

Aus gutem Grund:**Einsatz von HAES beim kritisch Kranken**

In einer Sitzung am 17.02.2000 im Rahmen des 10. Internationalen Symposiums Intensivmedizin & Intensivpflege in Bremen wurden klinisch relevante Probleme der Volumentherapie diskutiert. Den Vorsitz hatten *J. Boldt* (Ludwigshafen) und *K. Hankeln* (Bremen).

Kolloide versus Kristalloide

Diese Debatte zieht sich wie eine unendliche Geschichte durch nahezu jedes anästhesiologische und intensivmedizinische Symposium. *Boldt* (Ludwigshafen) stellte sachliche Aspekte zu der oftmals emotional geführten Diskussion dar.

Eine anhaltende Störung der Makrozirkulation ist gefolgt von reaktiver Mediatorenfreisetzung. Diese kann über eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation bei ungünstigem Verlauf zum Multiorganversagen führen. Neben der Lunge und der Niere steht hierbei besonders der Darm im Mittelpunkt des Interesses: Durch Translokation über die geschädigte Darmwand wird ein endotoxisches Geschehen induziert und ein septisches Krankheitsbild aufrechterhalten.

Dieser Teufelskreis kann nur kausal durch eine rechtzeitige, adäquate Volumentherapie durchbrochen werden.

Zur hämodynamischen Stabilisierung sind bei 1.000 ml Blutverlust ca. 3.000 bis 4.000 ml kristalloide Lösungen erforderlich. Geht man von einer 5- bis 10-tägigen Behandlungsphase eines Intensivpatienten aus, addiert sich ein solcher Volumenersatz auf 15 bis 40 Liter. Hier sind Bilanzierungsprobleme und eine deutliche Volumenüberlastung vorgezeichnet.

Die Betrachtung der Pathophysiologie beantwortet die Frage nach der Wahl des geeigneten Volumenersatzmittels. Zu beachten sind die unterschiedlichen Kompartimente (intravasal, interstitiell und intrazellulär). Bei Volumenmangel soll das intravasale Kompartiment aufgefüllt werden. Kristalloide Lösungen verteilen sich jedoch fast ausschließlich in das Interstitium mit der Gefahr der Ödembildung. Kolloide verbleiben hingegen hauptsächlich intravasal (*Haljamäe* 1993).

Amerika gilt als "kristalloider Kontinent". Gleichzeitig besteht dort allerdings auch der höchste Verbrauch an Albumin in der Welt. Außerdem muß bedacht werden: In den USA steht lediglich eine Hydroxyethylstärke der ersten Generation zur Verfügung – HES 450/0,7 (Hetastarch).

In Europa werden verschiedene kolloidale Volumenersatzmittel verwendet. So ist hier die Diskussion durch "kolloid/kolloid"-Vergleiche komplexer geworden.

Patienten mit kapillärem Leck stellen die größte Herausforderung an ein Volumenersatzmittel dar. Hier verhalten sich die Kolloide unterschiedlich. Albumin gelangt relativ rasch ins Interstitium und

begünstigt zusätzlich den Einstrom von Wasser in den Extravasalraum.

Anders bei Hydroxyethylstärke: Sie hat hier sogar einen protektiven Effekt und verhindert solche Volumenverschiebungen (*Hillmann* 1997). So gibt es u. a. Hinweise darauf, daß die HAES-Moleküle Defekte in der Gefäßwand beim kapillären Leck abdichten.

Einflüsse auf die Mikrozirkulation

Selbst wiederholte Gaben von Kristalloiden können die Organperfusion nicht stabilisieren, was hingegen mit Kolloiden gelingt (*Funk*, 1995). An septischen Patienten sind aus naheliegenden Gründen randomisierte Studien, die dem Standard der GCP entsprechen, nur bedingt durchführbar. An experimentellen Studien konnte *Boldt* jedoch sehr deutlich die unterschiedliche Organperfusion nach hämorrhagischem Schock unter Therapie mit Kristalloiden bzw. Kolloiden zeigen. Hier war HAES den Kristalloiden eindeutig überlegen.

Im Sepsismodell führte Hydroxyethylstärke zu einer deutlich geringeren endothelialen Schwellung und geringeren Gewebeschädigung als Kristalloide (*Morisaki*, 1993).

Fazit

Boldt zog folgendes Resümee: Die Organperfusion kann unter septischen Bedingungen mit Kristalloiden nicht aufrecht erhalten werden.

Kristalloide sind zum Flüssigkeitsersatz, nicht zum Volumenersatz geeignet.

Weiterhin ist Albumin als Volumenersatzmittel am wenigsten geeignet.

Hydroxyethylstärke ist Standard in der Volumentherapie, wobei allerdings die unterschiedlichen Generationen beachtet werden sollten (HES 450/0,7 – 200/0,5 – 130/0,4).

Metaanalysen und Konsensusempfehlungen, denen das Outcome des Patienten als Zielparameter zugrunde liegt, sind nicht der richtige Denkansatz. Beim septischen Patienten ist aufgrund des multifaktoriellen Geschehens die kausale Zuordnung der Einflüsse auf den Krankheitsverlauf schwierig.

Im Vordergrund steht vielmehr die Organperfusion.

Das kapilläre Leck: Müssen wir damit leben?

Dieterich (Tübingen) erinnerte: Der Intravasalraum ist das Kompartiment, auf das wir direkten therapeutischen Zugriff haben. Hier hinein wird infundiert, hier heraus blutet der Patient. Unter Normalbedingungen gewährleistet das Gefäßendothel mit intakter Schrankenfunktion, Proteine wie Albumin im Intravasalraum zu halten.

Die Entzündung als Schutzfunktion

Bei einer lokalen Entzündungsreaktion steigt die Permeabilität der Gefäßwand. Abwehrzellen (Granulozyten, Makrophagen etc.) können somit an den Ort des Geschehens gelangen. Dort setzen sie Entzündungsmediatoren frei. Diese aktivieren sowohl die Endothelzellen als auch die vorbeifließenden Leukozyten. Die Leukozyten bleiben am Endothel hängen. Sie durchwandern das Endothel, und es kommt zu den bekannten Phänomenen der Entzündung (Abbildung). Maßgeblich beteiligt sind die Adhäsionsmoleküle.

Die Adhäsionsmoleküle

Diese Moleküle werden im Verlauf eines septischen Geschehens sowohl vom Endothel als auch von den Leukozyten an der Oberfläche exprimiert. Nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip passen sie ineinander und vermitteln zunächst eine Verminderung der Fließgeschwindigkeit der Leukozyten, dann die Adhärenz und schließlich die Migration durch das Endothel – das kapilläre Leck entsteht.

SIRS und kapilläres Leck

Die Entzündung als sinnvoller Schutzmechanismus kann nach entsprechender Stimulation (z. B. Schock) völlig außer Kontrolle geraten. Dann werden die Kriterien für eine systemische Entzündungsreaktion erfüllt (systemic inflammatory response syndrome,

SIRS). In der gesamten Zirkulation findet eine Aktivierung der Endothelzellen und der Leukozyten statt. Die Leukozyten haften an den Kapillarwänden, es kommt zur generalisierten Störung der Schrankefunktion der Gefäßwand – also zum kapillären Leck. Weitere schädigende Abläufe werden in Gang gesetzt. So wurden in den Spalten zwischen durchwandernden Leukozyten und Endothelzellen die höchsten Konzentrationen an Sauerstoffradikalen gefunden. Das körpereigene Albumin verläßt den Intravasalraum, der onkotische Druck im Plasma sinkt. Gleichzeitig sind die Patienten klinisch in einer schweren Hypovolämie. Die Crux in dieser Situation ist: Zur Stabilisierung des Kreislaufs muß unter anderem Volumen verabreicht werden. Wegen des Lecks ist die Folge eine generalisierte Flüssigkeitseinlagerung in das Interstitium. Der Stoffaustausch in den verschiedenen Organstrukturen (z. B. Lunge, Niere, Darm, Muskulatur) ist durch das generalisierte Ödem behindert.

Wie läßt sich dieser Teufelskreis durchbrechen?

Hier müssen spezifische Anforderungen an ein Kolloid gestellt werden: Volumenwirksamkeit und Verträglichkeit sind obligatorisch. Ein ideales Kolloid darf aber keine weiteren proinflammatorischen Eigenschaften haben und muß intravasal verbleiben. Humanalbumin zeigt ungehinderten transkapillären Übertritt. Es findet eine Volumenverschiebung und Verstärkung der Ödembildung in allen Geweben statt. Besonders kritisch ist dies in der Lunge.

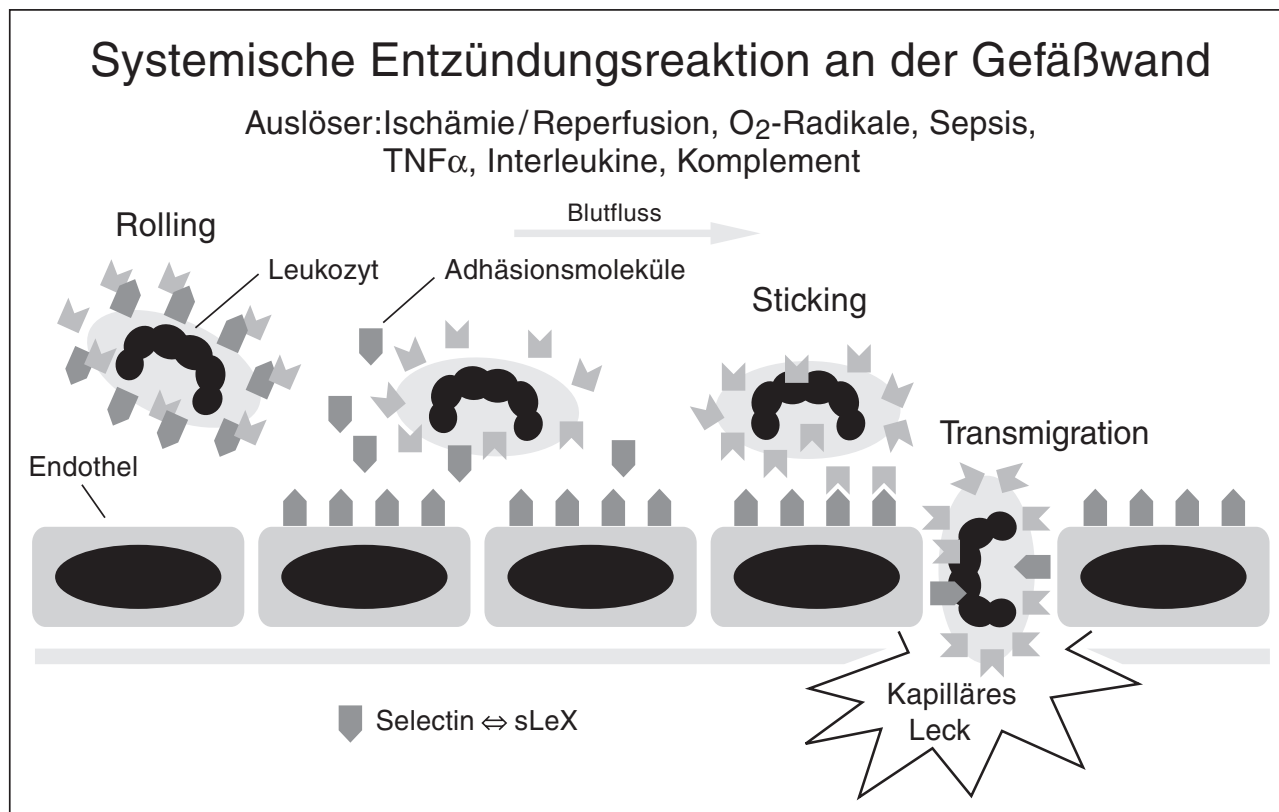


Abbildung: Entzündungsreaktion im schematischen Überblick (modifiziert nach Dieterich).

Industriemitteilung

Die Arbeitsgruppe um *Dieterich* untersuchte an humanen Endothelzellen die Wirkmechanismen der Kolloide.

Humanalbumin aus der Infusionsflasche entspricht nicht dem natürlichen im Kreislauf. Durch hohe Konzentrationen des von Hagemann-Faktors ist vermutlich zu erklären, warum verschiedene Chargen von Humanalbumin die Expression von Adhäsionsmolekülen stimulieren, also proinflammatorisch wirken. Ebenfalls proinflammatorisch wirkt auch Gelatine, wobei die Erklärung dafür noch aussteht.

Dextranmoleküle treten ebenso in Abhängigkeit vom mittleren Molekulargewicht experimentell beim kapillären Leck in hoher Konzentration in das Interstitium.

Mit einer neuen Hydroxyethylstärke Voluven® (HES 130/0,4) konnten hingegen antiinflammatorische Effekte gezeigt werden. Die Expression verschiedener Adhäsionsmoleküle kann vermindert werden.

Fazit

Heute gilt als gesichert: Stärke kann die onkotische Wirkung von körpereigenem Humanalbumin in der Zirkulation hervorragend ersetzen. Außerdem konnten positive, HAES-spezifische Effekte an verschiedenen Organstrukturen nach Ischämie und Reperfusion nachgewiesen werden. Sie werden u. a. durch eine mechanistische Hypothese erklärt: Die HAES-Moleküle verstopfen danach die Leckagen in den Kapillaren.

Klinische Untersuchungen geben ebenfalls Hinweise darauf, daß Hydroxyethylstärke das posttraumatische Leck verringert.

Dieterich wertete alle Ergebnisse dahingehend, daß man mit mittelmolekularen Stärkelösungen in der Therapie – auch des kapillären Lecks – auf dem richtigen Weg ist.

Spezifische positive Effekte im Pathomechanismus des kapillären Lecks sind mit Kristalloiden und auch mit Albumin nicht zu erreichen.

Quelle:

10. Internationales Symposium
Intensivmedizin & Intensivpflege,
Bremen, 16. – 18. Februar 2000,
Sitzung am 17.02.2000: „Klinisch relevante Probleme
der Volumentherapie“.

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. *Peter Kohler*
Arzt für Anästhesiologie
MEDI DIDAC GmbH
Friedrich-Wilhelm-Straße 160
D-56077 Koblenz
E-Mail: ask@medi-didac.de