: F734-F741
157. Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-164
158. Yoder MC, Kilpatrick-Smith L, Arbittier D, Douglas SD, Polin RA: Enhanced endotoxin effects in plasma fibronectin-deficient rats. *Infect Immun* 1987; 55: 1715-1717

159. Zander R: Base Excess und Laktatkonzentration von Infusionslösungen und Blutprodukten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 359-363
160. Zander R: Flüssigkeitstherapie. Melsungen: Bibliomed 2006
161. Zander R: Optimaler Hämatokrit 30 %: Abschied von einer Illusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999; 26: 185-190
162. Zander R: Sauerstoff-Versorgung und Säure-Basen-Status bei extremer Anämie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31: 492-493
163. Zander R: Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport mit Kolloiden? In: Hydroxyethylstärke. Eine aktuelle Übersicht. In: Lawin P, Zander R, Weidler B (Hrsg) Stuttgart: Thieme 1989, 28-34
164. Zander R, Adams HA, Boldt J, Hiesmayr MJ, Meier-Hellmann A, Spahn DR, Standl T: Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005; 40: 701-719
165. Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP: A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 1989; 105: 625-631
166. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, Popilkis SJ, Sachdev R, Chauhan P, Freeman HP, King TC: Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. *Arch Surg* 1990; 125: 930-934
167. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, Shih ST, McLeod PF, Sachdev R, Freeman HP, Hardy MA: Macromolecules reduce abnormal microvascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury. *Crit. Care Med* 1989; 17: 1306-1309.

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon (Vasopressin)	MAP	mean arterial pressure, arterieller Mitteldruck
AT III	Antithrombin III	MG	Molekulargewicht; Angabe in Dalton (D) oder Kilo-Dalton (kD)
BE	base excess, Basen-Überschuss	MVW	maximale Volumenwirkung
BGA	Blutgasanalyse/n	Na	Natrium
CPP	cerebral perfusion pressure, zerebraler Perfusionsdruck	NaCl	Natriumchlorid
CO ₂	Kohlendioxid	O ₂	Sauerstoff
COPD	chronic obstructive pulmonary disease; chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	paCO ₂	Arterieller CO ₂ -Partialdruck
D	Dalton; Einheit des Molekulargewichts	paO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
EK	Erythrozyten-Konzentrat	PAOP	pulmonary arterial occlusion pressure, pulmonalarterieller Verschlussdruck
F	Gerinnungsfaktor	PTT	Partielle Thromboplastinzeit
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoff-Fraktion	RES	Retikuloendotheliales System
G	Gauge; Maß für den Außendurchmesser	SAP	systolic arterial pressure, systolischer arterieller Druck
GEL	Gelatine	SHT	Schädel-Hirn-Trauma
GFP	Gefrierplasma	SIRS	systemic inflammatory response syndrome
Hb	Hämoglobin	sO ₂	Sauerstoff-Sättigung
HEMD	Hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis	SVR	systemic vascular resistance, systemischer Gefäßwiderstand
HES	Hydroxyethylstärke	TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor α
HR	heart rate, Herzfrequenz	TEE	Transösophageale Echokardiographie
HWV	Halbwertzeit der Volumenwirkung	TEG	Thrombelastographie
HWZ	Halbwertzeit	TTE	Transthorakale Echokardiographie
HZV	Herz-Zeit-Volumen	VEL	Vollelektrolytlösung
ICP	intracranial pressure, intrakranieller Druck	VKOF	Verbrannte Körperoberfläche (in %)
IL	Interleukin	VWD	Volumenwirkdauer
INR	International normalized ratio	ZVD	Zentraler Venendruck
i.v.	intravenös	ZVK	Zentraler Venenkatheter
kD	Kilo-Dalton	ZNS	Zentralnervensystem
KOD	Kolloidosmotischer Druck		
KG	Körpergewicht		