

Volumen- und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil I)*

Volume and fluid replacement – Physiology, pathophysiology, pharmacology and clinical use (Part 1)

H.A. Adams

Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin, Medizinische Hochschule Hannover
(Leiter: Prof. Dr. H.A. Adams)



... NEU ...
3 CME-PUNKTE

PIN-Nr.: 090701

► **Zusammenfassung:** Balancierte Kristalloide sind isoton und isoionisch; von konventionellen Elektrolyt-Lösungen unterscheiden sie sich insbesondere durch den reduzierten Chlorid-Anteil und den Zusatz von Azetat bzw. Malat anstelle von Laktat. Ringer-Laktat-Lösung ist hypoton, verbraucht überproportional viel Sauerstoff zur Metabolisierung des Laktat-Anteils und beeinträchtigt bei Zufuhr höherer Volumina die Laktat-Diagnostik. Von den künstlichen Kolloiden ist Hydroxyethylstärke (HES) insbesondere für den präklinischen und perioperativen Volumenersatz geeignet; dabei ist HES 130 wegen der geringeren Gerinnungseffekte den höhermolekularen Präparaten überlegen. Die Unterschiede zwischen 6 % HES 130/0,4 und 6 % HES 130/0,42 sind gering; allerdings ist derzeit nur HES 130/0,42 in einer hyperonkotischen 10 %igen Zubereitung in balancierter Trägerlösung verfügbar. Hyperosmolare und hyperosmolar-hyperonkotische NaCl-Lösungen sind zur Initialtherapie des schweren hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schocks bei Patienten mit ausreichendem interstitiellem Volumen indiziert. Wesentliche Vorteile der Gelatine-Lösungen sind fehlende renale Nebenwirkungen und weitgehende Gerinnungsneutralität. Wegen der negativen Niereneffekte von HES ist der Einsatz der Substanz bei Patienten mit Oligo- oder Anurie sowie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht zu empfehlen. Damit sind wesentliche Restriktionen für die Verwendung von HES bei Intensivpatienten verbunden, so dass hier die Verwendung von Gelatine-Lösungen in den Vordergrund rückt. Darüber hinaus ist eine insgesamt gute, den HES-Präparaten gleich- oder nahekommende Volumenwirkung der Gelatine-Lösungen belegt. Nachteilig ist das Fehlen hyperonkotischer Gelatine-Präparate. Dextran-Präparate sind wegen ihrer ausgeprägten negativen Gerinnungs- und Niereneffekte sowie des durch die Hapten-Prophylaxe erschwerten praktischen Einsatzes zumindest in Deutschland ungebräuchlich geworden. Niedrigkonzentrierte Humanalbumin-Lösung ist aus Kostengründen nicht zum Volumenersatz indiziert. Der Einsatz hochkonzentrierter Humanalbumin-Lösung zur Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks ist bei pathologischen

Albumin-Verlusten sowie bei Patienten mit behebbarer Albumin-Synthesestörung zu erwägen.

► **Schlüsselwörter:** Flüssigkeitsräume – Schockformen – Balancierte Lösungen – Künstliche Kolloide – Albumin.

► **Summary:** Balanced solutions are isotonic and isoionic, main differences to conventional crystalloids are a reduced content of chloride and the addition of acetate and/or malate instead of lactate. Ringer's lactate is hypotonic, metabolism is accompanied by an overproportional oxygen demand, and plasma lactate diagnostic is impaired after infusion of higher amounts. Among the artificial colloids, HES is recommended especially for preclinical and perioperative volume replacement. Due to reduced impairment of the coagulation system, HES 130 is superior to HES-preparations with a higher mean molecular weight. Differences between HES 130/0,4 and HES 130/0,42 are small - but up to now, only HES 130/0,42 is available in a hypertonic 10 %-preparation and a balanced basic solution. Hyperosmolar and hyperosmolar-hyperoncotic saline-solutions are especially indicated for initial therapy of severe hemorrhagic and traumatic-hemorrhagic shock in patients with sufficient interstitial volume. Main advantages of gelatine are missing renal and almost missing haemostatic side effects. Due to its renal side effects, HES is not recommended in patients with oliguria and anuria and in patients with severe sepsis and septic shock. This includes considerable restrictions in intensive care patients, and the use of gelatine gains priority in these situations. In addition, a good and overall similar volume effect to HES is documented. The lack of a hyperoncotic gelatine-solution is disadvantageous. Due to their renal and haemostatic side effects and the need of hapten-prophylaxis, dextrane-solutions have become uncommon at least in Germany. Because of cost saving, low concentrated albumin solutions are not indicated for volume replacement. High concentrated albumin solutions may be indicated in patients with pathological losses and temporarily impaired synthesis.

* Rechte vorbehalten

► **Keywords:** Fluid Compartments – Shock Types – Balanced Solutions – Artificial Colloids – Albumin.

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 [99]; als Inaugurator gilt T. Latta aus dem schottischen Leith [87]. Das Verfahren geriet wieder weitgehend in Vergessenheit und wurde sporadisch wiederentdeckt – so im Jahr 1881 vom deutschen Chirurgen A. Landerer, der mit seinem Bericht [84] wesentlich zum klinischen Durchbruch beitrug. Das älteste künstliche Kolloid ist die 1915 von J.J. Hogan beschriebene Gelatine [61]. 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 [58]. Dem PVP folgten das 1944 von A. Grönwall und B. Ingelman [52] vorgestellte Dextran, neue Gelatine-Lösungen sowie die 1962 von W.L. Thompson, J.J. Britton und R.P. Walton vorgestellte [139] 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 [28].

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 %). Die Autoren der Umfrage lassen deutliche Distanz zu den gegenüber HES geäußerten Bedenken erkennen und werten sie als „erstaunliche Ergebnisse, da zu beiden Einwänden zahlreiche gegenteilige Publikationen vorliegen“.

Solch divergierende Bewertungen sind jedoch nicht auf Deutschland beschränkt; auch internationale Autoren [59] kommen nach Auswertung von 2.438 Abstracts zu der 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 erkennbar. So ist in den USA der Volumenersatz mit Kristalloiden verbreitet – hier stellt sich allerdings die Frage, ob die zahlreichen europäischen Studien zum Einsatz künstlicher Kolloide ausreichende Würdigung gefunden haben. In Europa wiederum sind Präferenzen einzelner Nationen für den Einsatz von HES, Gelatine oder Dextran unübersehbar.

In diesem 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 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 (GKW) des Erwachsenen [72,131] 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.

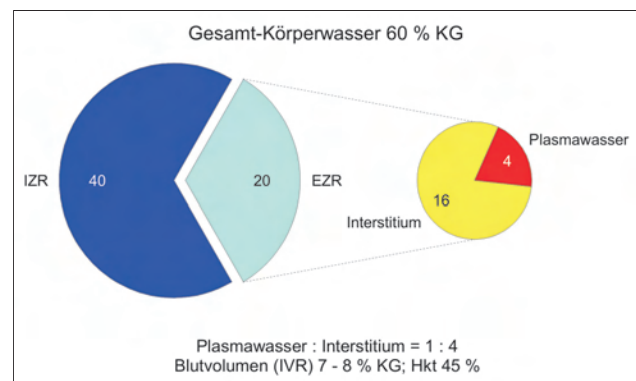


Abb. 1: Flüssigkeitsräume des Organismus. IZR = Intrazellularraum; EZR = Extrazellularraum; IVR = Intravasalraum; KG = Körpergewicht; Hkt = Hämatokrit.

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 [72,131]. Der ►

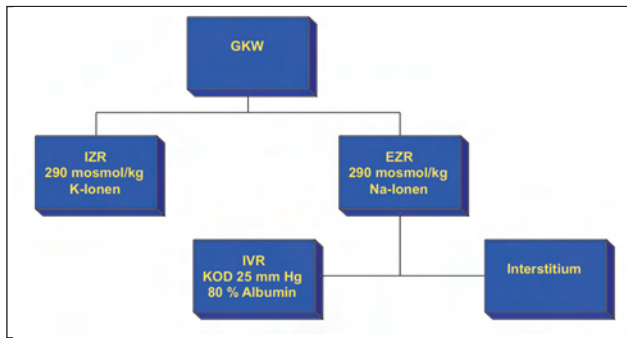


Abb. 2: Verteilung und Fixierung des Körperwassers. GKW = Gesamtkörperwasser; IZR = Intrazellulärraum; EZR = Extrazellulärraum; IVR = Intravasalraum, KOD = Kolloidosmotischer Druck.

► osmotische Druck im EZR und IZR beträgt jeweils etwa 290 mosmol/kg H₂O (als Maß der Osmolarität = Konzentration im Lösungsmittel) - im Plasma entspricht dies einer Osmolarität (= Konzentration im Volumen) von etwa 310 mosmol/l. EZR und IZR unterscheiden sich 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 diese nicht zur Trennung von IVR und Interstitium sowie zur Abgrenzung des intravasalen Volumens beitragen. Hier greift ein Spezialfall der Osmose: der durch gelöste, onkotisch wirksame Makromoleküle aufgebaute onkotische oder – synonym – kolloidosmotische Druck (KOD). Die endotheliale Auskleidung der Kapillaren ist idealerweise für Plasmaproteine und ähnliche Makromoleküle nur 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 etwa 80 % zum KOD des Plasmas bei.

Die den IVR vom Interstitium trennende Kapillarwand besteht vielfach aus einer einzelligen Endothelschicht, der Basalmembran und den darin eingebetteten Perizyten. Kapillaren sind jedoch keine einheitlichen schlauchartigen Gebilde; je nach dem Austauschbedarf des Gewebes herrschen kontinuierliche, fenestrierte oder diskontinuierliche Formen vor. Vereinfacht 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 zu einer interstitiellen Ödembildung beitragen. Neben der pulmonalen ist die intestinale Endstrombahn besonders empfindlich für Flüssigkeitsverschiebungen, was klinisch schwer zu erfassen ist und daher häufig übersehen wird.

Schockformen

Volumenersatzmittel werden vorwiegend bei Patienten mit hypovolämischem Schock sowie bei Patienten mit septischem, kardialen, 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 ausgebreiteter Gewebeschädigung mit Mediatoren-Freisetzung.
- Traumatisch-hypovolämischer Schock infolge kritischer Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne akute Blutung bei gleichzeitiger ausgebreiteter Gewebeschädigung mit Mediatoren-Freisetzung.

Beim hypovolämischen Schock initiiert die Abnahme des intravasalen Volumens zunächst eine rasche und ausgeprägte sympathoadrenerge Reaktion – mit Zunahme der postganglionären Noradrenalin-Freisetzung und der Adrenalin-Ausschüttung aus ►

Tab. 1: Spezielle Formen des hypovolämischen Schocks [1].

• Hämorrhagischer Schock - akute Blutung ohne wesentliche Gewebeschädigung, z. B. bei Stichverletzung oder gastro-intestinaler Blutung
• Hypovolämischer Schock im engeren Sinne - kritische Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne akute Blutung (Exsikkose) mit Anstieg des Hämatokrit, 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.

► dem Nebennierenmark – sowie eine vermehrte Sekretion von Antidiuretischem Hormon (ADH) aus der Neurohypophyse. Die Katecholamin-Freisetzung steigert über die Stimulation von β_1 -Adrenozeptoren die kardiale Kontraktilität und Frequenz, während die gleichzeitige Stimulation der α -Adrenozeptoren zur peripheren Vasokonstriktion und Erhöhung der SVR (systemic vascular resistance) führt. Die Freisetzung von ADH schützt den Organismus vor zusätzlichen renalen Flüssigkeitsverlusten und trägt – insbesondere bei beeinträchtigter sympathoadrener Reaktion – zur Vasokonstriktion bei. Mit diesen Änderungen geht eine Zentralisation der Durchblutung mit Minderperfusion vor allem von Haut, Muskulatur, Splanchnikusgebiet und Niere einher. Als weitere Reaktion auf das verminderte intravasale Volumen tritt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit vermehrter Konstriktion der venösen Kapazitätsgefäße und konsekutiver Erhöhung der kardialen Vorlast ein. Darüber hinaus strömt infolge des sinkenden Kapillardrucks interstitielle Flüssigkeit in den IVR – sofern denn im Interstitium ein entsprechendes Volumen vorhanden ist. Insgesamt wirken diese und weitere Mechanismen der Hypotonie und Verminderung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) entgegen und können zunächst die Perfusion insbesondere des ZNS und des Myokards sichern.

Allgemeine Pharmakologie der Flüssigkeits- und Volumenersatzmittel

Definitionen

Als Flüssigkeitsersatz wird der Ausgleich von Verlusten aus dem Interstitium und ggf. dem IZR bezeichnet. Der Volumenersatz dient dem Ersatz an intravasalem Volumen zur Vermeidung einer Hypovolämie [163].

- Durch Infusion einer isotonen 5 % Glukose-Lösung wird das GKW einschließlich des IZR

erreicht, was 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 als auch dem Volumenersatz dienen.
- Kolloidale Lösungen mit onkotisch wirksamen natürlichen oder künstlichen Makromolekülen verbleiben idealerweise im IVR und dienen damit dem Volumenersatz.

Humanalbumin als natürliches Kolloid und die derzeit verwendeten künstlichen Kolloide Gelatine, Dextran und HES sind jedoch weder „Blutersatzmittel“ noch „Plasmaersatzmittel“, weil sie keinen Sauerstoff transportieren und keine Gerinnungskomponenten enthalten. Sauerstoff-transportierende Lösungen wie HBOC (hemoglobin based oxygen carrier) und Perfluorcarbone [53] stehen seit längerem in Entwicklung, sind in Deutschland bislang aber nicht zugelassen. Damit sind als Volumenersatzmittel derzeit Kristalloide sowie natürliche und künstliche Kolloide zu betrachten.

Kristalloide Lösungen

Allgemeines

Als Kristalloide werden eine Vielzahl unterschiedlicher Lösungen bezeichnet, denen der Mangel an Makromolekülen gemeinsam ist. Wegen dieser fehlenden onkotischen Komponente verteilen sie sich rasch und gleichmäßig auf IVR und Interstitium. Da sich deren Volumina etwa wie 1 : 4 verhalten, wird im Vergleich zu kolloidalen Lösungen etwa das fünf-fache 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

Balancierte Lösungen [163,167] entsprechen weitgehend der Zusammensetzung menschlichen Plasmas (Tab. 2). Wichtige Eigenschaften sind Isotonie, ein möglichst physiologischer Chlorid-Anteil sowie der Zusatz metabolisierbarer Anionen zur Vermeidung einer Dilutionsazidose. Diese Aspekte sind sowohl für die eigentlichen kristalloiden Lösungen als auch für die Trägerlösungen von Kolloiden relevant.

- Isotonie liegt vor, wenn die Lösung über eine Osmolalität von etwa 290 mosmol/kg H₂O (Streubreite 280 - 300 mosmol/kg H₂O) bzw. eine Osmolarität von etwa 310 mosmol/l verfügt [167]. Viele kristalloide Lösungen sind jedoch hypoton, und ihre Zufuhr ist mit der Gefahr von Hyponatriämie und Hirnödemen verbunden.
- Der Chlorid-Anteil einer balancierten Lösung liegt im Bereich von 103 mmol/l. Ein unphysiologisch hoher Chlorid-Anteil – wie in 0,9 % NaCl mit je 154 mmol/l Na⁺ und Cl⁻ – beeinträchtigt sowohl die Nierenfunktion (sog. Salz- oder Chloridintoleranz der Niere) als auch die Hämodynamik. Im Tierversuch und an Probanden wurde nachgewiesen, dass der Chloridanteil einer Infusionslösung die Freisetzung von Renin verhindert und den systemischen Blutdruck senkt [77]. An der isolierten Hundeniere [158] induzierte Chlorid eine Vaso- konstriktion mit vermindertem renalem Blutfluss und sinkender glomerulärer Filtrationsrate (GFR); im Hundemodell [159] wurde darüber hinaus die Freisetzung von Angiotensin II vermindert und der Blutdruck gesenkt. An der isolierten perfundierten Rattenniere verstärkten hohe Chlorid-Konzentrationen die vasokonstriktischen Effekte von Angiotensin II, Arginin-Vasopressin und Phenylephrin (einem α -Sympathomimetikum) und damit den renalen Gefäßwiderstand und schwächten sie bei niedrigen Konzentrationen ab, wobei ein

erhöhter renaler Gefäßwiderstand mit einer verminderten GFR einherging [116]. Drummer et al. [38] konnten diese Befunde beim Menschen weitgehend bestätigen. Bei 6 Probanden ermittelten sie nach Infusion von 2.000 ml 0,9 % NaCl eine Halbwertszeit (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. [62] 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 g. 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 wie der geringe Natrium-Anteil zu diskutieren sind.

- Aus galenischen Gründen enthalten auch balancierte Lösungen kein Bikarbonat (HCO₃⁻), was bei Zufuhr hoher Volumina – etwa bei septischen Patienten oder Schwerbrandverletzten – mit der Gefahr der Dilutionsazidose einhergeht [162]. Bei einmaliger oder begrenzter Zufuhr konventioneller kristalloider Trägerlösungen sind dagegen nur moderate Veränderungen im Sinn einer leichten metabolischen Azidose mit vermindertem Basenüberschuss zu erwarten [119,152] und durch balancierte Lösungen zu vermeiden [18]. Dieser potentiellen Dilutionsazidose wird durch den Zusatz metabolisierbarer Anionen entgegengewirkt – dies sind Basen organischer Säuren wie Azetat, Laktat oder Malat, die im Organismus aus der nahezu unbegrenzt verfügbaren Kohlensäure (H₂CO₃) unter Verbrauch von H⁺ und O₂ das HCO₃⁻ freisetzen.

Die diesbezüglich historisch dominierende Ringer-Laktat-Lösung weist erhebliche Nachteile auf. Sie ist mit etwa 276 mosmol/l deutlich hypoton und damit insbesondere bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) kontraindiziert. Weiter wird Laktat vornehmlich hepatisch metabolisiert und verbraucht dabei 3 mol O₂ pro 1 mol gebildetem HCO₃⁻, was pro Liter zugeführter Ringer-Laktat-Lösung den Sauerstoff-Verbrauch des Patienten für etwa 7 min verdoppelt [162]. Azetat wird dagegen rascher sowie leberunabhängig in der Muskulatur metabolisiert und verbraucht nur 2 mol O₂/mol HCO₃⁻. Auch Malat wird leberunabhängig in der Muskulatur metabolisiert und verbraucht mit 1 mol O₂/mol HCO₃⁻ noch weniger Sauerstoff; die Metabolisierung verläuft allerdings langsamer als bei Azetat. Weiter verfälschen Azetat und Malat nicht die Laktat-Diagnostik, wie dies bei ►

Tab. 2: Zusammensetzung des menschlichen Plasmas (nach [163]).

• Isoton	etwa 290 mosmol/kg H ₂ O oder etwa 310 mosmol/l (isoton)
• KOD	etwa 25 mm Hg (isoonkotisch)
• 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

► Zufuhr hoher Volumina von Ringer-Laktat der Fall ist [118]. Dies kann – ebenso wie die Verdünnung des körpereigenen HCO_3^- durch bikarbonatfreie Lösungen – wie folgt berechnet werden:

Bei einem Patienten mit 75 kg KG und einem EZR von 15 l (Laktat-Gehalt 1,5 mmol/l) führt die Infusion von 5 l Ringer-Laktat (Laktat-Gehalt 28 mmol/l) ohne Berücksichtigung der einsetzenden hepatischen Metabolisierung zu folgender initialer Laktat-Konzentration im Plasma:

$$(15 \times 1,5 + 5 \times 28) : 20 = 8,1 \text{ mmol/l.}$$

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

Hyperosmolare und hyperosmolar-hyperonkotische NaCl-Lösungen

Hyperosmolare NaCl-Lösungen wurden bereits im Jahr 1880 untersucht [81] und im Ersten Weltkrieg bei schwerstkranken Patienten mit Gaspneumonie eingesetzt [60]. Hyperosmolare und hyperosmolar-hyperonkotische NaCl-Lösungen [79] 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^- ; Osmolarität 2.464 mosm/l) ein künstliches Kolloid (6 % HES 200/0,5 oder 6 % Dextran 70). Wirkprinzip ist die rasche Mobilisierung von Flüssigkeit aus Interstitium, Erythrozyten und Gefäßendothel durch schnelle Infusion mit Aufbau eines hohen osmotischen bzw. osmotisch-onkotischen Gradienten. Dazu werden 4 ml/kg KG (250 ml) rasch infundiert. Die Lösungen lassen jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen kurzfristige Vorteile in der Initialtherapie des schweren Volumenmangels erwarten. Dazu zählen ein ausreichender Wasserbestand 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 ohnehin einsetzenden Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium zuvorzukommen. Darüber hinaus ist der rasche konventionelle Volumenersatz unverzichtbar, um das iatrogen induzierte interstitielle Defizit auszugleichen und das intravasale Volumen dauerhaft zu stabilisieren.

Der Volumeneffekt der hyperosmolaren und hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen ist zeitlich 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 (intracranial pressure) im Bereich von 10 - 20 mm Hg wurde eine mittlere Reduzierung des ICP um 3 mm Hg mit Anstieg des zerebralen Perfusionsdrucks gefunden; der maximale Effekt war 60 min nach Ende der Infusion erreicht und ließ in der Folge rasch nach [11]. Andere Autoren [94] fanden bei 14 Patienten mit SHT drei Tage nach Trauma zwar ebenfalls einen Abfall des mittleren ICP von 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 eintrat. Insgesamt kommen australische Autoren in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass der Einsatz hyperosmolarer NaCl-Lösungen bei Patienten mit SHT ein potentielles Therapeutikum mit vorwiegender Wirkung auf das gesunde Gewebe ist und „may be considered a therapeutic adjunct...“ [157].

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 unterschiedlicher Molekülgrößen vor. Zur näheren Charakterisierung ist daher neben der Konzentration des Moleküls in der Lösung zunächst das mittlere Molekulargewicht (mMG), das in 10^3 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 nicht so eindeutig, wie dies in Anbetracht der täglichen Nutzung der Substanzen wünschenswert wäre. Zu den Ursachen zählen unterschiedliche methodische Ansätze der Untersucher mit differierenden Infusionsvolumina und -geschwindigkeiten, die Infusion nach Entzug eines Blutvolumens oder als hypervolämische Hämodilution sowie analytische Limitierungen. Das weitaus größte methodische Problem ist die Erfassung der Volumeneffekte über einen längeren Zeitraum [4]. Neben methodischen ►

► Schwierigkeiten stößt die Messung der Volumeneffekte über einen längeren Zeitraum auch an physiologische Grenzen. Das Blutvolumen und der 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 Hämoglobin (Hb)- bzw. Hämatokrit-Verdünnung erfasst werden.

Auch der KOD des Plasmas unterliegt physiologischen Regelvorgängen. So wurde nach Infusion von 6 % HES 200/0,62 ein korrespondierender Abfall der Albumin-Konzentration im Plasma gefunden [33], 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 dynamische Bedingungen vorliegen. Kleinere Moleküle entfalten in bestimmten Grenzen einen höheren KOD als große Moleküle, dafür werden sie aber umso schneller renal eliminiert. Größere Moleküle können durch fortlaufende Spaltung einen protrahierten KOD-Effekt entwickeln und noch nach Stunden zu einem erneuten Flüssigkeits-einstrom und damit zu einem Volumenzweiteffekt [74] 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 so die Gewebepерfusion in einem gewissen Maß verbessern. Der Einsatz von künstlichen Kolloiden zur rheologischen Therapie wird hier jedoch nicht näher erörtert.

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

Gelatine-Lösungen

Gelatine (GEL) wird durch Hydrolyse aus Kollagen von Rinderhaut und Rinderknochen gewonnen [147]. Eine Übertragung der bovinen spongiösen Enzephalopathie (BSE) gilt insbesondere wegen des Ausgangsmaterials (Knochen und Sehnen) sowie des eingreifenden Abbau- und Syntheseprozesses [115] als praktisch ausgeschlossen; das theoretische Risiko einer Übertragung liegt im Bereich der natürlichen Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit [88]. 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 Gelschmelzpunkts nur körperwarm verabreicht werden konnte, wurde der Gelschmelzpunkt bei den heutigen Präparaten auf etwa 0° C gesenkt. Dazu werden die Peptidketten mittels Austausch von NH₂-Gruppen mit geladenen COOH-Gruppen (Succinylierung), Diisozyanat (Harnstoff-Vernetzung) oder Reduktion des Hydroxyprolinegehalts 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,
- Oxypolygelatine, 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 (etwa 30 kD) sind herstellungsbedingt limitiert. Zu den konkreten Volumeneffekten (Tab. 3) liegen nur ältere Untersuchungen vor. So fand Giebel [49] 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. [70] 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 [80] wie eine deutlich hypervolämische Wirkung [76] bescheinigen. ►

Tab. 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 [49] übernommen. Übrige Daten siehe Text bzw. [4,126].

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)

► Bei extremer Hämodilution ist Gelatine dem Dextran und HES hinsichtlich des Transportvermögens von Kohlendioxid überlegen. Grund ist die inhärente Pufferkapazität durch die enthaltenen NH_2 -Gruppen, so dass Gelatine-Lösungen zur Verminderung der Azidose und damit auch zum Erhalt der SVR beitragen [166]. Weiter können Kolloide mit elektrostatischer Ladung – wie Gelatine und Humanalbumin – 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 [136].

Dextran-Lösungen

Dextran (DEX)-Lösungen [25] werden in Deutschland – im Gegensatz zu den skandinavischen Ländern – kaum noch benutzt. 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 [75, 76]. Die empfohlenen Maximaldosen betragen jeweils 1,5 g DEX/kg KG/d.

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 [156].

- 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 C_2 - oder C_6 -Position substituierten Glukose-Einheiten bezeichnet; dieses trägt ebenfalls zum Volumeneffekt bei, weil C_6 -Bindungen schneller durch α -Amylase gespalten werden als C_2 -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 großen Variationsmöglichkeiten des Moleküls haben zu einer Vielzahl von Präparaten mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften geführt (Tab. 3); darüber hinaus wurden weitere Präparate untersucht [10] oder stehen in der Erprobung [98].

Einige ältere HES-Lösungen [4] sind für den Volumenersatz nicht oder nicht mehr relevant; zur hämostaseologisch empfohlenen Maximaldosis (HEMD) 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 längerer Wirkdauer: MVW 110 %, VWD 8 h, HVW 16 h, HEMD 20 ml/kg KG/d entsprechend 1,2 g HES/kg KG/d.

Auch die lange Zeit dominierende HES 200/0,5 tritt zunehmend in den Hintergrund:

- 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 [76]: 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 anhaltenden MVW von knapp 150 %, einer VWD von etwa 4 h und einer HVW von etwa 9 h [75,76]. 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 und eine gegenüber den älteren Präparaten reduzierte MG-Streuung. Ihre kürzere Verweildauer hat im Vergleich mit den älteren Lösungen besonders die negativen Gerinnungseffekte vermindert. Derzeit 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 hat einen Substitutionsgrad von 42 % und ein Substitutionsmuster von 6 : 1. Die MVW beträgt hier etwa 125 % [91]; 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 in zwei balancierten Trägerlösungen angeboten, von denen eine jedoch hypoton ist [126].
- 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.

In einer Untersuchung von 6 % HES 130/0,42 und 6 % HES 130/0,4 an Probanden [91] wurde bei ins-

gesamt 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 mit 5,3 h. Die klinische Relevanz dieser 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) behandelt werden [55].

Natürliche Kolloide

Menschliches Albumin [3] wird in den Hepatozyten als Proalbumin gebildet und besteht aus etwa 580 Aminosäuren, die ein weitgehend 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, verteilen. Die Biosynthese wird vermutlich über den KOD im Bereich der Hepatozyten reguliert, so dass exogen zugeführte Kolloide die körpereigene Synthese grundsätzlich vermindern können. 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 % Humanalbumin 50 ml. Die HWZ von Albumin beträgt in Abhängigkeit von Synthese, Verteilung und Abbau 17 - 27 Tage, der Mittelwert für zugeführtes Albumin liegt bei 19 Tagen. Isotopenmarkiertes Albumin verlässt die Blutbahn mit einer HWZ von etwa 14 h. Der Wechsel zwischen dem intra- und dem extravasalen Kompartiment ist so ausgeprägt, dass für die Lebensdauer eines Moleküls etwa 14 Passagen errechnet wurden. Der Abbauort 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 angebore-

► nem Albumin-Mangel [51], die bis auf dezente Ödeme keine wesentlichen Störungen erkennen lassen, wozu der kompensatorische Anstieg anderer Plasmaproteine beiträgt.

Aus menschlichem Plasma gewonnene Humanalbumin (HA)-Lösungen sind in Konzentrationen von 5 % und 20 % verfügbar, in anderen Ländern auch in anderen Konzentrationen (z. B. 4 % HA). Plasmaprotein-Lösungen (PPL) enthalten neben HA auch andere Bluteiweiße wie Immunglobuline. 5 % HA ist schwach hypotonisch, während 20 % HA stark hyperotonisch 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 [41], die aus der Milch transgener Kühe oder aus Hefezell-Kulturen gewonnen werden, sind bislang nicht im Handel.

Literatur folgt in Teil II.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Anton Adams
Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Deutschland
Tel.: 0511 532-3495 / -3496
Fax: 0511 532-8033
E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de



ANTWORTEN CME

4 | 07

HEFT 4/2007

Frage 1:	b	Frage 6:	a
Frage 2:	c	Frage 7:	c
Frage 3:	e	Frage 8:	b
Frage 4:	e	Frage 9:	d
Frage 5:	d	Frage 10:	a

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 933780, Fax: 0911 3938195,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de, <http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de, <http://www.bda.de>

Geschäftsführung

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers, Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Klaudija Atanasovska 0911 9337821
Monika Gugel 0911 9337811
Alexandra Hisom, M.A. 0911 9337812
E-Mail: dgai@dgai-ev.de, E-Mail: bda@dgai-ev.de

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann, Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Gabriele Schneider-Trautmann (A - K) 0911 9337827
Claudia Wentzel (L - Z) 0911 9337817
E-Mail: BDA.Justitiare@bda-ev.de

Buchhaltung / Mitgliederverwaltung

Kathrin Barbian 0911 9337816 Karin Rauscher 0911 9337815
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg, Tel.: 0911 9337817 oder 27,
Fax: 0911 3938195, E-Mail: BDA.Versicherungsref@bda-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c, D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442, E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766, D-52078 Aachen
Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 9/2007)

1. **Der gesamte Wasserbestand des erwachsenen Organismus (Gesamtkörperwasser)**
 - a) entspricht etwa 40 % des Körpergewichts
 - b) enthält nicht den Anteil des Plasmawassers
 - c) ist für die Ausbildung eines Schockzustandes nicht relevant
 - d) setzt sich aus dem Intra- und dem Extrazellulärraum zusammen
 - e) kann mit klinischen Mitteln nicht beeinflusst werden

Welche Antwort trifft zu?
2. **Die Osmolalität des Plasmawassers (Konzentration im Lösungsmittel) beträgt etwa**
 - a) 310 mosmol/kg H₂O
 - b) 290 mosmol/kg H₂O
 - c) 310 mosmol/l
 - d) 270 mosmol/kg H₂O
 - e) 290 mosmol/l

Welche Antwort trifft zu?
3. **Der kolloidosmotische Druck (KOD) in den Gefäßen beträgt etwa 25 mm Hg. Welche Aussage zum KOD trifft nicht zu?**
 - a) Bei intakter Kapillarschranke kann ein Anstieg interstitielle Flüssigkeit mobilisieren
 - b) Ein Absinken begünstigt die Ausbildung eines interstitiellen Ödems
 - c) Der intravasale KOD wird durch ein Kapillarleck nicht beeinflusst
 - d) Das Plasma-Albumin trägt mit etwa 80 % zum KOD des Plasmas bei
 - e) Die Begriffe KOD und onkotischer Druck werden synonym verwendet
4. **Der hypovolämische Schock im engeren Sinne ist gekennzeichnet durch**
 - a) einen schnellen Abfall der Hämoglobin-Konzentration
 - b) einen protrahierten Abfall der Hämoglobin-Konzentration
 - c) eine unauffällige Diurese
 - d) einen Anstieg des Hämatokrit
 - e) eine Polyurie

Welche Antwort trifft zu?
5. **Ein zentrales Anliegen der Schockbekämpfung ist die unverzügliche Wiederherstellung einer suffizienten Organperfusion. Welche Aussage trifft nicht zu?**
 - a) Flüssigkeitsersatz und Volumenersatz sind synonyme Begriffe
 - b) Der Flüssigkeitsersatz dient dem Ausgleich interstitieller und ggf. auch intravasaler Verluste
 - c) Der Volumenersatz dient dem Ersatz an intravasalem Volumen
 - d) Kristalloide Lösungen verteilen sich rasch auf Intravasalraum und Interstitium
 - e) Kolloidale Lösungen enthalten onkotisch wirksame natürliche oder künstliche Makromoleküle und verbleiben idealerweise im Intravasalraum
6. **Balancierte Lösungen unterscheiden sich von konventionellen kristalloiden Lösungen insbesondere durch**
 - a) eine verminderte Natrium-Konzentration
 - b) eine dem Plasma nahe kommende Chlorid-Konzentration
 - c) eine erhöhte Kalium-Konzentration
 - d) eine bewusst gewählte, geringfügig hypotone Elektrolyt-Konzentration
 - e) den Zusatz von Makromolekülen zur Sicherung der intravasalen Persistenz

Welche Antwort trifft zu?
7. **Kristalloide Lösungen verfügen häufig über metabolisierbare Anionen. Welche Aussage trifft nicht zu?**
 - a) Laktat wird in der Leber metabolisiert
 - b) Metabolisierbare Anionen sollen der Dilutionsazidose entgegen wirken
 - c) Die Metabolisierung von Azetat verbraucht weniger Sauerstoff als die von Laktat
 - d) Laktat benötigt zur Metabolisierung weniger Sauerstoff als Azetat oder Malat
 - e) Azetat und Malat werden auch extrahepatisch metabolisiert
8. **Die Kreislaufwirkung einer hyperosmolaren bzw. hyperosmolar-hyperonkotischen NaCl-Lösung beim Schockpatienten beruht überwiegend auf**
 - a) der Mobilisierung interstitieller Flüssigkeitsreserven
 - b) dem Aufbau eines hohen osmotischen bzw. osmotisch-onkotischen Druckgradienten im Interstitium
 - c) dem Verschluss eines Kapillarlecks
 - d) der Kreislaufauffüllung durch das infundierte Volumen
 - e) der Aktivierung endokriner Mechanismen mit Freisetzung von Katecholaminen

Welche Antwort trifft zu?
9. **Die künstlichen Kolloide Gelatine, HES und Dextran haben einige gemeinsame Eigenschaften. Welche Aussage trifft nicht zu?**
 - a) Sie verfügen über die inhärente Fähigkeit zum Sauerstoff-Transport
 - b) Sie enthalten keine gerinnungsaktiven Anteile
 - c) Sie bestehen nicht aus uniformen, einheitlichen Molekülen
 - d) Sie werden überwiegend renal eliminiert
 - e) Sie weisen deutlich unterschiedliche mittlere Molekulargewichte auf
10. **Albumin trägt wesentlich zum KOD des Plasmas bei. Welche Aussage trifft zu?**
 - a) Die Syntheserate ist vom KOD des Plasmas unabhängig
 - b) Die Leber des Erwachsenen bildet täglich etwa 10 - 15 g Albumin
 - c) Der intravasale Anteil ist konstant und verlässt die Blutbahn praktisch nicht
 - d) Die Syntheserate kann durch Zufuhr künstlicher Kolloide gesteigert werden
 - e) Die intravasale Fraktion ist größer als die extravasale Fraktion.