

R. Zander

Institut für Physiologie und Pathophysiologie,
Universität Mainz

Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO_3^-

Schlüsselwörter

Extrazellulärraum
Bikarbonat
Azidose
Alkalose
Metabolisierbare Anionen
Azetat
Laktat
Malat
Zitrat
Infusionslösungen
Blutderivate
Dialysierflüssigkeiten
Base excess
Base excess potentiell

Zusammenfassung

Ziel: Anhand von Literaturdaten werden die Funktion von Bikarbonat (HCO_3^-), die Größe des extrazellulären Pools, die an der Konstanthaltung beteiligten Organe sowie die klinisch relevanten Veränderungen beschrieben.

Quellen und Auswahlkriterien: Die deutsch- und englischsprachige medizinische Literatur wurde berücksichtigt. Eine spezielle Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Die Ergebnisse eigener Messungen wurden herangezogen.

Ergebnisse: HCO_3^- kann als die potentielle, nichtrespiratorische Pufferbase des Extrazellulärspaces bezeichnet werden. Die Größe des extrazellulären HCO_3^- -Pools beträgt für einen Patienten von 65 kg Körpergewicht etwa 350 mmol mit einer maximalen Toleranz von ± 200 mmol. Eine Zufuhr von H^+ -Ionen (Azidose) und/oder Senkung des pCO_2 (Hyperventilation) vermindern diesen Pool, Alkalose und Hypoventilation erhöhen ihn. An der Konstanthaltung des HCO_3^- -Pools sind die Lunge unter Beteiligung der Erythrozyten, die Leber und die Niere beteiligt. Wichtigstes Regelorgan dürfte dabei die Leber sein, da sie kurzfristig in Stunden sehr viel mehr H^+ -Ionen eliminieren und damit HCO_3^- freisetzen kann, als dies für die Niere auch unter Extrembedingungen abgeleitet werden kann. Vor allem im Metabolismus von sogenannten metabolisierbaren Anionen (Basen) wie Azetat, Laktat, Malat und Zitrat bestimmt die Leber entscheidend die Größe des HCO_3^- -Pools, da diese Anionen als Essigsäure, Milchsäure, Äpfelsäure oder Zitronensäure verstoffwechselt pro 1 mol jeweils 1 mol H^+ (Azetat, Laktat), 2 mol H^+ (Malat) oder sogar 3 mol H^+ (Zitrat) verbrauchen und damit HCO_3^- freisetzen. Iatrogene Veränderungen des HCO_3^- -Pools sind häufiger als bisher angenommen. Infusionslösungen können eine Dilutionsazidose (Verdünnung von HCO_3^-), Infusionsazidose (Zufuhr von H^+) oder Infusionsalkalose (Zufuhr metabolisierbarer Anionen) verursachen.

Schlußfolgerung: Es wird vorgeschlagen, die Deklaration von Infusionslösungen nach ihrer tatsächlichen pH-abhängigen Zusammensetzung zu verbessern, insbesondere den Begriff des Base excess (BE, mmol/l) und des potentiellen BE (BE pot., mmol/l) einzuführen, um auch die potentiellen Veränderungen des HCO_3^- -Pools nach Infusion und nach Verstoffwechslung zu beschreiben. Dies gilt auch für Blutderivate mit ihren Transfusionsazidosen und -alkalosen sowie für die Hämo- und Peritonealdialyse, da auch hier unter der Therapie Azidosen und Alkalosen in Kauf genommen werden.

Key Words

Extracellular space
Bicarbonate
Acidosis
Alkalosis
Metabolizable anions
Acetate
Lactate
Malate
Citrate
Infusion solutions
Blood derivatives
Dialysis solutions
Base excess
Base excess potential

Summary

Objective: Derived from literature data the function of bicarbonate (HCO_3^-) is described together with its extracellular pool, the regulating organs, and the clinical variations.

Data sources and selection criteria: The medical German and English literature was reviewed. No special literature retrieval was performed. Results from measurements at the author's laboratory were used.

Results: HCO_3^- may be described as the most potential nonrespiratory buffer base. For a 65 kg patient, the extracellular HCO_3^- pool amounts to approximately 350 mmol with a maximum tolerance limit of ± 200 mmol. An influx of H^+ ions (acidosis) and/or a reduction in the pCO_2 (hyperventilation) will reduce this pool, whereas alkalosis and hypoventilation will enlarge it. The lungs (in close cooperation with the erythrocytes), liver and kidneys all contribute to the regulation of this HCO_3^- pool. The paramount organ for this regulation seems to be the liver, since it is able, even within a period of only a few hours, to eliminate much larger amounts of H^+ ions (and correspondingly release HCO_3^-) than the kidneys are able to eliminate even under extreme conditions. It is primarily the liver which regulates the size of the HCO_3^- pool through the metabolism of the so-called metabolizable anions (bases) such as acetate, lactate, malate and citrate. The metabolism of these anions in the form of acetic, lactic, malic or citric acid requires (per mol) 1 mol H^+ (acetate, lactate), 2 mol H^+ (malate) or even 3 mol H^+ (citrate), with the corresponding release of HCO_3^- . Iatrogenic alterations in the HCO_3^- pool occur more frequently than previously assumed. Infusion solutions may lead to a dilution acidosis (dilution of HCO_3^-), an infusion acidosis (addition of H^+) or an infusion alkalosis (administration of metabolizable anions).

Conclusion: An improvement in the declaration accompanying infusion solutions is recommended according to their actual pH-dependent composition. In particular, the concepts of base excess (BE, mmol/l) and BE pot. (mmol/l) should be introduced, in order to give an indication of potential alterations in the HCO_3^- pool after infusion and metabolism. This also applies to blood derivatives, where transfusion acidosis as well as alkalosis may occur, and in hemodialysis and peritoneal dialysis where the occurrence of acidosis and alkalosis during therapy need to be reckoned with.

Einleitung

Pufferbasen schützen den Organismus vor den laufend im Stoffwechsel anfallenden H^+ -Ionen, die den pH-Wert des Extrazellulärraumes aus dem Gleichgewicht (pH=7,4) zur sauren Seite (Azidose) zu verschieben drohen.

Respiratorische H^+ -Ionen stammen aus dem Stoffwechselendprodukt Kohlendioxid (CO_2), das im Wasser des Organismus zwangsläufig zu Kohlensäure (H_2CO_3) hydratisiert wird und im pathophysiologischen pH-Bereich von 7–8 vollständig in H^+ und HCO_3^- dissoziiert. Diese nur vorübergehend entstehenden H^+ -Ionen werden ausschließlich respiratorisch über die Lunge eliminiert. Übersteigt die Produktion die Ausscheidung, so resultiert eine respiratorische Azidose.

Nichtrespiratorische (fixe) H^+ -Ionen stammen z.B. aus den Stoffwechselendprodukten Milchsäure (anaerober Glukoseabbau) oder Schwefelsäure (oxidativer Abbau schwefelhal-

tiger Aminosäuren), sie werden über die Niere (oder Leber) eliminiert. Übersteigt die Produktion die Elimination, so resultiert eine nichtrespiratorische Azidose.

Pufferbasen wie Proteinat (Salze bzw. Basen von Proteinen), Phosphat (HPO_4^{2-}) oder Tris (Tham) können als Protonen- (H^+ -Ionen-) Akzeptoren sowohl respiratorische als auch nicht-respiratorische H^+ -Ionen puffern. Im ersten Falle (Pufferung von H^+ aus der H_2CO_3) entsteht zwangsläufig HCO_3^- und die CO_2 -Elimination über die Lunge wird vorübergehend entlastet. Im zweiten Falle (Pufferung von z.B. Milchsäure) entsteht die korrespondierende Puffersäure, die als H_2PO_4^- oder Tris- H^+ über die Niere eliminiert wird oder aber als Proteinat- H^+ im Organismus verbleiben muß.

Die Pufferbase Bikarbonat (HCO_3^-) nimmt in diesem Zusammenhang eine Sonderstellung ein: Sie besitzt die Funktion einer potentiellen, nichtrespiratorischen, vor allem extrazellulär vorkommenden Pufferbase, d.h., sie kann aus-

schließlich nichtrespiratorische (fixe) H^+ -Ionen puffern. Die hohe extrazelluläre HCO_3^- -Konzentration ist bedingt durch den Sonderfall Erythrozyt mit seiner extrem hohen intrazellulären Proteinatkonzentration, dem Hämoglobin (Hb): Es kann zu Recht als *die* intrazelluläre Proteinatpufferbase bezeichnet werden, zumal die Baseneigenschaften sehr sinnvoll mit der Oxygenierung variieren (Christiansen-Douglas-Haldane-Effekt). Fast ausschließlich dem Hb ist es zuzuschreiben, daß die HCO_3^- -Konzentration des Plasmas bei $pH = 7,40$ und $pCO_2 = 40$ mm Hg gerade 24 mmol/l beträgt. Bei vorgegebenem pCO_2 , d.h. der Konzentration an H_2CO_3 , hängt die HCO_3^- -Konzentration nämlich nur davon ab, in welchem Ausmaße die entstehenden H^+ -Ionen gepuffert werden: Je besser die Pufferung von H^+ -Ionen (je höher der pH), desto höher die HCO_3^- -Konzentration.

Sollen H^+ -Ionen von HCO_3^- gepuffert werden, so entsteht H_2CO_3 , das sofort in CO_2 und H_2O dehydratisiert wird:



Das Gleichgewicht dieser Reaktion (Dissoziation und Hydratisierung) liegt immer auf der linken oder rechten Seite, die Konzentration der H_2CO_3 ist immer extrem klein. Kommt die nichtrespiratorische Pufferbase HCO_3^- also zum Einsatz, so entsteht immer CO_2 und H_2O , zwei Substanzen, die relativ leicht durch Lunge und Niere zu eliminieren sind. Dies macht den entscheidenden Vorteil gegenüber anderen Pufferbasen (z. B. Phosphat, Tris) aus, die nach der Pufferung aufwendig über die Niere eliminiert werden müssen. Wird die Elimination von CO_2 vom Ort der Pufferung allerdings verhindert, weil Perfusion und/oder Ventilation unterbrochen sind, so findet keine Pufferung statt. Andere wichtige Funktionen des extrazellulären HCO_3^- [1] sollen hier unberücksichtigt bleiben. Aus teleologischer Sicht könnte man die nichtrespiratorische Pufferbase HCO_3^- wie folgt charakterisieren: Obwohl eigentlich ein zu entsorgendes Stoffwechselendprodukt, wird HCO_3^- sorgsam aufbewahrt, um es nutzbringend zur extrazellulären Pufferung von möglichen nichtrespiratorischen Azidosen einsetzen zu können. Daher die Bezeichnung «potentielle», nichtrespiratorische Pufferbase. Diese Interpretation steht allerdings im Gegensatz zu einer Formulierung wie «notwendige Bikarbonatelimination» [2].

Im täglichen klinischen Alltag unterliegt die Pufferbase HCO_3^- zahlreichen Einflußnahmen, ohne daß dies im Einzelfalle bemerkt wird. Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, Argumente für einen bewußten Umgang mit der «kostbaren» physiologischen Pufferbase Bikarbonat aufzuzeigen.

Größe des extrazellulären Bikarbonat-Pools unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen

Die Größe des extrazellulären HCO_3^- -Pools soll im folgenden abgeschätzt werden, wobei ein physiologischer Säure-Basen-Status angenommen wird [$pH = 7,40$, $pCO_2 = 40$ mm Hg,

Base excess (BE) = 0 mmol/l, cHb = 15 g/dl]. Ein Patient mit einem Körpergewicht (KG) von 65 kg wird einen Extrazellulärraum (ER, interstitiell und transzellulär) von zirka 11 Litern und ein Blutvolumen von zirka 5 Litern aufweisen. Der gesamte ER wird also etwa 14 Liter betragen (einschließlich 3 Liter Plasma), d.h. zirka 20% des Körpergewichts. Im Vergleich zur HCO_3^- -Konzentration im Blutplasma von 24 mmol/l ist diejenige des ER mit zirka 25 mmol/l anzusetzen, da das Wasserpartialvolumen der Extravasallflüssigkeit (ohne Proteine) um 6,5% größer ist [3]. Der gesamte extrazelluläre HCO_3^- -Pool macht dann 350 mmol (14 Liter \times 25 mmol/l) aus (Abb. 1).

Der gesamte intrazelluläre HCO_3^- -Pool stellt sich wie folgt dar: Bei einem Intrazellulärraum von zirka 25 Litern (40% des KG) und einem intrazellulären pH von $6,92 \pm 0,04$ (Mittelwert aus 7 Literaturstellen, Messungen am Menschen) [4] kann die intrazelluläre HCO_3^- -Konzentration nur zirka 9 mmol/l betragen ($pK = 6,1$, $\alpha CO_2 = 0,03$ mmol/l mm Hg, $pCO_2 = 47$ mm Hg angenommen) und somit der gesamte intrazelluläre HCO_3^- -Pool nur 225 mmol. Dabei bleibt das in Form von Karbonat im Knochen vorliegende potentielle HCO_3^- unberücksichtigt. Damit ist der intrazelluläre HCO_3^- -Pool deutlich kleiner, wegen der relativen pH-Konstanz nur geringen Veränderungen unterworfen und daher zur Pufferung kaum geeignet.

Die pathophysiologischen Veränderungen und damit eine mögliche Nutzung des extrazellulären HCO_3^- -Pools sollen anhand klinischer Grenzen überprüft werden.

Im Rahmen einer länger andauernden nichtrespiratorischen Azidose, sei sie metabolisch, renal, intestinal oder parenteral (iatrogen) verursacht, kann ein BE von maximal -15 mmol/l toleriert werden, der Plasma-pH sinkt hierbei auf 7,15 ab (Abb. 2), wenn der pCO_2 40 mm Hg beträgt. Die zugehörige HCO_3^- -Konzentration des Plasmas beträgt dann 13,5 mmol/l und damit die des ER 14 mmol/l. Somit hätte der gesamte

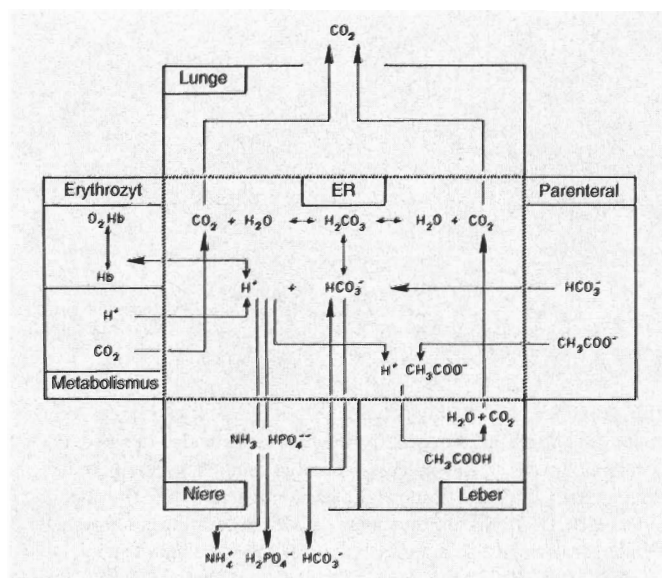


Abb. 1. Halbschematische Darstellung des extrazellulären Bikarbonat- (HCO_3^-)-Pools mit seinen physiologischen, pathophysiologischen und therapeutischen (parenteralen) Veränderungen unter Beteiligung von Lunge und Erythrozyten, Leber, Niere sowie des Metabolismus (Stoffwechsel des Organismus).

extrazelluläre HCO_3^- -Pool von 350 auf nur noch 200 mmol/l abgenommen, d. h., nur 150 mmol HCO_3^- dürften verlorengehen bzw. könnten genutzt werden. Eine respiratorische Kompensation, teilweise bis zu einem pH von 7,30 über eine Hyperventilation, würde die extrazelluläre HCO_3^- -Konzentration weiter senken (von 13,5 auf 9,5 mmol/l im Plasma), was zu einer zusätzlichen Abgabe von zirka 50 mmol HCO_3^- führen würde. Somit wären von ursprünglich 350 immerhin 200 mmol HCO_3^- verlorengegangen (Abb. 2).

Eine nichtrespiratorische Alkalose andererseits, ob intestinal oder parenteral (iatrogen) verursacht, kann in etwa bis zu einem Plasma-pH von 7,60 bei $\text{pCO}_2=40$ mm Hg toleriert werden, wobei ein BE von +15 mmol/l resultiert (Abb. 2). Die Plasma- HCO_3^- -Konzentration würde auf 38 mmol/l ansteigen, die der Extrazellularflüssigkeit auf 39 mmol/l. Das bedeutet eine Zunahme des gesamten extrazellulären HCO_3^- -Pools um 200 auf 550 mmol (39×14). Dieser Grenzwert ist deshalb gut zu begründen, da die respiratorische Kompensation über eine Hypoventilation bis zu einem pH-Wert von 7,40 (vollständige

Kompensation) durch die arterielle Hypoxie des Patienten limitiert werden muß. Gemäß Abbildung 2 müßte der pCO_2 des arteriellen Blutes infolge Hypoventilation auf 72,5 mm Hg ansteigen, mit der Folge, daß der arterielle pO_2 auf zirka 50 mm Hg abfallen [5] und die arterielle O_2 -Sättigung auf Werte unter 90% reduziert würde. Aber auch eine nur teilweise Kompensation auf einen pH von 7,45 würde den extrazellulären HCO_3^- -Pool um weitere 60 mmol erhöhen (Abb. 2). Zusammenfassend kann also festgehalten werden, daß der gesamte extrazelluläre HCO_3^- -Pool zirka 350 mmol ausmacht, wobei eine Zu- oder Abnahme um maximal 200 bis 250 mmol unter Extrembedingungen (nichtrespiratorische Störungen mit respiratorischer Teilkompensation) toleriert werden könnte.

Aufrechterhaltung des extrazellulären Bikarbonat-Pools

Eine Reihe von Mechanismen sind gemäß Abbildung 1 daran beteiligt, den extrazellulären HCO_3^- -Pool in seinem Bestand aufrechtzuerhalten. An dieser Regulation sind vor allem die Lunge unter Beteiligung der Erythrozyten, die Leber sowie die Niere beteiligt.

Lunge unter Beteiligung der Erythrozyten

Neben der Fähigkeit des Blutes zum O_2 -Transport hat es auch die Aufgabe, das von den Organen gebildete CO_2 zur Lunge zu transportieren, wo es mit der Ventilation aus dem Alveolarraum an die Außenluft abgegeben wird. Die Optimierung dieses CO_2 -Transportes erfordert vom Blut, daß kleinste Änderungen des CO_2 -Partialdruckes zu möglichst großen Änderungen der CO_2 -Konzentration im Blut führen, d. h. möglichst viel CO_2 vom Blut aufgenommen werden kann. Blut kann im pCO_2 -Bereich von 40 (arteriell) bis 47 mm Hg (gemischtvenös) und im O_2 -Sättigungsbereich von 70–100% pro 1 mm Hg pCO_2 -Änderung etwa 0,7 ml CO_2 /dl Blut zusätzlich aufnehmen, also 10mal mehr als die Extrazellularflüssigkeit [1, 6]. Somit ist Blut für den CO_2 -Transport optimal ausgestattet. Die entscheidende Ursache für diese Optimierung liegt im Hb, das als respiratorische Pufferbase in der Lage ist, H^+ -Ionen aus der Kohlensäure in großer Menge unter Bildung von HCO_3^- zu puffern. Das im Erythrozyten so entstandene HCO_3^- findet sich im Plasma mit einer Konzentration von 24 mmol/l wieder, das seinerseits im Gleichgewicht mit dem ER steht. Neben dem direkt an Hb gebundenen CO_2 (Carbamino-Hb) stellt somit das HCO_3^- eine besonders effektive Form für den CO_2 -Transport dar.

Die Einstellung eines CO_2 -Partialdruckes im Blut über die Lunge führt demnach zu einer Änderung der HCO_3^- -Konzentration im Plasma und damit im ER, wie in Abbildung 2 dargestellt. Damit ist die extrazelluläre HCO_3^- -Konzentration abhängig von der Ventilation, d. h. dem pCO_2 (mm Hg), dem BE-Wert (mmol/l), der O_2 -Sättigung des Blutes (nicht in Abb. 2 dargestellt) und der Hb-Konzentration.

Der letzte Punkt, in Abbildung 2 nur indirekt dargestellt, ist insofern wichtig, als eine Bikarbonatlösung von 24 mmol/l

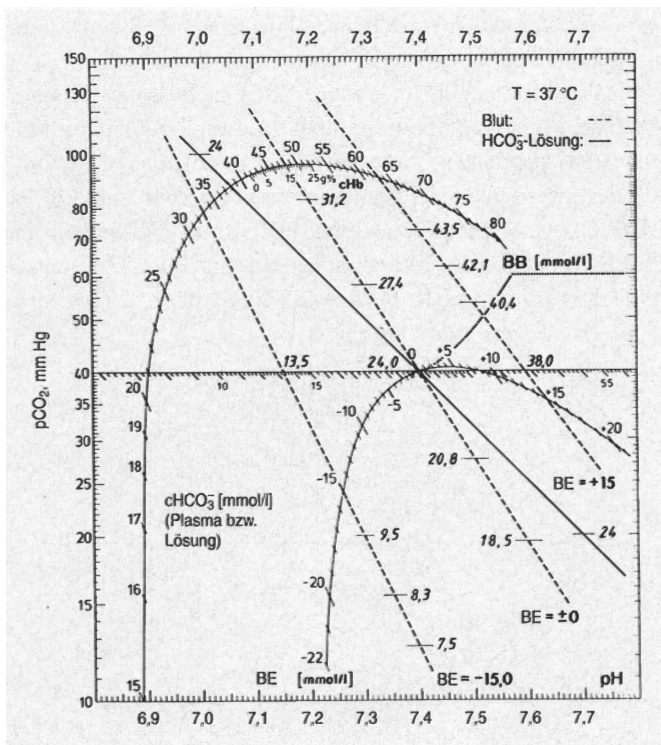


Abb. 2. Bikarbonat- (HCO_3^-)-Konzentration (mmol/l) im Plasma von Vollblut (---) als Funktion des BE (mmol/l) im Vergleich zu einer HCO_3^- -Lösung (Extrazellularflüssigkeit) (—) im sogenannten Siggard-Andersen-Nomogramm, d. h. pCO_2 (mm Hg) logarithmisch über pH. Die angegebenen HCO_3^- -Konzentrationen für gerade pH-Werte wurden gemäß Henderson-Hasselbalch mit $\text{pK} = 6,1$ und $\alpha\text{CO}_2 = 0,03$ mmol/l/mm Hg berechnet ($\log \text{HCO}_3^- = \text{pH} - 7,622 + \log \text{pCO}_2$). Während die cHCO_3^- einer Bikarbonatlösung bei Variation des pCO_2 konstant bleibt, ändert sich die cHCO_3^- im Blutplasma ganz erheblich bei Änderung des pCO_2 . Die Grenzen der kompensatorischen Hypoventilation bei nichtrespiratorischer Alkalose sind nach Literaturdaten (Jacobson in [16]) gepunktet eingezeichnet.

ohne Protein (Plasmaproteine, Hämoglobin) eine konstante HCO_3^- -Konzentration bei Variation des pCO_2 aufweist. Das bedeutet, daß die HCO_3^- -Konzentration des ER ausschließlich über die Plasma- HCO_3^- -Konzentration eingestellt werden kann.

Leber

Die Leber als wesentliches Stoffwechselorgan greift zwangsläufig in den Säure-Basen-Haushalt ein. Bei Leberinsuffizienz ist die metabolische Alkalose die häufigste Störung des Säure-Basen-Haushalts [6–8], die beim Leberkoma lebensbedrohend werden kann [9, 10].

Im Gegensatz zum bisherigen Konzept der ausschließlichen Entsorgung des Organismus über Lunge und Niere stellt eine Neukonzeption der systemischen Säure-Basen-Regulation [2, 7] die Leber mit in den Mittelpunkt der Entsorgung. Bei normaler Nahrungszufuhr werden pro Tag 50–100 mmol H^+ im Überschuß produziert, die vor allem dem Proteinstoffwechsel entstammen, während die H^+ -Bilanz des Abbaus von Kohlenhydraten und Fetten praktisch ausgeglichen ist [6, 11]. Nichtrespiratorische Bilanzstörungen, d. h. vermehrte H^+ -Produktion (Verbrauch von extrazellulärem HCO_3^-) im Sinne einer metabolischen Azidose oder verminderte H^+ -Produktion (Freisetzung von extrazellulärem HCO_3^-) im Sinne einer metabolischen Alkalose, können ihre Ursache in der Nahrungszufuhr oder im Stoffwechsel haben. Proteine in der Nahrung erhöhen die Nettoproduktion nichtflüchtiger Säuren, eine vegetarische Kost stimuliert die Bikarbonatbildung [3, 12]. Für die vorliegende Betrachtung sollen vor allem zwei Aspekte herausgestellt werden, nämlich die Harnstoffsynthese einerseits und der Metabolismus organischer Anionen andererseits. Im Gegensatz zur klassischen Vorstellung, daß Harnstoff [$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$] mit Hilfe des über mehrere Stufen ablaufenden Harnstoffzyklus letztlich aus NH_3 und CO_2 synthetisiert wird, nehmen Gerok und Häussinger [2] an, daß Harnstoff in der Leber aus NH_4^+ und HCO_3^- gebildet wird, wobei beide Substanzen in etwa stöchiometrischen Mengen aus dem Proteinabbau entstehen sollen. Daraus ergibt sich, daß bei Azidose durch Drosselung der Harnstoffsynthese HCO_3^- eingespart wird, Ammonium zunehmend über eine Glutaminbildung entgiftet wird und eine vermehrte Glutaminspaltung in der Niere zu einer Ammoniumausscheidung über die Niere führt. Somit dient Glutamin als nichttoxische Transportform für Ammonium zwischen Leber und Niere. Umgekehrt bei Alkalose mit erhöhter extrazellulärer HCO_3^- -Konzentration: die Leber wird zum glutaminverbrauchenden Organ und eliminiert extrazelluläres HCO_3^- .

Anionen organischer Säuren wie Milchsäure, Essigsäure, Äpfelsäure oder Zitronensäure, wenn sie als Laktat, Azetat, Malat oder Zitat mit der Nahrung aufgenommen werden, führen zu einer Alkalisierung des Organismus, bei vorwiegend pflanzlicher Ernährung bis zur Ausbildung einer metabolischen Alkalose [13, 14]. Die Erklärung für diese Tatsache ist darin zu suchen, daß diese Anionen oder besser Basen als

klassische Protonenakzeptoren für den Fall, daß sie in der Leber (vor allem) verstoffwechselt werden, jeweils nur als Säure in den Intrazellularraum und Zitratzyklus eintreten bzw. zur Glukoneogenese (Laktat) verwendet werden können. Diese sogenannten metabolisierbaren Anionen oder Basen entziehen somit dem ER pro 1 mol Base 1 mol H^+ (Laktat, Azetat), 2 mol H^+ (Malat) oder 3 mol H^+ (Zitrat), allerdings nur, wenn sie verstoffwechselt werden. Sie werden deshalb auch als «Bikarbonatvorstufen» [6] oder «starke Basen» [15] bezeichnet.

Am Beispiel der Milchsäure bzw. des Laktats soll der Unterschied zwischen Säure- und Basenzufuhr erläutert werden [16]. Die unter hypoxischen Bedingungen im Gewebe vermehrt entstehende Milchsäure liegt bei pH-Werten zwischen 6 und 8 vollständig dissoziiert vor, d. h. als Laktat^- und H^+ . Diese H^+ -Ionen führen zu der bekannten Azidose, Laktazidose (für Milchsäure), aber auch Laktatazidose (für Laktat?) genannt. Sind die Leber oder andere Organe funktionstüchtig, d. h. nicht auch hypoxisch gestört, so wird die Milchsäure zu CO_2 und H_2O verstoffwechselt oder zur Glukoneogenese benutzt, wodurch der gesunkene pH-Wert (Azidose) und die verminderte extrazelluläre HCO_3^- -Konzentration wieder normalisiert werden. Wird dem Organismus hingegen enteral oder parenteral Laktat zugeführt, so kommt es primär zu keiner Änderung des pH-Wertes und damit der extrazellulären HCO_3^- -Konzentration. Erst sekundär, d. h. im Laufe von Minuten bis Stunden, wenn das Laktat als Milchsäure im Stoffwechsel metabolisiert wird, werden die äquimolaren H^+ -Ionen dem ER entzogen, damit werden HCO_3^- -Ionen freigesetzt (aus H_2CO_3) und der pH-Wert steigt im Sinne einer Alkalose. Das Ausmaß der infolge Zufuhr dieser Basen entstehenden Alkalose hängt natürlich von der Geschwindigkeit und Menge der zugeführten Base sowie der Art der Base ab. Natürlich ist ein intakter Leberstoffwechsel Voraussetzung für den Metabolismus der genannten Basen (Anionen) organischer Säuren. Störungen der O_2 -Versorgung, Intoxikationen, Leberversagen, Leberparenchymschäden usw. müssen zu schweren Störungen führen, falls derartige Anionen z. B. in Infusionslösungen angeboten werden [17–20].

Bezüglich des Metabolismus der genannten Anionen sind folgende Besonderheiten zu erwähnen. Ein geringer Prozentsatz von Dialysepatienten – hier wird Azetat häufig eingesetzt – ist nicht in der Lage, Azetat zeitgerecht zu metabolisieren [21]. Bestimmte organische Säuren (Weinsäure, Benzoesäure) können nicht metabolisiert werden [22], ein Stoffwechseldefekt (Vitamin-B1-Mangel) blockiert den Metabolismus [23]. *D*-Laktat wird langsamer umgesetzt als *L*-Laktat [16], der hepatische Umsatz beträgt nur 40% von *L*-Laktat [24].

In welchem Ausmaß die Zufuhr metabolisierbarer organischer Anionen eine Veränderung des extrazellulären HCO_3^- -Pools verursachen kann, hängt vom Umsatz dieser Basen ab, da ja eine mögliche Kompensation über die HCO_3^- -Ausscheidung der Niere in Betracht zu ziehen ist.

Literaturdaten über den Umsatz metabolisierbarer Anionen zeigen, daß bezogen auf einen Menschen von 65 kg Körperge-

wicht Laktat bis 400 mmol/h, Malat bis 475 mmol/h und Azetat von 25 bis 5800 mmol/h je nach Infusionsgeschwindigkeit und Blutkonzentration umgesetzt bzw. aus dem Plasma eliminiert werden [16, 24–31]. Eine Proportionalität zwischen O₂-Verbrauch und Umsatz konnte nachgewiesen werden [26, 32]. Damit ist offensichtlich, daß die hepatische HCO₃⁻-Freisetzung je nach metabolisierbarem Anion pro Stunde bei Laktat bis zirka 400 mmol, bei Malat bis zirka 1000 mmol und bei Azetat bis zirka 5000 mmol betragen kann (Malat zweiwertig). Voraussetzung für einen oxidativen Abbau aber wäre eine entsprechende Steigerung des O₂-Verbrauches, was nicht im gleichen Ausmaß erfolgen kann (siehe Laktazidose). Generell kann die Funktion der Leber als Hauptstoffwechselorgan bezüglich der Aufrechterhaltung des extrazellulären HCO₃⁻-Pools wie folgt charakterisiert werden. Unabhängig von der Frage, ob die Leber H⁺-Ionen verbraucht (Metabolismus organischer Basen) und damit HCO₃⁻ freisetzt oder ob in der Leber HCO₃⁻ gebildet wird (neues Konzept der Harnstoffsynthese), kann die Leber nur den HCO₃⁻-Pool vergrößern. Der Erythrozyt kann bei normaler Lungenfunktion ohne Änderung des pCO₂ kein zusätzliches HCO₃⁻ bilden. Die Niere hingegen kann den HCO₃⁻-Bestand lediglich erhalten (vollständige Rückresorption von HCO₃⁻) oder normalisieren (Ausscheidung von überschüssigem HCO₃⁻ oder H⁺, d.h. HCO₃⁻-Freisetzung).

Niere

Damit die Niere ihrer Aufgabe gerecht werden kann, «dem Körper die zirkulierenden, extrazellulären Bikarbonatvorräte zu erhalten» [3], muß sie täglich eine ganz erhebliche Leistung erbringen. Bei einer Filtration des Primärharns von 125 ml/min bzw. 7,5 l/h (Inulin-Clearance) werden täglich in 24 h 180 Liter Primärharn gebildet, dessen HCO₃⁻-Konzentration der des ER mit 25 mmol/l entsprechen muß. Die sich daraus pro Tag ergebenden 4500 mmol HCO₃⁻ werden unter physiologischen Bedingungen praktisch vollständig rückresorbiert.

Der Grundmechanismus dieser erheblichen Transportleistung besteht (vor allem im proximalen Tubulus) in einer Sekretion von H⁺-Ionen, die in Verbindung mit HCO₃⁻ zusammen H₂CO₃ bilden und mit Carboanhydrase schnell in CO₂ und H₂O dehydratisiert werden. Diese Reaktion im geschlossenen System führt zu einem drastischen Anstieg des pCO₂: Pro 1 mmol H⁺ wird 1 mmol CO₂ gebildet, was einem pCO₂-Anstieg von 33 mm Hg entspricht. Dieser hohe pCO₂ wirkt als treibende Kraft für eine CO₂-Diffusion in die Tubuluszellen und weiter in das Blut. Da das CO₂-Aufnahmevermögen von Blut (ml/dl/mm Hg) etwa 10mal größer ist als das der Extrazellulärflüssigkeit bzw. des Primärharns [1, 6], wird die Diffusion von CO₂ vom Ort der Produktion mit hohem pCO₂ sehr effektiv zum Blut mit niedrigem pCO₂ unterstützt. Wird die im Bürstensaum der Tubuluszelle lokalisierte Carboanhydrase mit Azetazolamid (Diamox) gehemmt, kommt es logischerweise zu einer Ausscheidung von HCO₃⁻, da zwar H₂CO₃ gebildet wird, die Dehydratisierung in CO₂+H₂O aber nicht schnell genug erfolgt.

Für diesen Bikarbonatsparmechanismus muß die Niere somit pro Tag 4500 mmol H⁺-Ionen sezernieren, dabei bleibt aber der extrazelluläre HCO₃⁻-Pool bilanzmäßig konstant. Ausgehend von dieser ausgeglichenen Bilanz des HCO₃⁻-Pools kann

die Niere einerseits Bikarbonat ausscheiden, d.h. den Pool entleeren (renale Kompensation einer nichtrespiratorischen Alkalose) oder aber den reduzierten HCO₃⁻-Pool (nichtrespiratorische Azidose) wieder normalisieren durch Ausscheidung von H⁺-Ionen, die an NH₃ (NH₄⁺) oder HPO₄²⁻ (H₂PO₄⁻) gebunden werden (Abb. 1).

Eine Ausscheidung von HCO₃⁻ im Urin erfolgt erst dann, wenn die sogenannte Nierenschwelle für HCO₃⁻ überschritten wird. Darunter wird diejenige Plasma-HCO₃⁻-Konzentration verstanden, oberhalb derer die physiologische, vollständige HCO₃⁻-Rückresorption überschritten wird.

Nachdem Pitts und Lotspeich [33] beim Hund diese Schwelle mit 25 mmol/l nachgewiesen hatten, konnten Pitts et al. [34] am Menschen ein ähnliches Verhalten demonstrieren. Bis zu einer Plasma-HCO₃⁻-Konzentration von 24 mmol/l erfolgte eine vollständige Rückresorption (keine Ausscheidung), oberhalb einer Plasma-HCO₃⁻-Konzentration von 28 mmol/l wurden konstant 28 mmol HCO₃⁻ pro Liter Filtrat rückresorbiert und der Rest ausgeschieden. Ab 25,8 mmol/l Plasma-HCO₃⁻-Konzentration erschienen bereits signifikante Mengen von HCO₃⁻ im Urin. Leider wurden diese Befunde später, auch von Pitts selbst [3], insofern etwas mißverständlich interpretiert, als für den Menschen eine Nierenschwelle von 28 mmol/l angegeben wurde, die sich auf eine «normale» HCO₃⁻-Konzentration im Plasma von 27 mmol/l beziehen sollte [3]. Es soll daher festgehalten werden, daß es bei Hund und Mensch immer dann zu einer HCO₃⁻-Ausscheidung im Urin kommt, wenn die Plasma-HCO₃⁻-Konzentration bei einem pCO₂ von 40 mm Hg von 24 auf 25 mmol/l ansteigt.

Es wird hier von einer Nierenschwelle für HCO₃⁻ von 25 mmol/l ausgegangen, d.h., oberhalb von 25 mmol/l beginnt eine HCO₃⁻-Ausscheidung mit dem Urin. Seit den Untersuchungen von Rector et al. [35] ist bekannt, daß die Nierenschwelle eindeutig vom CO₂-Partialdruck des arteriellen Blutes bestimmt wird. Die Befunde von Rector et al. [35] sind in Abbildung 3 wiedergegeben, wobei die Schwelle bei pCO₂ 40 mm Hg im arteriellen Blut 25 mmol/l beträgt. Dieser HCO₃⁻-Nierenschwelle als Funktion des paCO₂ wurde die jeweilige HCO₃⁻-Konzentration des Blutplasmas als Funktion des paCO₂ für verschiedene BE-Werte (mmol/l) gegenübergestellt. Diese Werte können sehr leicht aus den pH-Werten des Plasmas gemäß dem Siggaard-Andersen-Nomogramm (Abb. 2) berechnet werden, wenn die Henderson-Hasselbalch-Gleichung mit pK=6,1 und αCO₂=0,03 mmol/l/mm Hg zugrunde gelegt wird. Es ist gemäß Abbildung 3 offensichtlich, daß die sogenannte Nierenschwelle für HCO₃⁻ nur geringfügig oberhalb der jeweiligen Plasma-HCO₃⁻-Konzentration liegt. Sobald die Plasma-HCO₃⁻-Konzentration infolge Zunahme des pCO₂ um mehr als 1 mmol/l ansteigt, ändert sich die Nierenschwelle entsprechend, d.h., es kommt zu keiner HCO₃⁻-Ausscheidung im Urin. Dies gilt auch für die Änderung des pH-Wertes ohne Änderung der HCO₃⁻-Konzentration. Somit wird die Nierenschwelle und damit die mögliche Ausscheidung für HCO₃⁻ nur von der pCO₂-abhängigen Plasma-HCO₃⁻-Konzentration bestimmt, wie eindeutig nachgewiesen wurde [36].

Wenn bei einem positiven BE einer z. B. metabolischen Alkalose die HCO₃⁻-Konzentration die Nierenschwelle übersteigt (Abb. 3), kommt es längerfristig zu einer (sinnvollen) Senkung

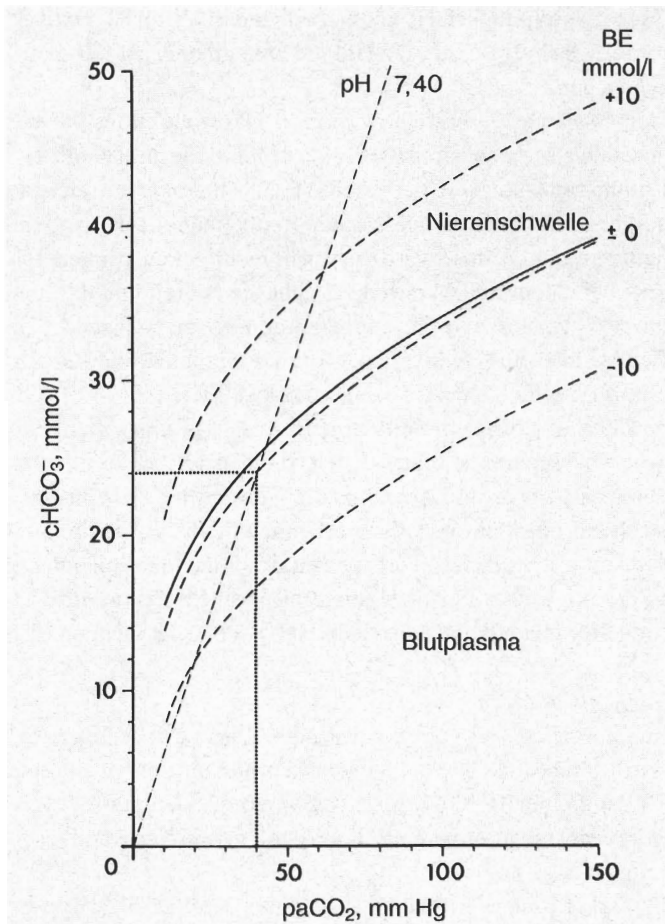


Abb. 3. Vergleich der Nierenschwelle (—) für Bikarbonat, d. h. ab welcher Plasma- HCO_3^- -Konzentration (cHCO_3^- , mmol/l) Bikarbonat über die Niere ausgeschieden wird, als Funktion des arteriellen CO_2 -Partialdruckes (paCO_2 , mm Hg) mit der HCO_3^- -Konzentration des Blutplasmas (---) bei unterschiedlichen BE-Werten (mmol/l). Es ist deutlich zu sehen, daß die Nierenschwelle (korrigierte Literaturdaten) immer geringfügig oberhalb der normalen cHCO_3^- des Plasmas liegt, so daß eine Anpassung an den paCO_2 sehr gut erfolgt. Die mit $\text{pH} = 7,40$ gekennzeichnete Gerade zeigt an, bei welcher paCO_2 - cHCO_3^- -Wertekombination ein normaler Plasma-pH-Wert von 7,40 gegeben ist, da diese Linie bei vollständiger renaler Kompensation einer nichtrespiratorischen Störung des Säure-Basen-Status durch die Niere anzustreben wäre.

der Plasma- HCO_3^- -Konzentration im Sinne einer Normalisierung des zuvor erhöhten pH-Wertes, auch wenn kurzfristig der pCO_2 teilkompensatorisch angestiegen war. Bleibt die Frage nach der maximalen HCO_3^- -Ausscheidung.

Die größte HCO_3^- -Konzentration des Urins wird bestimmt vom pH-Wert und vom pCO_2 . Der höchste pH-Wert des Urins kann mit 8,0 angegeben werden [33, 34, 37, 38], auch wenn Werte bis 8,09 [39] gefunden wurden. Der Maximalwert der Literatur (ohne nähere Angaben [40]) von 8,2 kann deshalb nicht erreicht werden, weil hier bei einer HCO_3^- -Konzentration von 250 mmol/l bereits 0,6% desselben in Form von Karbonat vorliegen müßten, also immerhin 1,5 mmol/l, die in Form von unlöslichem CaCO_3 ausfallen müßten ($\text{pK } \text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$ nach [15] = 10,2). Der höchste pCO_2 , der für den pH von 8,0 angenommen wird, soll 100 mm Hg betragen, auch wenn unter Extrembedingungen berechnete Werte von 136 [34] bis 166 mm Hg [39] mitgeteilt wurden.

Gemäß Henderson-Hasselbalch ergibt sich damit für den Urin bei $\text{pH} = 8,0$ und $\text{pCO}_2 = 100$ mm Hg eine maximale Konzentration für HCO_3^- von 250 mmol/l. Zum Vergleich: Die höchsten gemessenen Werte betragen zwischen 164 und 220 mmol/l [33, 34, 37, 39]. Bezogen auf eine Urinausscheidung von 1,5–1,8 l/Tag würde sich daraus eine maximale HCO_3^- -Ausscheidung von 375–450 mmol/Tag bzw. 15–20 mmol/h ergeben. Kann die maximale HCO_3^- -Ausscheidung durch Steigerung der Diurese nochmals erhöht werden? Ursprünglich wurde nachgewiesen [33], daß die Nierenschwelle unabhängig von der Diurese bzw. von der glomerulären Filtratmenge ist. Tatsache ist aber auch, daß bei entsprechend hoher HCO_3^- -Konzentration im Primärharn (Ultrafiltrat) nach HCO_3^- -Rückresorption bis zur Schwelle eine Diurese deshalb einsetzen muß, da sonst die maximale HCO_3^- -Konzentration von 250 mmol/l überschritten würde. Unter der Bedingung der Polyurie nach Bikarbonatinfusion von bis zu 780 ml/h bzw. 280 mmol/h konnte bei einer Versuchsperson gezeigt werden, daß pro Stunde maximal 85 mmol/l HCO_3^- ausgeschieden werden können [34].

Auch wenn die folgenden Punkte nicht weiter betrachtet werden, muß doch erwähnt werden, daß die HCO_3^- -Resorption deutlich vom effektiven arteriellen Blutvolumen abhängt, pro 1 mol HCO_3^- 1 mol Na^+ oder K^+ ausgeschieden werden muß und die Plasma-Chlorid- und -Kaliumkonzentration die HCO_3^- -Ausscheidung beeinflussen [3, 16].

Eine zusätzliche, nennenswerte Basenausscheidung neben HCO_3^- , zum Beispiel als Phosphat, kann nicht erfolgen. Bei einem Blut-pH von 7,40 und einem pK für Phosphat von 6,75 (Ionenstärke des Plasmas, 37°C) und einer extremen Phosphatkonzentration von 100 mmol/l (2,5mal mehr als die [41] angegebene obere Grenze für Urin von 30–40 mmol/l) macht die Base HPO_4^{2-} 81,7 mmol/l aus, bei einem Urin-pH von 8,0 wären dies 94,7 mmol/l, also nur eine Zunahme von 13 mmol/l. Eine Reduzierung des extrazellulären HCO_3^- -Pools kann die Niere dadurch ausgleichen, daß sie H^+ -Ionen ausscheidet und dadurch HCO_3^- freisetzt. Der minimale Urin-pH kann mit 4,5 angenommen werden. H^+ -Ionen können in Form von NH_4^+ oder H_2PO_4^- ausgeschieden werden.

Bei einem pK für Ammonium (Ionenstärke 150 mmol/l, 37°C) von 9,05 und einer NH_3 -Löslichkeit von 28 mmol/l mm Hg [15] legt letztlich der pNH_3 des Urins die Konzentration an NH_4^+ bei $\text{pH} = 4,5$ fest. Zur Abschätzung der maximal möglichen NH_4^+ -Konzentration im Urin wird hier ein pNH_3 von $0,2 \times 10^{-3}$ mm Hg angenommen, ein Wert, der 6- bis 7mal höher ist als der des Blutes ($0,03 \times 10^{-3}$ mm Hg [15]) und 2- bis 4mal größer als der Normalwert für Urin ($0,05 - 0,1 \times 10^{-3}$ mm Hg [8, 15]). Damit kann die maximale NH_4^+ -Konzentration im Urin mit 200 mmol/l angenommen werden. Über Phosphat können zusätzlich nochmals 100 mmol/l H^+ -Ionen eliminiert werden, wenn folgende Annahmen gemacht werden: Gesamtphosphat maximal 100 mmol/l, $\text{pK} = 6,75$ und $\text{pH} = 4,5$, d. h., das gesamte ausgeschiedene Phosphat liegt in der Säureform (H_2PO_4^-) vor, da der pH mehr als zwei Zehnerpotenzen unterhalb des pK-Wertes liegt.

Somit würde die maximale H^+ -Elimination 300 mmol/l betragen, bei 1,5 l/Tag Ausscheidung etwa 450 mmol/Tag bzw. 20 mmol/h aufgerundet [42]. Dieser Maximalwert von 450 mmol/Tag wird tatsächlich in der Literatur auch beschrieben, z. B. für den Diabetes mellitus bis maximal 750 mmol/Tag

(Phosphat bis 250 und NH_4^+ bis 500 mmol/Tag [3]) oder für kurze Zeiträume für NH_4^+ allein bis 235 mmol/Tag bei Ausscheidung von 1,3 l/Tag [43] oder bis 260 mmol/Tag bei Ausscheidung von 20,6 l/Tag (?) [38]. Die letzte Aussage belegt zugleich den Befund, daß die NH_4^+ -Ausscheidung im sauren Bereich nicht durch Steigerung der Diurese zu erhöhen ist [38, 43].

Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools

Die bisherigen Ausführungen, schematisch zusammengefaßt in Abbildung 4, sollen als Grundlage für eine klinische Betrachtung des extrazellulären HCO_3^- -Pools dienen. Das Schema beschreibt die maximalen Änderungen des HCO_3^- -Pools und die möglichen Einflußnahmen von seiten der beiden Regelorgane Leber und Niere. Nicht dargestellt wurde das Regelorgan Lunge, obwohl es für kurzfristige, schnelle Kompensationen des pH eingesetzt die primären Änderungen des HCO_3^- -Pools noch verstärkt (Abb. 2, 3).

Eine nichtrespiratorische Azidose mit Abnahme der HCO_3^- -Konzentration kann durch Hyperventilation kompensiert werden, das bedeutet aber eine zusätzliche Abnahme der HCO_3^- -Konzentration; eine nichtrespiratorische Alkalose kann im gleichen Sinne durch Hypoventilation kompensiert werden, aber nur mit einer zusätzlichen Zunahme der HCO_3^- -Konzentration. Grundsätzlich besteht die Tendenz, daß der HCO_3^- -Pool infolge H^+ -Anfall im Metabolismus laufend vermindert wird. Je nach Ernährungssituation – die Angaben über die Zusammensetzung der Nahrung bezüglich Säuren und Basen schwanken erheblich [44] – muß mit einer täglichen H^+ -Produktion von 50–100 mmol gerechnet werden, die über die Niere eliminiert werden (Normalwerte z. B. bei [6, 8]). Der daraus erhaltene Mittelwert von 75 mmol/Tag wurde in Abbildung 4 mit 3 mmol/h eingesetzt. Dieser Wert ist deshalb realistisch, weil bei Ausfall der Nierenfunktion (Urämie, Dia-

lysepatienten) täglich HCO_3^- -Gaben von im Mittel 80 mmol erforderlich sind [16], um die laufend zunehmende Azidose auszugleichen.

Gemessen an dieser relativ kleinen H^+ -Produktionsrate des normalen Metabolismus ist die korrigierende maximale H^+ -Eliminationsfähigkeit der Niere mit 20 mmol/h ausreichend ausgebildet. Unter pathologischen Bedingungen, z. B. hypoxiebedingte Laktazidose, wird dies nicht mehr gelten können. Bereits bei einem pH-Wert von 7,2 geht die Nierendurchblutung um 50% zurück und die Diurese kommt zum Stillstand [45]. Bei Azidose plus Hypovolämie tritt diese renale Minderdurchblutung deutlich eher auf als bei Azidose allein [46].

Auf der alkalotischen Seite hingegen besteht eine offensichtliche Diskrepanz zwischen der maximalen HCO_3^- -Freisetzung durch die Leber und der über die Niere. Unter ungünstigen Bedingungen kann hepatisch erheblich mehr HCO_3^- pro Zeit gebildet als renal eliminiert werden. Im folgenden soll anhand einiger klinischer Beispiele aufgezeigt werden, wann mit welchen Störungen dieses normalen HCO_3^- -Pools zu rechnen ist.

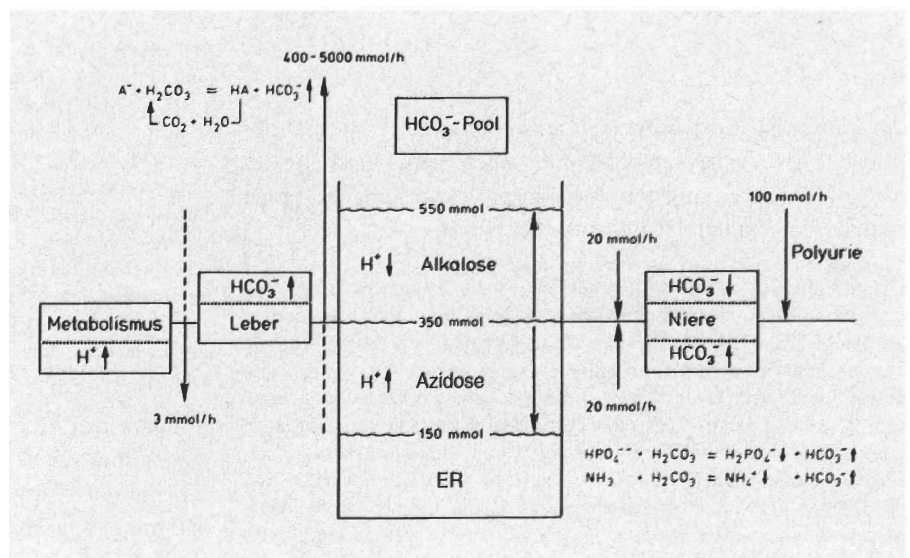
Infusionslösungen

Im Vergleich zur physiologischen Zusammensetzung der Extrazellularflüssigkeit oder des Plasmas mit einem pH von 7,40 und einer HCO_3^- -Konzentration von 24–25 mmol/l weist jede Infusionslösung eine unphysiologische Zusammensetzung auf.

1. Die Lösung enthält (Ausnahme: Gelifundol, Biotest, Dreieich, BRD) kein HCO_3^- , natürlich auch dann nicht, wenn zwar NaHCO_3 zugesetzt wird, der saure pH der Infusionslösung aber das HCO_3^- in CO_2 überführt (z. B. Hepasteril A, Fresenius, Oberursel, BRD; Tab. 1); mögliche Folge ist eine Dilutionsazidose.

2. Die Lösung enthält mehr oder weniger große Mengen an H^+ -Ionen, die die HCO_3^- -Konzentration in vivo vermindern; mögliche Folge ist eine Infusionsazidose.

Abb. 4. Klinik des extrazellulären HCO_3^- -Pools (350 mmol) mit seinen maximal möglichen Veränderungen bei nichtrespiratorischer Azidose (150 mmol) oder Alkalose (550 mmol) im Vergleich mit den pro Zeit (h) möglichen maximalen Veränderungen durch den Metabolismus des Gesamtorganismus, die Leber und die Niere. Während die Niere in Relation zum normalen Metabolismus des Organismus maximal etwa die 6fache Menge an H^+ pro Zeit eliminieren kann, übertrifft die Leber bei der HCO_3^- -Freisetzung die Niere bezüglich ihrer maximalen HCO_3^- -Ausscheidung ganz erheblich auch unter extremen Bedingungen (z. B. Polyurie).



Tab. 1. Typische Beispiele für die Zusammensetzung von Infusionslösungen betreffend die Konzentrationen von metabolisierbaren (Azetat, Malat, Laktat) und anderen (Bikarbonat und Phosphat) Anionen (Angaben in mmol/l) sowie deren gemessene pH-Werte, Titrationsazidität TA ($p\text{CO}_2 = 0 \text{ mm Hg}$), BE ($p\text{CO}_2 = 40 \text{ mm Hg}$) und potentieller BE bei 37°C (Angaben in mmol/l)

Hersteller	Lösung	A/M/L	Met. W. (A/M/L)	Phosphat HCO_3^-	TA berechnet	pH	TA gemessen	BE	Potentieller BE
Clintec Salvia	Elomel OP-G 6%	A^- 20	M^- 15	49,0	H_2PO_4^- 10	5,11	-17	-41	+ 8
		A 15,5	M 10,4		HPO_4 0,2				
		HA 4,5	HM 4,1		H_2PO_4 9,8				
Braun-Melsungen	Ringer- Lactat	L^- 27,0		27,0		6,46	- 1	-25	+ 2
		L 27,0							
Fresenius	Hepa- steril A	M^{--} 96,45		219,2	NaHCO_3 27	5,15	-31	-55	+ 164 ^a
		M 80,9			HCO_3^- ~ 0				
		HM 28,7							
Fresenius	Aminosteril plus	A^- 45	M^- 69,2	183,6		5,74	-45	-69	+ 115 ^a
		A 42,2	M 63,4						
		HA 2,8	HM 5,8						
Pfrimmer- Kabi	Tutofusin K 80	A^- 30	M^- 18,5	67,2	PO_4^{3-} 10	~ 4,8	~26	-48	+ 19
		A 20,1	M 11,2		HPO_4 0,1				
		HA 9,9	HM 7,4		H_2PO_4 9,9				

Den Herstellerangaben (jeweils erste Zeile) sind diejenigen Konzentrationen gegenübergestellt (jeweils zweite und dritte Zeile), die sich aus der Einwaage (Hersteller), dem pH-Wert und den relevanten pK-Werten (Ionenstärke = 160 mmol/l, 37°C) errechnen lassen (Azetat 4,57; Bikarbonat 6,10; Laktat 3,68; Malat 4,70; Phosphat 6,75). A = Azetat; M = Malat; L = Laktat; HA = Essigsäure; HM = Hydrogenmalat. Die metabolische Wirkung (Met. W.), d. h. die Summe der metabolisierbaren Anionen (A/M/L), gibt an, wieviel H^+ (Malat zweiwertig) im Stoffwechsel verbraucht werden. Die aus der Zusammensetzung berechnete TA (H_2PO_4^- nur zu 82%) entspricht bei reinen Elektrolytlösungen der gemessenen TA.

^aDer potentielle BE berücksichtigt nicht die Verstoffwechslung der Aminosäuren dieser Lösung.

3. Die Lösung enthält nennenswerte Mengen an metabolisierbaren Anionen, die im Stoffwechsel der Leber als zugehörige Säure umgesetzt HCO_3^- freisetzen; mögliche Folge ist eine Infusionsalkalose.

Diese Aussagen gelten gleichermaßen für Volumensatzflüssigkeiten, Elektrolytlösungen, Lösungen zur parenteralen Ernährung und Osmotherapie.

Dilutionsazidose

Die Verdünnungs- oder Dilutionsazidose, erstmals in vivo qualitativ von Shires und Holman [47] beschrieben, benennt die Tatsache, daß eine Verdünnung von Blut mit einer HCO_3^- -freien Infusionslösung zu einer Azidose dieses Blutes führen muß, da die HCO_3^- -Konzentration des Blutes bzw. des Plasmas entsprechend vermindert wird. Zur Verdeutlichung: Es macht keinen Unterschied, ob die HCO_3^- -Konzentration bei konstantem $p\text{CO}_2$ durch Verdünnung, Zugabe von H^+ oder Auswaschen von HCO_3^- gesenkt wird.

Shires und Holman [47] konnten im Hundeversuch zeigen, daß eine Infusion von 1500 ml einer 0,9% NaCl-Lösung in 5 min zu einer Abnahme des arteriellen pH auf 7,20 führte, während dies beim gleichen Volumen einer Lösung von 30 mmol/l NaHCO_3 nicht der Fall war. Wegen der kurzen Infusionszeit von nur 5 min bedeutet dies natürlich eine massive Verdünnung des Blutes bzw. Verdopplung des Blut- bzw. Plasmavolumens, was die Abnahme der Plasma- HCO_3^- -Konzentration von 24 auf zirka 15 mmol/l (pH = 7,20) plausibel erscheinen läßt. Asano et al. [48] haben diese Hundeversuche später quantifiziert, indem sie über 25 min 3,5 ml/kg

KG/min einer 0,9% NaCl-, 5% Glucose- oder 5% Mannitollösung infundierten. Auch hier konnte der deutliche pH-Abfall bis auf Werte zwischen 7,15 und 7,25 im Sinne einer nichtrespiratorischen Azidose belegt werden. Zugleich wurde bewiesen, daß die Azidose (wie zwischenzeitlich bezweifelt) auch ohne Chloridzufuhr auftritt. Übertragen auf den Menschen würde dies allerdings bedeuten, daß ein Patient mit 65 kg KG in 25 min immerhin 5,7 Liter einer HCO_3^- -freien Infusionslösung erhalten müßte. Bei einem ER von 14 Litern würde dann bei einer Verdünnung mit 5,7 Liter die HCO_3^- -Konzentration des Plasmas auf 17,8 mmol/l abnehmen, was bei $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mm Hg}$ einem pH von allerdings nur noch 7,27 entsprechen würde (eine sehr ähnliche Kalkulation (Battle, S. 341 in [16]) mit anderem Ergebnis kann nicht nachvollzogen werden).

Dilutionsazidosen dieses Ausmaßes dürften im klinischen Alltag nur selten auftreten.

Der Nachweis der Dilutionsazidose in vitro [49], basierend auf einer Dissertation [50], deren Methodik bereits besprochen wurde [51], schlug fehl: Selbst eine 25fache Verdünnung des Blutes mit einem Plasmaexpander sollte den Säure-Basen-Status nicht verändern. Unter physiologischen Bedingungen hingegen, d. h. Verdünnung von Frischblut bei 37°C , O_2 -Sättigung 96% und konstantem $p\text{CO}_2$ von 40 mm Hg, wurde die Dilutionsazidose in vitro belegt [52] und quantifiziert [51]. Wird Blut z. B. etwa 1:2 mit einem Plasmaexpander verdünnt, ergibt sich ein pH von 7,12 mit einer Plasma- HCO_3^- -Konzentration von nur noch 12,5 mmol/l (Abb. 4 bei [51]), während eine Verdünnung mit einer HCO_3^- -Lösung von 24 mmol/l keine pH-Änderung zur Folge hat.

Die gleiche Verdünnung in vitro bei bereits bestehender Azidose und/oder Anämie führt sehr viel eher zu einer Dilutionsazidose (Abb. 5 bei [51]). Dieser Hinweis ist deshalb notwendig, da behauptet wurde [49], eine im Schock vorhandene metabolische Störung würde durch Dilution nicht verstärkt.

Infusionsazidose

Die Frage, ob Infusionslösungen, insbesondere Plasmaexpander, im Patienten eine Azidose verursachen können, wurde insofern scheinbar geklärt, als der Begriff der sogenannten Titrationsazidität (TA) für Infusionslösungen eingeführt wurde [49, 53, 54]. Nicht der pH-Wert einer Lösung, sondern deren TA bestimmt die fragliche Azidosebildung. Unter TA versteht man diejenige Menge an OH⁻-Ionen (mmol/l), die notwendig ist, den pH-Wert der Lösung auf 7,40 zu titrieren, und zwar bei 37 °C [53] und pCO₂=0 mm Hg. Tatsächlich beträgt die TA für viele Lösungen, insbesondere Plasmaexpander, weniger als 1 mmol/l. Seitdem gilt, daß nicht der pH oder die TA, sondern der «Bioeffekt» [55] entscheidend für die mögliche ansäuernde Wirkung einer Infusionslösung ist.

Infusionsalkalose

Mit einer Infusionsalkalose muß immer dann gerechnet werden, wenn eine Infusionslösung metabolisierbare Anionen (Azetat, Laktat, Malat) in solchen Konzentrationen enthält, die die mögliche ansäuernde Wirkung durch fehlendes Bikarbonat und/oder freie H⁺-Ionen übertrifft. Die entstehende nichtrespiratorische Alkalose, hier eine metabolische Alkalose, wird als Stoffwechselentgleisung meist entweder bagatellisiert oder als seltene Kuriosität angesehen [56]. Sie tritt bevorzugt postoperativ oder während der Intensivtherapie auf und kann durchaus als iatrogen bezeichnet werden [57–59]. Ein Zusammenhang zwischen Infusionsalkalose einerseits und

metabolisierbaren Anionen in Infusionslösungen andererseits kann unter Umständen darauf zurückgeführt werden, daß 1. die Konzentrationen von Basen (Salzen) und Säuren nicht eindeutig deklariert sind, 2. die Wirkungen der Anionen nicht klar zu sein scheinen und 3. die Verstoffwechslung im (vor allem) Lebermetabolismus nicht immer vorhersehbar ist, da eine Hypothermie, Anästhesie, Parenchymschädigung oder Azidose den Umsatz beeinflussen kann. Zur Charakterisierung ihrer Wirkungen in Infusionslösungen wurden theoretische Lösungen in Tabelle 2 und praktische klinische Beispiele in Tabelle 1 zusammengestellt.

Salzsäure, Essigsäure oder Milchsäure wirken nach Infusion azidotisch gemäß ihrer molaren H⁺-Konzentration, wie sich an der TA in Tabelle 2 ablesen läßt. Bei Äpfelsäure (Zitronensäure) ist dieser Effekt natürlich stärker ausgeprägt (zwei- bzw. dreiwertig). Die metabolische Wirkung der genannten Säuren kann die azidotische Wirkung aufheben (vergleiche Werte für den potentiellen BE in Tabelle 2). Dies gilt nicht für HCl, deren Anion nicht metabolisierbar ist. Organische Säuren werden demnach neutral metabolisiert, nachdem primär eine Säuerung durch H⁺-Zufuhr erfolgte. Die zugehörigen Basen (Salze, Anionen) Azetat, Laktat und Malat (nicht aber Chlorid) führen zu keiner primären Säuerung, sondern vielmehr zu einer sekundären Alkalisierung gemäß ihrer molaren Konzentration (Tab. 2). Liegen hingegen Mischungen von Säuren und ihren Basen vor, so ändert sich die primäre, azidotische Säuerung, nicht aber die sekundäre, metabolische, alkalisierende Wirkung. Somit wird das Ausmaß der primären, azidotischen und der sekundären, alkalisierenden Wirkung von der Konzentration und dem pK der Substanzen einerseits und dem pH der Infusionslösung andererseits bestimmt. Dies zeigt sich eindrucksvoll an den praktischen Beispielen der Tabelle 1.

Tab. 2. Beeinflussung des Säure-Basen-Status des Menschen (Angaben bezogen auf 37 °C) durch theoretische Infusionslösungen, wenn diese Salzsäure (HCl), Essigsäure (HA), Milchsäure (HL), Äpfelsäure (H₂M) oder Zitronensäure (H₃C) oder deren Salze enthalten

Konzentration mmol/l	Substanz	pH	TA	BE	Met. W.	Potentieller BE
100	NaCl	≈ 7,0	0	- 24	0	- 24
100	HCl	1,0	- 100	- 124	0	- 124
100	NaA	≈ 6,6	0	- 24	+ 100	+ 76
50 + 50	NaA + HA	4,6	- 50	- 74	+ 100	+ 26
100	HA	≈ 2,6	- 100	- 124	+ 100	- 24
100	NaL	≈ 5,7	0	- 24	+ 100	+ 76
100	HL	≈ 1,7	- 100	- 124	+ 100	- 24
100	Na ₂ M	> 6,7	0	- 24	+ 200	+ 176
100	H ₂ M	< 1,2	- 200	- 224	+ 200	- 24
50 + 50	Na ₂ M + NaHM	4,7	- 50	- 74	+ 200	+ 126
100	Na ₃ C	≈ 7,3	0	- 24	+ 300	+ 276

Die Titrationsazidität TA (mmol/l; pCO₂=0 mm Hg) wird mit dem BE (mmol/l; pCO₂=40 mm Hg), der metabolischen Wirkung der Anionen (Met. W.; mmol/l) und dem potentiellen BE (mmol/l), d. h. Summation aller Einzeleffekte nach Infusion und nach Metabolisierung, verglichen. A= Azetat; L= Laktat; M= Malat; C= Ziträt.

Gegenübergestellt wurden die eigenen bei 37 °C und $p\text{CO}_2 = 0$ mm Hg gemessenen Werte des pH und der TA und die berechneten Werte für die azidotische und die metabolische Wirkung der Anionen verglichen mit den Herstellerangaben. Die azidotische Wirkung, d. h. die berechnete oder gemessene TA, liegt für die aufgeführten Beispiele zwischen 0 und 45 mmol/l, die berechnete metabolische, alkalisierende Wirkung zwischen 27 und 219 mmol/l.

Im Falle von Laktat sind die Verhältnisse leicht zu beschreiben. In einer Ringer-Laktat-Lösung mit einem pH von etwa 6,5 muß natürlich Laktat als Base (Anion) vorliegen, da der pK der Milchsäure weit darunter liegt. Die TA ist also praktisch 0 mmol/l. Wird Laktat aber später verstoffwechselt, muß es 27 mmol/l H^+ verbrauchen und damit 27 mmol/l HCO_3^- freisetzen. Beim Azetat liegen die Verhältnisse insofern anders, als hier nur dann die gleiche Bilanz vorliegt, wenn der pH-Wert der Lösung zwei pH-Einheiten oberhalb des pK -Wertes (4,6), also oberhalb von 6,6 liegt. Dies ist allerdings bei den in Tabelle 1 aufgeführten Fällen nicht immer der Fall. Im Elomel OP-G 6% (Clintec Salvia, Mannheim, BRD) liegen nicht 20 mmol/l Azetat vor, sondern nur 15,6 mmol/l, während 4,4 mmol/l in Form von Essigsäure existieren; ebenso liegen im Tutofusin K 80 (Kabi Pharmacia, Erlangen, BRD) von 30 mmol/l Azetat immerhin 9,9 mmol/l als Essigsäure vor. Das letzte Beispiel zeigt, daß die ansäuernde, primäre Wirkung 25 mmol/l beträgt, was durch eine sekundäre, metabolisierende Wirkung von 67 mmol/l mehr als kompensiert werden kann.

Entscheidend für eine Vorhersage eines möglichen ansäuernenden oder alkalisierenden Effektes einer Infusionslösung ist somit nicht die aus der Einwaage zu berechnende Basen-(Anionen-)Konzentration, sondern die beim aktuellen pH-Wert der fertigen Lösung effektiv vorliegenden Konzentrationen von Säuren und Basen.

Im Falle des Malats (Salz der Äpfelsäure) wird diese Problematik besonders deutlich. Je nach pH der fertigen Lösung kann die azidotische Wirkung von 100 mmol/l Malat theoretisch zwischen 0 und 200 mmol/l liegen, während die metabolisierende Wirkung immer +200 mmol/l beträgt und somit der bilanzmäßige Summeneffekt zwischen 0 und +200 mmol/l ausmacht (Tab. 2). Nur der pH-Wert der fertigen Lösung entscheidet bei gleicher Einwaage von Malat über diesen späteren Summeneffekt.

So wird über eine iatrogene Alkalose durch Äpfelsäure-Arginin-Infusionslösungen [57], z. B. 500 ml Hepasteril A in 4 h, berichtet, wofür die Äpfelsäure verantwortlich gemacht wurde. Da die Autoren für die genannte Infusionslösung einen pH von 5,44 gemessen haben, dürfte es sich um die alkalisierende Wirkung von Malat und Hydrogenmalat gehandelt haben (Tab. 2). Andere Autoren [60] konnten im Tierversuch zeigen, daß die alkalisierende Wirkung von Azetat (als Kaliumazetat) für Malat praktisch nicht gefunden wurde. Sie infundierten eine Lösung von Monokaliummalat mit einem pH von 4,20, also eindeutig eine Mischung aus vorwiegend Hydrogenmalat (Tab. 2), deren Summeneffekt nur sehr mäßig ausgeprägt ist. Wurde eine alkalische Trislösung (Tham) zur möglichen Therapie der metabolischen Azidose mit Äpfelsäure auf pH 7,4 titriert [29], so konnte damit ein Azidoseausgleich akut nicht erreicht werden.

allerdings machte sich später der alkalisierende Effekt von Malat deutlich bemerkbar. In diesem Falle wurde reines Malat (Tab. 2) infundiert, zugleich Tris als Säure (zu 72%, $pK = 7,8$), das natürlich nicht zur Azidose-therapie geeignet sein kann.

Leider geht aus der Arbeit von Brückner [32] über den Vergleich von Laktat, Azetat und Malat zur Therapie der metabolischen Azidose nicht hervor, in welcher Form das Malat von ihm eingesetzt wurde (als Malat und/oder Hydrogenmalat?). Daher ist die dort beschriebene, geringe Wirkung im Vergleich zu Laktat und Azetat so nicht nachzuvollziehen. Wenn Meyer [61] für Ringer-Malat im Vergleich zu Ringer-Laktat eine deutlich bessere «Pufferkapazität» beschreibt, dann ist dies (gleiche Konzentrationen von 27 mmol/l und pH von 6–7 angenommen) auf die stärker alkalisierende Wirkung des Malats zurückzuführen.

Deklaration von Infusionslösungen

Offensichtlich bereitet die Beschreibung der möglichen Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts durch Infusionslösungen Schwierigkeiten: Begriffe wie Titrationsazidität, metabolische Wirkung, Bioeffekt oder Summeneffekt tragen nicht wesentlich zur Klärung bei. Dies gilt gleichermaßen für den Hersteller wie für den anwendenden Arzt.

Die Deklaration der Einwaage ist dann als überholt zu bezeichnen, wenn die fertige Lösung offensichtlich anders zusammengesetzt ist. In Tabelle 1 wurden entsprechende Beispiele aufgenommen: Elomel (Clintec Salvia): Anstelle von 20 mmol/l Azetat liegen nur 15,6 vor; Hepasteril (Fresenius): HCO_3^- eingewogen ist bei pH 5,1 nicht mehr vorhanden (als CO_2 entwichen); Aminosteril vs. Hepasteril (Fresenius): Malat^- bzw. Malat^{2-} werden deklariert, gemeint ist in beiden Fällen eine Mischung aus Malat und Hydrogenmalat; Tutofusin (Kabi Pharmacia): Bei pH von zirka 4,8 kann kein deklariertes PO_4^{3-} vorliegen.

Um die Deklaration von Infusionslösungen bezüglich ihrer möglichen Beeinflussung des Säure-Basen-Status bzw. extrazellulären Bikarbonat-Pools zu verbessern und dem Arzt eine möglichst einfache Beurteilung dieser Infusionslösungen zu erlauben, wird an dieser Stelle folgender Vorschlag unterbreitet: Jede Infusionslösung sollte eine Angabe über den BE-Wert (mmol/l) und den potentiellen BE (mmol/l) enthalten, da der Arzt den Begriff des BE aus der Diagnostik des Säure-Basen-Status kennt.

Der BE einer Infusionslösung wäre danach zu definieren als diejenige Menge an OH^- -Ionen (z. B. in Form von NaOH), die bei 37 °C und $p\text{CO}_2$ von 40 mm Hg nötig ist, den pH dieser Lösung auf 7,40 zu bringen (zu titrieren).

Dieser Wert kann experimentell bestimmt werden oder sehr einfach aus der berechneten oder gemessenen TA (bei $p\text{CO}_2 = 0$ mm Hg und 37 °C) dadurch ermittelt werden, daß die fehlenden 24 mmol/l HCO_3^- zur TA mit negativem Vorzeichen addiert werden (Tab. 1, 2). Wenn z. B. in Tabelle 1 für Tutofusion K 80 mit dem gemessenen pH-Wert von 4,88 die TA mit 25,4 mmol/l berechnet wird, so stimmt dies sehr gut mit der ge-

messenen TA von -24 mmol/l überein. Letztere ist mit der Herstellerangabe von zirka 26 mmol/l fast identisch. Bei einer TA von -24 mmol/l ergibt sich dann der BE mit -48 mmol/l für diese Lösung. Eine Infusion von 1 Liter dieser Lösung vermindert den extrazellulären Bikarbonat-Pool um 48 mmol.

Die Tabelle 1 zeigt, daß die berechnete Summe der Säuren gut mit der gemessenen TA übereinstimmt, allerdings dann nicht mehr, wenn Aminosäuren vorliegen. Hier ist es vorerst einfacher, die TA wie beschrieben zu messen.

Der potentielle BE (mmol/l) einer Infusionslösung wäre danach zu definieren als diejenige Menge an HCO_3^- , die nach Infusion und Verstoffwechslung (daher potentiell) im Organismus freigesetzt werden kann oder freigesetzt wird. Dieser Wert ergibt sich aus der Addition von BE (mit negativem Vorzeichen) in mmol/l und der metabolischen Wirkung (Summe der metabolisierbaren Anionen unter Berücksichtigung der Wertigkeit), wie in den Tabellen 1 und 2 zu sehen.

In Tabelle 1 ist die klinische Konsequenz für diesen potentiellen BE zu ersehen. Die Ringer-Laktat-Lösung ist bilanzmäßig ausgeglichen (potentieller BE $+2$ mmol/l), allerdings nur dann, wenn Laktat im Metabolismus umgesetzt wird. Hepasteril A zeigt einen sehr deutlichen positiven potentiellen BE von $+164$ mmol/l nach Verstoffwechslung, davor aber einen negativen BE von -55 mmol/l.

Zur Klarstellung sei darauf hingewiesen, daß die Werte für BE und potentiellen BE einer Infusionslösung den BE des Blutes nur unter Berücksichtigung der Verdünnung im ER (hier mit 14 Litern angenommen) beeinflussen können: 1 Liter einer Lösung mit einem BE von -55 mmol/l (Tab. 1) würde die HCO_3^- -Konzentration des ER akut um zirka 4 mmol/l vermindern ($55/14=3,9$), d. h., die Plasma- HCO_3^- -Konzentration ginge akut von 24 auf 20 mmol/l zurück, was einem BE im Blut von -5 mmol/l entspräche.

Metabolische Alkalose

Metabolische Alkalosen sind 1. bei hospitalisierten Patienten die häufigste Störung des Säure-Basen-Haushalts, bei kritisch Kranken 3 mal häufiger als die metabolische Azidose [16, 62–64], 2. keine harmlosen Störungen, sondern mit einer auffallend hohen Mortalität behaftet, die ab pH über $7,60$ mehr als 50% beträgt [58, 65, 66] und 3. oft iatrogen durch Infusion metabolisierbarer Anionen im Sinne einer überschießenden Zufuhr von Laktat, Zitrat, Azetat und Malat entstanden [56, 58, 64].

Postoperative metabolische Alkalosen werden bevorzugt dann auftreten, wenn die Leberfunktion intraoperativ mehr oder weniger reduziert war und keine zugeführten metabolisierbaren Anionen umgesetzt werden konnten. Dies gilt insbesondere für eine Allgemeinanästhesie, Operation in Hypothermie, extrakorporale Zirkulation (insbesondere bei Verwendung von Blut für die extrakorporale Zirkulation) oder Lebertransplantation. Je nach Anästhetikum (Halothan, Enfluran, Isofluran) nehmen die Durchblutung, der O_2 -Verbrauch und die Laktataufnahme der Leber sehr stark ab [67–70].

Ein freundlicherweise von der Kinderklinik des hiesigen Universitätsklinikums zur Verfügung gestelltes Fallbeispiel soll dies beschreiben: Ein 7 Tage altes Neugeborenes entwickelt, nach extrakorporaler Zirkulation unter Hypothermie und Verwendung von Blut als priming solution, auf der Intensivstation während künstlicher Beatmung eine metabolische Alkalose, die ihr Maximum trotz entsprechender Therapie (Zufuhr saurer Valenzen) nach 24 h mit einem BE von $+22,5$ mmol/l erreicht. Im gleichen Zeitraum (als Ausdruck des wieder einsetzenden Lebermetabolismus) geht die Laktatkonzentration von $7,1$ auf $1,7$ mmol/l zurück [71].

Die größte Problematik dieser in einigen Stunden entstehenden Alkalose besteht in der zwangsläufig einsetzenden Hypoventilation, die aber die Alkalose nur teilweise kompensiert. Die nach Literaturangaben [Jacobson in 16] anzusetzenden Grenzen für den pH/ pCO_2 sind in Abb. 2 eingezeichnet. Bei einem extremen BE von $+20$ mmol/l würden im Rahmen einer Teilkompensation ein pCO_2 von 55 mm Hg und ein pH von $7,54$ resultieren, über 60 mm Hg soll der pCO_2 dabei niemals steigen. Hierbei würde nämlich nach Nunn [5] der arterielle pO_2 auf zirka 65 mm Hg abfallen, was zu einer Reduzierung der arteriellen O_2 -Sättigung auf etwa 92 – 93% führen müßte.

Die Hypoxämie des Patienten (Abnahme der arteriellen O_2 -Konzentration) mit möglicher Gewebshypoxie (Linksverlagerung der O_2 -Bindungskurve) in Verbindung mit einer deutlichen Abnahme des ionisierten Kalziums im ER (Änderung des Gleichgewichts zwischen ionisiertem und proteingebundenem Kalzium) und Freisetzung von lipidlöslichem, hirntoxischem NH_3 aus NH_4^+ [72] begründen die klinische Symptomatik von Somnolenz und Atemdepression.

Unter diesen Gesichtspunkten könnten Alkalosen nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine [58], Probleme bei der Entwöhnung vom Respirator [73] und Steigerung des Gesamt- O_2 -Verbrauchs nach Lebertransplantationen um bis zu 70% [74] mit fast regelmäßiger postoperativer respiratorischer Insuffizienz [75] neu überdacht werden.

Laktazidose

Die Lakt-Azidose ist ein Krankheitsbild, bei welchem als Folge einer verstärkten Milchsäurebildung und/oder eines verminderten Milchsäureabbaus eine Azidose mit deutlich erhöhten Laktatkonzentrationen im ER und damit im Blut beobachtet werden kann. Da die H^+ -Ionen der Milchsäure, nicht das Laktat, für die Azidose verantwortlich sind, sollte diese metabolische Azidose «Laktazidose» und nicht «Laktatazidose» genannt werden.

Gegenstand dieser Betrachtung ist die klinisch relevantere Form der Laktazidose vom Typ A, d. h. ein Schockgeschehen mit Reduzierung des O_2 -Angebotes an alle Gewebe mit folgender Gewebshypoxie, verursacht durch eine Minderperfusion und/oder arterielle Hypoxämie.

Nicht besprochen werden soll die Laktazidose vom Typ B ohne nachweisbare Minderperfusion und Gewebshypoxie.

wie sie bei Diabetes mellitus, Phenforminüberdosierung, Leberfunktionsstörungen, übermäßiger Fruktose-, Xylit- oder Sorbitzufuhr oder Hyperventilation beobachtet werden kann. Detaillierte Aussagen hierzu können verschiedenen Übersichtsarbeiten entnommen werden [7, 76–79].

In körperlicher Ruhe geben unter physiologischen Bedingungen viele Organe Milchsäure (Laktat) ab, z. B. das Gehirn, der Muskel, die Nierenrinde, Blutzellen und die Haut. Dies macht im Mittel zusammen 0,7–1,3 mmol/h/kg aus, also für einen Patienten mit 65 kg KG etwa 65 mmol/h.

Etwa 50–70% hiervon werden von der Leber, der Rest vor allem von der Niere, aber auch vom Herzen aufgenommen und abgebaut. Im Vergleich zur H^+ -Entsorgung bzw. HCO_3^- -Freisetzung durch die Niere zeigt auch dieses Beispiel die erhebliche Bedeutung der Leber bei der Aufrechterhaltung des extrazellulären HCO_3^- -Pools: Entsorgung von etwa 40 mmol/h H^+ -Ionen aus dem Milchsäurekreislauf im Vergleich zu etwa 3 mmol/h H^- -Ionen-Elimination über die Niere (Abb. 4). Das Fließgleichgewicht Milchsäurebildung versus -abbau ergibt die physiologische Blut-Laktat-Konzentration von zirka 1 mmol/l. Diese Konzentration wird dann deutlich erhöht werden, wenn das Fließgleichgewicht gestört ist, d. h. die Bildung zunimmt und/oder der Abbau vermindert wird.

Ein Anstieg der Milchsäureproduktion in nahezu allen Organen wird beobachtet, wenn eine Gewebhypoxie eine Steigerung der anaeroben Glykolyse erforderlich macht, da die Milchsäure das Endprodukt der anaeroben Glykolyse darstellt. Dies gilt auch für die Organe Leber und Niere, die ja vor allem für den Milchsäureabbau verantwortlich sind. Der Milchsäureabbau kann prinzipiell durch Glukoneogenese, d. h. Glukose- bzw. Glykogensynthese, oder durch oxidativen Abbau, d. h. Metabolismus zu CO_2 und H_2O , erfolgen. In beiden Fällen wird pro 1 mol Laktat 1 mol H^+ verbraucht, nämlich 2 mol Laktat + 2 mol H^+ ergeben 1 mol Glukose oder 1 mol Laktat + 1 mol H^+ + 3 mol O_2 ergeben jeweils 3 mol CO_2 und H_2O .

Zum besseren Verständnis der Leberfunktion im Rahmen einer Laktazidose erscheint es notwendig, die Besonderheiten der Leber bezüglich ihrer Durchblutung und O_2 -Versorgung zu charakterisieren.

Die Leberdurchblutung weist gegenüber anderen Organen eine wichtige Besonderheit insofern auf, als sie zu etwa 25% über die Arteria hepatica und zu etwa 75% über die Vena portae versorgt wird. Leber und Magen-Darm-Trakt (Mesenterialgefäße) erhalten etwa 25% des Herz-Zeit-Volumens und verbrauchen etwa 20% des Gesamt- O_2 -Verbrauchs in körperlicher Ruhe. Somit bestimmt die mesenteriale bzw. portale Durchblutung sehr wesentlich die Gesamtleberdurchblutung. Der Portalkreislauf weist nur α -Rezeptoren auf, die A. hepatica aber α - und β -Rezeptoren. Neben den Hautgefäßen besitzen Mesenterialgefäße die höchste α -adrenerge Aktivität und damit konstriktorische Potenz [80]. Allein ein chirurgischer Eingriff im Oberbauch oder eine Halothan-anästhesie kann die Leberdurchblutung um 60% reduzieren [81]. Auch die O_2 -Versorgung der Leber stellt in vielerlei Beziehungen einen Sonderfall dar. Die Leber wird zu 25% mit arteriellem Blut ($paO_2 = 90$ mm Hg, $saO_2 = 96\%$, $paCO_2 = 40$ mm Hg, $pH = 7,40$) und zu 75% mit venösem Blut ($pvO_2 = 60$ mm Hg, $svO_2 = 82\%$, $pvCO_2 = 48$ mm Hg, $pH = 7,26$) versorgt, also mit einer effektiven O_2 -Sättigung von nur noch 85% [82–84]. Der O_2 -Verbrauch kann

sogar dann Normalwerte aufweisen, wenn entweder die arterielle oder die venöse Versorgung bei gleicher Gesamtdurchblutung auf 0% reduziert wird [82]. Jede Abnahme der Leberdurchblutung wird mit einer Zunahme der O_2 -Extraktion beantwortet mit dem Ergebnis, daß eine Utilisation bis 95 oder 100% erfolgen kann [82, 85]. Die sO_2 der Vena hepatica, die normalerweise 68% beträgt, kann Werte von annähernd 0% erreichen. Während die Durchblutung der Pfortader 75% der Gesamtdurchblutung ausmacht, beträgt der portale Anteil am O_2 -Angebot nur noch 72% und der portale Anteil am O_2 -Verbrauch nur noch 60%.

Für das Verständnis der Laktazidose können diejenigen Befunde aus Tierversuchen benannt werden, die einen Laktatabbau erheblich vermindern oder eine gesteigerte Laktatproduktion zur Folge haben. Hierbei stehen Leber und Niere im Vordergrund.

1. Bei arterieller, hypoxischer Hypoxämie mit paO_2 -Werten von 35–45 mm Hg (saO_2 65–75%) nimmt die Laktatproduktion des Splanchnikusgebietes um den Faktor 5–8 zu [85], die Laktataufnahme der Leber sistiert und kehrt sich in eine Laktatproduktion um [86].

2. Bei Minderperfusion der Leber (Drosselung um 50%) kommt es zu einer Abnahme der Laktat-Utilisation (-Aufnahme) der Leber [86] und zu einer Bildung von H^+ -Ionen in der Leber (vermutlich Milchsäure) [82].

3. Bei Azidose werden Leber, Mesenterialgefäße und Nieren betroffen. Obwohl der pH der Leberzelle bei Änderungen des Blut-pH zwischen 6,7 und 7,5 mit einem Wert von $7,1 \pm 0,1$ erstaunlich konstant gehalten wird [27, 87], führt ein Abfall des Leber-Zell-pH unter 7,0 dazu, daß die Leber selbst Milchsäure produziert [27]. Die unter Azidose enorm gesteigerten Katecholamin-Konzentrationen im Blut führen insbesondere im Splanchnikusgebiet zu einer Vasokonstriktion mit entsprechender Zentralisation und damit Minderdurchblutung der Leber [79, 80]. Bei einem pH-Wert von etwa 7,20 geht die Nierendurchblutung um 50% zurück und die Diurese sistiert [46], die Niere kann kein Laktat mehr umsetzen.

Eine vorläufige Zusammenfassung dieser Befunde zur Laktazidose soll durch Abwandlung einer Formulierung von Steinbereithner [79] wie folgt gegeben werden: Man ist versucht anzunehmen, daß die Laktazidose vorwiegend als Folge einer vermehrten, hypoxisch bedingten Milchsäureproduktion bei gleichzeitigem Sistieren des Laktatabbaus in der Leber (Minderperfusion, Azidose) und der H^+ -Ausscheidung über die Niere anzusehen ist. Aus der Sicht des Autors erscheint es daher nicht mehr gerechtfertigt, diese Azidose erst ab einem pH von etwa 7,20 (safe state) therapeutisch anzugehen [77]. Zugestimmt wird allerdings dem Vorschlag [88], die Azidose nicht bis zu einem pH von 7,40 zu normalisieren. Dies leitet sich aus der Tatsache ab, daß jede, insbesondere rasche Korrektur eines negativen BE-Wertes zwangsläufig nach Minuten oder Stunden eine «rebound alkalization» [88] bzw. «alkaline overshoot» [77] zur Folge haben muß, da die primäre Therapie der erhöhten H^+ -Ionen-Konzentration (Azidose) nach Wiedereinsetzen des Leberstoffwechsels zu einem positiven BE-Wert (Alkalose) gleichen Ausmaßes führen muß, wenn das verbliebene Laktat mit H^+ verstoffwechselt wird.

Einer unbedenklichen Verwendung von Ringer-Laktat-Lösung bei Volumenmangelschock mit Laktazidose [89] wird daher nicht zugestimmt.

Die Erwartung, die Leber könne aus eigener Kraft eine ausgebildete Laktazidose beheben, würde folgende Stoffwechselleistung notwendig machen: Bei einer Laktatkonzentration von 10 mmol/l wären insgesamt 140 mmol Laktat im ER vorhanden. Eine Oxidation zu $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ würde pro 1 mmol Laktat 3 mmol O_2 ($3 \times 22,4$ ml), also insgesamt 9400 ml O_2 zusätzlich erfordern. Der O_2 -Verbrauch der Leber (zirka 50 ml/min) müßte dann um den Faktor 4 auf 200 ml/min gesteigert werden, die Utilisation würde bei konstanter Durchblutung 100% betragen, und die Leber hätte nach zirka 1 h die 140 mmol Laktat oxidativ abgebaut. Der Gesamt- O_2 -Verbrauch des Patienten müßte dann für 1 h von 250 auf 400 ml/min ansteigen. Wenn für den Verlauf und die Therapie einer Laktazidose ein «safe state» zu beschreiben ist, so muß dies differenzierter als mit einem pH-Wert allein erfolgen. Ein entsprechender Versuch wird mit den Daten der Abbildung 5 unternommen. Die Ausbildung einer Laktazidose kann anhand der Reduzierung des extrazellulären HCO_3^- -Pools im Verlauf dieser metabolischen Azidose erfolgen. Eine Abnahme dieses Pools um etwa ein Drittel ist sicher tolerierbar. Eine Reduzierung aber unter ein Drittel des Normalwertes ist zwangsläufig limitierend, da dann die extrazelluläre Pufferbase für eine weitere Milchsäurepufferung fehlt.

Die im Rahmen einer chronischen Laktazidose einsetzende Hyperventilation (maximal bis zu einem pCO_2 von 15 mm Hg [16], Mittelwerte nach Siggaard-Andersen [15] in Abb. 5) vermindert die Größe des HCO_3^- -Pools nochmals erheblich. Aus diesem Grunde wurde in Abbildung 5 derjenige Bereich von pH und pCO_2 markiert, der als Sicherheitsfeld zu bezeichnen wäre.

Das Ziel der Therapie sollte darin bestehen, den pH-Wert oberhalb von 7,20 zu halten, um eine respiratorische Kompensation weitgehend überflüssig zu machen. Dies verlangt eine Stabilisierung der Mesenterial- plus Leberdurchblutung mit gleichzeitiger partieller Normalisierung des extrazellulären HCO_3^- -Pools. Auf diese Weise bleiben Leber und Niere für den Milchsäureabbau funktionell erhalten.

Transfusion von Blut und Blutbestandteilen

Gelagertes Blut weist aufgrund der unphysiologisch sauren Stabilisatorlösung direkt nach Abnahme vom Spender einen sehr niedrigen pH-Wert auf, der sich im Verlauf der Lagerung infolge des Stoffwechsels der Blutzellen noch weiter vermindert. Die mit der Gabe von Blut zugeführten H^+ -Ionen müssen daher beim Patienten zwangsläufig zu einer Azidose mit entsprechenden HCO_3^- -Verlusten führen.

Das Dogma von der Transfusionsazidose [79] hat bis heute eine sehr divergente Behandlung in der Literatur gefunden, was nur kurz angedeutet werden soll. In den Lehrbüchern der Anästhesiologie und Intensivmedizin wird die Azidose nach Massivtransfusionen beschrieben [67, 90, 96] oder es wird vor

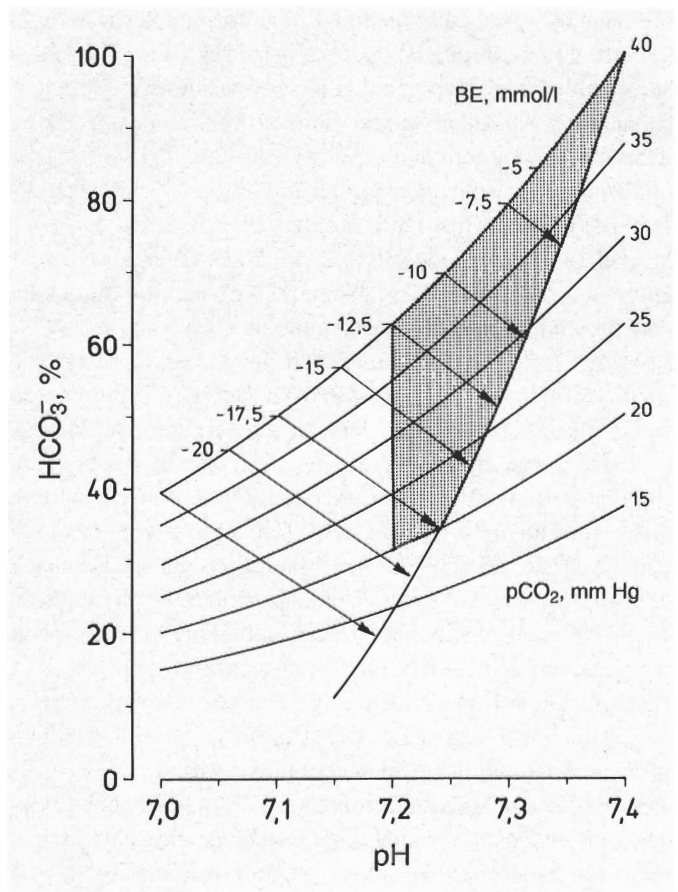


Abb. 5. Prozentuale Änderung des extrazellulären HCO_3^- -Pools als Funktion des arteriellen pH-Wertes während Azidose (Laktazidose) bei Normoventilation ($\text{pCO}_2 = 40$ mm Hg) oder während respiratorischer Kompensation über eine Hyperventilation (die Pfeile geben das Ausmaß - Mittelwerte - der pCO_2 -Senkung an). Sowohl die Azidose als auch die Hyperventilation reduzieren den extrazellulären HCO_3^- -Pool. Der gepunktete Bereich soll das Sicherheitsfeld beschreiben, begrenzt durch den pH von 7,20 einerseits und den pCO_2 von 20 mm Hg andererseits.

allem auf die Gefahr der Alkalose hingewiesen [91] oder es werden sowohl Azidosen als auch Alkalosen erwartet [92]. Bei Massivtransfusionen sollen pro 4–5 Einheiten Blut prophylaktisch 45–50 mmol HCO_3^- verabreicht werden [93, 94], um die Transfusionsazidose zu kompensieren. Da der Autor eine HCO_3^- -Therapie zur Korrektur der nichtrespiratorischen Azidose nach Massivtransfusion empfohlen hat [1], soll dieser Widerspruch behoben werden.

Stabilisatorlösungen (z. B. ACD, CPD, CPDA-1) weisen nach entsprechender Verdünnung (wie später im Blut) bei pCO_2 40 mm Hg (nach Äquibrierung bei 37°C) einen pH-Wert zwischen 5,9 und 6,0 auf. Ursache dafür sind die relativ hohen Konzentrationen an Zitronensäure, bei ACD = 2,8 mmol pro Einheit bzw. 5,4 mmol/l und bisweilen zusätzlich Natriumdi-hydrogenphosphat, bei CPDA-1 = 2,1 mmol pro Einheit bzw. 4,1 mmol/l. Nach Vermischen mit Blut müssen somit vom HCO_3^- des Blutes insgesamt 16,2 mmol/l H^+ -Ionen (dreiwertige Zitronensäure) bei ACD oder 9,9 mmol/l H^+ -Ionen bei

CPDA-1 (weniger Zitronensäure, aber Phosphat) abgepuffert werden. Zusätzlich wird das HCO_3^- des Blutes nochmals um 12% verdünnt (bei ACD 450/513=0,88), was einer weiteren Abnahme um zirka 2 mmol/l entspricht. Da der Beutel kaum CO_2 -durchlässig ist, zeigt der frische Blutbeutel pH-Werte zwischen 6,6 und 6,7 und pCO_2 -Werte zwischen 140 und 160 mm Hg [1]. Es handelt sich hierbei um eine sogenannte Pufferung mit HCO_3^- im geschlossenen System, d. h., das aus H^+ (Stabilisator) und HCO_3^- (Blut) entstehende CO_2 (+ H_2O) kann dem System nicht entweichen.

Erwartungsgemäß beträgt der BE-Wert eines frischen Blutbeutels zirka -20 mmol/l. In eigenen Untersuchungen (in Zusammenarbeit mit der Transfusionszentrale der Universität Mainz) wurde der BE-Wert von 5 ACD-Einheiten, gemessen als diejenige Menge an HCO_3^- , die notwendig ist, den pH-Wert des Blutes bei pCO_2 40 mm Hg und 37 °C auf 7,40 zu titrieren, mit $-22,1 \pm 1,3$ mmol/l bestimmt.

Das bedeutet, daß dem Organismus mit jeweils 1 Liter Frischblut 20 mmol H^+ -Ionen zugeführt werden, die zu einem entsprechenden HCO_3^- -Verlust führen, bei fast 10 Einheiten Frischblut (5 Liter) immerhin 100 mmol, deren Elimination über die Nieren mindestens 5 h benötigen würde (Abb. 4). Für die gleiche Menge alter Blutbeutel sieht die Bilanz deutlich ungünstiger aus: Nach 4wöchiger Lagerung ist der BE nach den eigenen Untersuchungen auf nunmehr -45 mmol/l abgefallen (im Mittel $-0,9 \pm 0,5$ mmol/l/Tag), was auf eine entsprechende Milchsäureproduktion der Blutzellen zurückzuführen ist, nämlich in 28 Tagen 24 mmol/l [79].

Bei Gabe von 10 Einheiten alter Blutbeutel würden somit zirka 230 mmol H^+ -Ionen zugeführt, für deren Elimination die Nieren nun mindestens 10–12 h benötigen würden. Es besteht daher kein Zweifel, daß eine nichtrespiratorische Azidose nach Massivtransfusionen mit entsprechender Verminderung des extrazellulären HCO_3^- -Pools auftreten kann.

Ein realistisches klinisches Beispiel findet sich hierzu bei Müller-Plathe [6]. Nach Gabe von 9 Konserven ACD-Blut innerhalb von 5,5 h während eines gefäßchirurgischen Eingriffes sank der pH-Wert von anfänglich 7,43 kontinuierlich bis auf 7,25 ab, was bei Normoventilation einem BE von -10 mmol/l entspricht. Eine Korrektur würde bei einem Körpergewicht von 65 kg ($\text{BE} \times 0,3 \times \text{kg KG}$) 195 mmol HCO_3^- erfordern, ein Wert, der mit der zuvor vorgenommenen Abschätzung sehr gut übereinstimmt.

Die Transfusionsazidose wird dann nicht in Erscheinung treten oder sogar in eine Posttransfusions-Alkalose überführt werden, wenn die Leber in der Lage ist, das mit dem Blutpräparat zugeführte Ziträt zu verstoffwechseln [95]. Unter physiologischen Bedingungen wird die Leber pro 1 mol Ziträt 3 mol H^+ zu letztendlich CO_2 und H_2O umsetzen.

Am Beispiel einer ACD-Einheit soll dies quantifiziert werden. Neben den bereits erwähnten 5,4 mmol/l (2,8 mmol/Einheit) Zitronensäure enthält der Stabilisator noch 5,1 mmol/Einheit Trinatriumziträt (9,9 mmol/l), also zusammen 15,3 mmol/l Ziträt, die in der Leber verstoffwechselt (dreiwertig) 46 mmol/l

HCO_3^- freisetzen. Bei einem alten Blutbeutel würde sich wegen der Laktatkonzentration von angenommen 24 mmol/l dieser Wert auf immerhin 70 mmol/l erhöhen.

Für das oben erwähnte Beispiel von 10 alten Blutbeuteln (5 Liter), in kurzer Zeit als Massivtransfusion appliziert, würden somit im Metabolismus der Leber 360 mmol HCO_3^- freigesetzt, für deren Elimination die Niere (Abb. 4) ohne Steigerung der Diurese 18 h benötigen würde. Unter optimalen Bedingungen, d. h. Ziträt- und Laktatumsetzung durch die Leber an die Transfusionsgeschwindigkeit angepaßt, würde für diese Massivtransfusion keine Azidose zu erwarten sein. Stunden später aber tritt eine metabolische Alkalose auf, da die zugeführten H^+ -Ionen (230 mmol) mit den freigesetzten HCO_3^- -Ionen (360 mmol) mehr als ausgeglichen worden wären. Es bliebe eine Alkalose, die auf eine überschüssige Zufuhr von 130 mmol HCO_3^- netto zurückzuführen wäre, die natürlich bei 10 Einheiten frischer Blutbeutel mit dem gleichen Betrag (100 mmol H^+ vs. 230 mmol HCO_3^- =130 mmol HCO_3^- netto) zu veranschlagen wäre. Derartige Ziträtalkalosen sind beschrieben worden [95].

Das für Infusionslösungen vorgeschlagene Konzept, jede Einheit mit einem Wert für BE und potentiell BE zu deklarieren, könnte auf Blutbeutel übertragen werden, da dies dem Arzt die Beurteilung erheblich erleichtern würde. Für den hier beschriebenen Fall einer ACD-Einheit würde das bedeuten, daß die frische Einheit mit $\text{BE} = -20$ mmol/l und mit potentiell $\text{BE} = +25$ mmol/l charakterisiert würde, während die 4 Wochen alte Einheit mit $\text{BE} = -45$ mmol/l und potentiell $\text{BE} = +25$ mmol/l zu deklarieren wäre.

Somit wird die Frage einer möglichen Transfusionsazidose darauf reduziert, wie schnell die Leber das angebotene Ziträt (und Laktat eines alten Blutbeutels) verstoffwechseln kann. Hier differieren die Angaben in der Literatur ganz erheblich: Nach Atkinson et al. [96] kann ein nicht hypothermer Erwachsener den Ziträtgehalt einer Transfusionseinheit in 5 min abbauen (das entspräche einer HCO_3^- -Freisetzung von 300 mmol/h bzw. 24 mmol/5 min), nach Nemes et al. [67] werden dazu 1–3 Tage benötigt. Wenn im peripheren Blut bei Massivtransfusionen Zitratkonzentrationen bis zu 6 mmol/l gefunden werden [97], ist dies ein Beleg dafür, daß der hepatische Ziträtmetabolismus die Zufuhr nur verzögert kompensieren kann.

Da der Leberstoffwechsel unter Allgemeinanästhesie, insbesondere bei Hypothermie oder Leberparenchymschaden, erheblich reduziert sein kann, muß gerade intraoperativ mit einer Transfusionsazidose gerechnet werden.

Schließlich muß noch ergänzt werden, daß beim Neugeborenen die hepatische Ziträtverwertung erheblich reduziert ist [93], was sich in lebensbedrohenden Azidosen bei Verwendung von ACD-Adenin Erythrozytenkonzentraten äußern kann, so daß zur Anämiekorrektur Heparinerythrozytenpräparationen empfohlen werden [98].

Gewaschene Erythrozyten, wie sie aus Autotransfusionsgeräten (z. B. Haemonetics Cell Saver, Dideco Autotrans) gewonnen werden können, müssen nach dem Waschen mit

physiologischer NaCl zwangsläufig einen HCO_3^- -Verlust aufweisen, der bezogen auf eine normale Hb-Konzentration von 15 g/dl (Hkt 45%) etwa 18–20 mmol/l betragen muß, da dies die normale HCO_3^- -Konzentration des Blutes bei $\text{pCO}_2 = 40$ mm Hg und $\text{pH} = 7,40$ ist. Somit müßte der BE-Wert derartiger Präparationen ebenfalls minus 18–20 mmol/l betragen, da es keinen Unterschied macht, ob das HCO_3^- des Blutes mit H^+ -Ionen entfernt oder mit HCO_3^- -freier Lösung ausgewaschen wird.

Tatsächlich konnte dieser erwartete Wert in eigenen Untersuchungen (in Zusammenarbeit mit dem Institut für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Mannheim) bestätigt werden. Heparinblut aus einem Autotransfusionsgerät wurde bei 37°C und pCO_2 40 mm Hg ausgehend von einem mittleren pH von $7,14 \pm 0,05$ mit NaHCO_3 auf $\text{pH} = 7,40$ titriert, was einem mittleren BE von $-18,0 \pm 2,3$ mmol/l ($n = 6$) entspricht.

Wurde anstelle des Heparins ACD-Lösung zur Antikoagulation benutzt, so betrug der BE-Wert im Mittel erwartungsgemäß (saure Valenzen des ACD-Stabilisators) $-31,4 \pm 7,0$ mmol/l ($n = 6$) mit einer allerdings auffällig großen Streuung. Offenbar wurden bei der Präparation unterschiedlich große Mengen von H^+ -Ionen in die Erythrozyten eingeschwemmt, da ja der ER nachträglich mit physiologischer NaCl gespült wurde; der Ausgangs-pH bei pCO_2 40 mm Hg betrug immerhin $6,75 \pm 0,5$. Es soll daher die Bemerkung einer früheren Round Table Diskussion [99] aufgegriffen werden, daß eine gewaschene Zelle sehr sauer ist.

Plasmapräparationen, wie zum Beispiel «*Fresh Frozen Plasma*» (FFP) enthalten, bedingt durch den Zubereitungsprozess, keine physiologische (24 mmol/l) HCO_3^- -Konzentration, sondern eine erheblich reduzierte.

Wie aus Abbildung 2 zu ersehen, kann die HCO_3^- -Konzentration des Plasmas im Kontakt mit den Erythrozyten auf zwei Wegen abnehmen: 1. Eine Abnahme des pCO_2 während des Aufbereitungsvorganges (Zentrifugation, Trennung) führt zu einer deutlichen Abnahme der Plasma- HCO_3^- -Konzentration, z. B. bei zirka 20 mm Hg pCO_2 nur noch zirka 18,5 mmol/l. 2. Die Zugabe von H^+ -Ionen (negativer BE-Wert) führt ebenfalls zu einer Abnahme der Plasma- HCO_3^- -Konzentration, bei einem BE von -20 mmol/l (20 mmol/l H^+ -Zugabe) beträgt die Plasma- HCO_3^- -Konzentration nur noch etwas über 10 mmol/l. Dieser Fall ist dadurch gegeben, daß mit der Zugabe einer sauren Stabilisatorlösung H^+ -Ionen zugeführt werden.

Wenn ein frischer ACD-Blutbeutel wie beschrieben einen mittleren pH von 6,65 bei einem mittleren pCO_2 von 150 mm Hg hätte, dann dürfte die Plasma- HCO_3^- -Konzentration (berechnet nach Henderson-Hasselbalch) nur noch 16 mmol/l betragen. Entscheidend für die HCO_3^- -Konzentration einer Plasmapräparation sind somit der pCO_2 und der pH zum Zeitpunkt der Trennung von Erythrozyten und Plasma. Änderungen des pCO_2 des Plasmas nach der Trennung haben keinen Einfluß mehr auf die HCO_3^- -Konzentration des Plasmas, sondern ändern nur noch den pH-Wert, wie dies ebenfalls in Abbildung 2 demonstriert ist.

Der Versuch, eine Plasmapräparation mit möglichst physiologischer HCO_3^- -Konzentration zu gewinnen, würde daher eine Trennung von Erythrozyten und Plasma bei z. B. venösem pCO_2 (Blutabnahme) von 50–60 mm Hg erforderlich machen, wobei als Ausgangsmaterial nicht ACD-Blut (Zugabe von H^+ -Ionen), sondern Heparinblut einzusetzen wäre. Die HCO_3^- -Konzentration würde nun etwa 27 mmol/l betragen.

Orientierende Versuche (in Zusammenarbeit mit der Transfusionszentrale der Universität Mainz) ergaben für FFP aus Heparinblut eine HCO_3^- -Konzentration von 27 mmol/l bei aktuellem pCO_2 von 34 mm Hg und pH von 7,51, während für ACD-Blut eine HCO_3^- -Konzentration von nur 18 mmol/l bei aktuellem pCO_2 von 62 mm Hg und pH von 7,09 gefunden wurde. Nach Äquilibration auf pCO_2 40 mm Hg (wie später auch im Organismus) weist dann FFP aus Heparinblut einen pH von 7,45 auf, während FFP aus ACD-Blut einen pH von nur 7,28 besitzt. Würde man auch hier den Versuch unternehmen, die Deklaration mit BE und potentiell BE zu verbessern, so müßte FFP aus ACD-Blut mit $\text{BE} = -6$ mmol/l und potentiell $\text{BE} = \text{zirka} +80$ mmol/l beschrieben werden. Der hohe Wert für den potentiellen BE kommt unter der Annahme zustande, daß die 15,3 mmol/l Zitrat aus ACD-Blut im Plasma verbleiben. Der Wert erscheint realistisch, da schwere metabolische Alkalosen nach täglicher Plasmapherese, d. h. Zufuhr großer Mengen an FFP, beschrieben wurden, allerdings bei anurischen Patienten [100]. Der Wechsel zu FFP auf Heparinbasis konnte die Störung sofort beheben, BE und potentieller BE wären hier mit angenähert 0 mmol/l anzusetzen.

Dialyse

Das Beispiel Dialyse soll hier nur insoweit besprochen werden, als die laufenden Veränderungen des extrazellulären Bikarbonat-Pools im Sinne einer Azidose vor und Alkalose nach Dialyse von Bedeutung sind. Bei einem Ausfall der Nierenfunktion ist zu erwarten, daß täglich 75 mmol H^+ -Ionen gebildet werden (3 mmol/h, Abb. 4), die nicht mehr zur Ausscheidung über die Nieren gelangen können. Somit nimmt der extrazelluläre HCO_3^- -Pool täglich um etwa 75 mmol ab. Dieser Verlust kann vorübergehend, d. h. vor der Entscheidung zur Dialyse, aber auch während einer Dialyse, durch tägliche Zufuhr kompensiert werden, nämlich mit 80 mmol HCO_3^- (30–130 mmol/Tag bezogen auf 65 kg KG [16]), z. B. parenteral oder enteral in Form säurestabiler Tabletten einerseits oder 40 mmol Zitrat (20–60 mmol/Tag bezogen auf 65 kg KG [101]), die nach Metabolisierung 120 mmol HCO_3^- freisetzen.

Die großen Spannbreiten der Dosierung sind darauf zurückzuführen, daß je nach Ernährungssituation des Patienten unterschiedliche Beträge der täglichen H^+ -Produktion entstehen. Da die H^+ -Ionen vornehmlich dem Proteinstoffwechsel entstammen, kann aus der täglichen Proteinaufnahme, 1 g/kg KG bei gemischter Kost im Idealfalle [72], mit einer empirischen Gleichung (H^+ -Produktion pro Tag = $0,77 \times \text{Proteinumsatz (g)}$ [102]) auf die H^+ -Produktion geschlossen werden. Bei einem

Patienten von 65 kg KG und einem Proteinumsatz von 65 g wären dies gerade 50 mmol H⁺ pro Tag.

Im Rahmen der *Hämodialyse* enthielten die ursprünglichen Dialyselösungen Bikarbonat, das aber erhebliche galenische Probleme bereitete (Instabilität des HCO₃⁻, Ausfällung von Kalziumkarbonat). Aus diesem Grunde wurde Azetat 1964 in die Hämodialyse eingeführt, was weitere Probleme nach sich zog (Übersicht bei [103]).

Unter der Azetatdialyse kommt es zu einem erheblichen Verlust von HCO₃⁻ und CO₂, die beide vom Patientenblut entsprechend dem Konzentrationsgradienten in das Dialysat diffundieren. Der Patient erfährt eine Senkung des pCO₂ [104] auf etwa 30 mm Hg [105], die sekundär mit einer entsprechenden Hypoventilation beantwortet werden muß, was tertiär zu einer arteriellen Hypoxie führt [31, 104, 106]. Der HCO₃⁻-Verlust erreicht bis zu 900 mmol pro Dialysesitzung [31], der mit einer zusätzlichen Azetatzufuhr kompensiert werden muß (Azetatkonzentration im Dialysat 35–40 mmol/l). Nachdem am Ende der Dialyse die Azetatkonzentration im Patienten etwa 10 mmol/l erreicht hat [106], entwickelt sich eine metabolische Alkalose über einige Stunden, da das Azetat metabolisiert wird, wobei pH-Werte von 7,53 und BE-Werte von +10 mmol/l beobachtet werden können [105]. Da diese metabolische Alkalose wiederum mit einer Hypoventilation kompensiert wird, die deutliche Steigerung des O₂-Verbrauchs nach Azetatdialyse [31] aber eher eine Mehrventilation verlangt, besteht erneut die Gefahr der Hypoxie des Patienten.

Eine vollständige Bilanz einer Azetatdialyse soll die Problematik zusammenfassen [31]: Pro Dialyse treten 1165 mmol Azetat zum Patienten über, er verliert 885 mmol HCO₃⁻ (unerwünscht) und 100 mmol organische Säuren (erwünscht) an das Dialysat, was eine Nettobilanz von 180 mmol Azetat als potentielles HCO₃⁻ ergibt.

Es ist offensichtlich, daß der immense HCO₃⁻-Verlust unter der Dialyse nur mühsam mit einem überschießenden Azetatangebot kompensiert wird, wobei Azetat ausdrücklich als potentielles HCO₃⁻ bezeichnet werden muß. Die Zahl der Publikationen nämlich, die sich mit der Azetatintoleranz, d. h. Unfähigkeit der Azetatmetabolisierung durch den Patienten, beschäftigen, hat seit 1976 erheblich zugenommen [21, 31].

Seit etwa 10 Jahren hat die Bikarbonatdialyse eine Renaissance in der Hämodialysebehandlung erfahren [103], da die technischen Probleme durch Verwendung von zwei getrennt aufbewahrten Lösungen größtenteils gelöst werden konnten. Die fertige Lösung enthält dann zum Beispiel 32 mmol/l HCO₃⁻ und 3 mmol/l H₂CO₃ bzw. CO₂, das aus Essigsäure der einen Lösung und HCO₃⁻ der anderen Lösung entwickelt wird. Auch wenn pH-Wert und CO₂-Partialdruck dieser Dialysierlösung nicht physiologisch sind, ist die Verbesserung zur Azetatdialyse offensichtlich. Der pCO₂ auf der Seite des Patienten steigt unter der Dialyse nur unwesentlich an, eine Hypoxie wird ausgeschlossen, der HCO₃⁻-Verlust pro Azetatdialyse (400–900 mmol) wird durch einen echten HCO₃⁻-Transfer von 160 mmol pro Dialyse [104] ersetzt. Es besteht Übereinstimmung darin, daß die HCO₃⁻-Dialyse der Azetatdialyse überlegen ist [21, 31, 103–106].

Eine intensive Suche nach anderen metabolisierbaren Anionen, zum Beispiel Laktat, Pyruvat oder Succinat [107], führte lediglich zu dem Ergebnis, daß für die *Peritonealdialyse*, insbesondere die kontinuierliche, ambulante Peritonealdialyse (CAPD), Laktat verwendet wird.

Das Peritoneum ist für Laktat gut permeabel (25 mmol/h [21]), und das Laktat wird wegen seiner vergleichsweise langsamen Metabolisierung verwendet [107]. Die Konzentration in der Dialysierflüssigkeit beträgt meist 35 mmol/l, das bedeutet, daß dem Patienten mit 4mal 2 Liter Lösung (Wechsel alle 6 h) insgesamt 280 mmol Laktat pro Tag angeboten werden. Die Zufuhr von 280 mmol potentiellen Bikarbonats ist erforderlich, da die ursprünglich HCO₃⁻-freie Lösung nach der Dialyse mit angenähert 24 mmol/l HCO₃⁻ entnommen wird, was also einem Verlust von maximal 190 mmol HCO₃⁻ täglich entspricht. Die Differenz macht im Idealfall 90 mmol potentielles HCO₃⁻ in Form von Laktat aus.

Für den Fall, daß die Antikoagulation während der Hämodialyse nicht mit Heparin, sondern mit Zitrat durchgeführt wird, ist mit einer schweren metabolischen Alkalose beim Patienten mit Zitratkonzentrationen bis 7 mmol/l im Blut entsprechend 21 mmol/l potentielles HCO₃⁻ und BE-Werten bis +15 mmol/l zu rechnen [108].

Literatur

- 1 Zander R: Der extracelluläre Bicarbonat-Pool: Klinische Bedeutung und therapeutische Beeinflussung. in Lawin P, Peter K, Mertes N, Möllemann M (Hrsg): Intensivmedizin 1989. Stuttgart, Thieme, 1989, pp 85–96.
- 2 Gerok W, Häussinger D: Neukonzeption der systemischen Säurebasenregulation – die Bedeutung der Leber. Internist 1987;27:429–436.
- 3 Pitts RF: Physiologie der Niere und der Körperflüssigkeiten. Stuttgart, Schattauer, 1972.
- 4 Waddell WJ, Bates RG: Intracellular pH. Physiol Rev 1969;49:285–329.
- 5 Nunn JF: Applied respiratory physiology. 3rd ed. London, Butterworths, 1989.
- 6 Müller-Plathe O: Säure-Basen-Haushalt und Blutgase. Stuttgart, Thieme, 1982.
- 7 Cohen RD: Roles of the liver and kidney in acid-base regulation and its disorders. Br J Anaesth 1991;67: 154–164.
- 8 Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. Aufl. 8. Basel. Ciba-Geigy, 1977.
- 9 Benke A, Pramesberger G, Unger W: Beobachtungen bei Stoffwechselalkalosen, in Feuerstein V (Hrsg): Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, vol 35: Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Berlin, Springer, 1969, pp 80–84.
- 10 Lawin P: Metabolische Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes in der operativen Medizin, in Feuerstein V (Hrsg): Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, vol 35: Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Berlin, Springer 1969, pp 10–21.
- 11 Langendorf H: Aktuelle Fragen der Physiologie des Säure-Basen-Gleichgewichtes, in Feuerstein V (Hrsg): Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, vol 35: Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Berlin, Springer, 1969, pp 1–9.
- 12 Valtin H: Funktion der Niere. Stuttgart, Schattauer, 1978.

- 13 Masoro EJ, Siegel PD: Acid base regulation: Its physiology and pathophysiology. Philadelphia, Saunders, 1971.
- 14 Piiper J: Atmung, vol 6, in Gauer/Kramer/Jung: Physiologie des Menschen. München, Urban & Schwarzenberg, 1975.
- 15 Siggaard-Andersen O: The acid-base status of the blood: 4th ed. Copenhagen, Munksgaard, 1974.
- 16 Seldin DW, Giebisch G (Hrsg): The regulation of acid-base balance. New York, Raven, 1989.
- 17 Frey R, Eyrich K, Lutz H, Peter K, Weis KH (Hrsg): Infusionstherapie. Mailand, Aesopus, 1974.
- 18 Müller-Plathe O: Die Behandlung der metabolischen Acidose. Dtsch Med Wochenschr 1968;93:1661-1663.
- 19 Roth E, Ollenschläger G, Hackl JM (Hrsg): Grundlagen und Technik der Infusionstherapie und klinischen Ernährung, vol 2: Handbuch Infusionstherapie Klinischen Ernähr. Basel, Karger, 1985.
- 20 Truninger B: Wasser- und Elektrolyt-Fibel. Aufl. 2. Stuttgart, Thieme, 1969.
- 21 Wetzel E, Colombi A, Dittrich P, Gurland HJ, Kessel M, Klinkmann H (Hrsg): Hämodialyse, Peritonealdialyse, Membranplasmapherese und verwandte Verfahren. Berlin, Springer, 1986.
- 22 Christensen HN (Hrsg): Elektrolytstoffwechsel. Berlin, Springer, 1969.
- 23 Klein G, Behne M, Probst S, Dudziak R, Förster H, Asskali F: Lebensbedrohliche Laktatazidosen bei totaler parenteraler Ernährung – Therapieerfolg mit Thiamin. Dtsch Med Wochenschr 1990;115:1254.
- 24 Exton JH, Park CR: Control of gluconeogenesis in liver. J Biol Chem 1967;242:2622-2636.
- 25 Jahn M, Wyss K, Derron M: Ringlactat oder Ringacetat? Unterschiede in den metabolischen Auswirkungen von intravenöser Lactat- und Acetat-Gabe. Anaesthesist 1983;32(Suppl):155-156.
- 26 Karetzky MS, Cain SM: Oxygen uptake stimulation following Na-L-lactate infusion in anesthetized dogs. Am J Physiol 1969;216:1486-1490.
- 27 Lloyd MH, Iles RA, Simpson BR, Strunin JM, Layton JM, Cohen RD: The effect of simulated metabolic acidosis on intracellular pH and lactate metabolism in the isolated perfused rat liver. Clin Sci Mol Med 1973;45:543-549.
- 28 Naylor JM, Kronfeld DS, Freeman DE, Richardson D: Hepatic and extrahepatic lactate metabolism in sheep: Effects of lactate loading and pH. Am J Physiol 1984;247:E747-E755.
- 29 Rietbrock I, Heilig E, Weis KH: Pufferkapazität von Tam-Säure-Gemischen unter besonderer Berücksichtigung der Eliminierung von Äpfelsäure und Essigsäure. Anaesthesist 1972;21:260-265.
- 30 Skutches CL, Holroyde CP, Myers RN, Paul P, Reichard GA: Plasma acetate turnover and oxidation. J Clin Invest 1979;64:708-713.
- 31 Ward RA, Wathen RL: Utilisation of bicarbonate for base repletion in hemodialysis. Artif Organs 1982;6:396-404.
- 32 Brückner JB: Vergleichende Untersuchung der Wirkung von Natrium-Lactat, -Acetat und -Malat bei metabolischer Acidose. Anaesthesist 1970;19:219-223.
- 33 Pitts RF, Lotspeich WD: Bicarbonate and the renal regulation of acid base balance. Am J Physiol 1946;147:138-154.
- 34 Pitts RF, Ayer JL, Schiess WA: The renal regulation of acid-base balance in man. III. The reabsorption and excretion of bicarbonate. J Clin Invest 1949;28:35-44.
- 35 Rector FC, Seldin DW, Roberts AD, Smith JS: The role of plasma CO₂ tension and carbonic anhydrase activity in the renal reabsorption of bicarbonate. J Clin Invest 1960;39:1706-1721.
- 36 Slaughter BD, Osiecki HS, Cross RB, Budtz-Olsen O, Jedrzejczyk H: The regulation of bicarbonate reabsorption. The role of arterial pH, pCO₂ and plasma bicarbonate concentration. Pflügers Arch 1974;349:29-40.
- 37 Marshall EK: The effect of loss of carbon dioxide on the hydrogen ion concentration of urine. J Biol Chem 1922;51:3.
- 38 Orloff J, Berliner RW: The mechanism of the excretion of ammonia in the dog. J Clin Invest 1956;35:223-235.
- 39 Kennedy TJ, Orloff J, Berliner RW: Significance of carbon dioxide tension in urine. Am J Physiol 1952;169:596-608.
- 40 Mertz DP: Die extracelluläre Flüssigkeit. Stuttgart, Thieme, 1962.
- 41 Sommerkamp H, Klett H: Die Harnpufferanalyse in der Diagnostik und Therapie metabolischer Störungen des Säure-Basen-Haushalts. Dtsch Med Wochenschr 1966;91:403-408.
- 42 Pabst K, Gerok W, Baum P: Probleme der renalen Säure-Basen-Regulation. Dtsch Med Wochenschr 1966;91:600-606.
- 43 Sartorius OW, Roemmelt JC, Pitts RF: The renal regulation of acid-base balance in man. IV: The nature of the renal compensation in ammonium chloride acidosis. J Clin Invest 1949;28:423-439.
- 44 Rector FC: Acidification of the urine, in Handbook of Physiology, Sect 8: Renal Physiology. Washington, American Physiological Society, 1973, pp 431-454.
- 45 Zimmermann WE: Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts und deren Auswirkung auf die Gehirn-, Leber- und Nierendurchblutung, in Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor und Nervensystem. Stuttgart, Thieme, 1967.
- 46 Zimmermann WE: Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts und deren Auswirkung auf die Organdurchblutung von Leber und Niere beim haemorrhagischen und traumatischen Schock, in Feuerstein V (Hrsg): Die Störungen des Säure-Basen-Haushalts, vol 35: Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Berlin, Springer, 1969.
- 47 Shires GT, Holman J: Dilution acidosis. Ann Intern Med 1948;28:557-559.
- 48 Asano S, Kato E, Yamauchi M, Ozawa Y, Iwasa M, Wada T, Hasegawa H: The mechanism of the acidosis caused by infusion of saline solution. Lancet 1966;1245-1246.
- 49 Ahnefeld FW, Halmagyi M, Alberts I: pH-Wert und Pufferkapazität kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen, in Feuerstein V (Hrsg): Die Störungen des Säure-Basen-Haushalts, vol 35: Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Berlin, Springer, 1969, pp 131-134.
- 50 Alberts I: Die Pufferkapazität kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen: med. Diss., Mainz, 1967.
- 51 Zander R: Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen mit Sauerstoffträger-eigenschaften und deren Einsatzmöglichkeiten. Infusionstherapie 1981;8:274-286.
- 52 Zander R, Brodda K: Disturbance of acid base balance by hemodilution: The so-called dilution acidosis. Pflügers Arch 1981;391, R 52.
- 53 Manzke H, Manzke E: Untersuchungen über den pH-Wert und die Titrationsacidität von Infusionslösungen. Med Welt 1969;5:268-269.
- 54 Müller KH: Zur Frage der Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichtes durch Infusionslösungen. Arzneimittelforschung 1963;13:607-609.
- 55 Fresenius: pH-Wert und Titrationsacidität von Infusionslösungen. Oberursel, Fresenius, 1987.
- 56 Eisterer H, Riedel W: Alkalotische Stoffwechsellage im Rahmen der Intensivtherapie. Anaesthesist 1979;19:473-477.
- 57 Bichler KH, Sommerkamp H, Staib I: Iatrogene Alkalose durch Äpfelsäure-Arginin-Infusionen. Bruns Beitr Klin Chir 1971;218:326-331.
- 58 Lawin P, Zander J: Störungen des Säure-Basen-Haushalts, in Lawin P (Hrsg): Praxis der Intensivbehandlung. Stuttgart, Thieme, 1989.
- 59 Simmerding HJ, Dietzel W: Die metabolische Alkalose während der Intensivbehandlung. Prakt Anästhesiologie 1971;6:12-21.
- 60 Heidenreich O, Beckers G: Die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts durch Kaliumchlorid und organische Kaliumsalze bei normo- und hypokaliämischen Ratten. Infusionstherapie 1975;2:2-12.
- 61 Meyer J: Anwendung von Malat- und Lactatlösungen zur initialen Rehydratation unter besonderer Berücksichtigung des Extrazellulärraumes, in Meyer J (Hrsg): Parenterale Ernährung und Infusionstherapie in der klinischen Medizin. Stuttgart, Thieme, 1973.
- 62 Lyons JH, Moore FD: Posttraumatic alkalosis: Incidence and pathophysiology of alkalosis in surgery. Surgery 1966;60:93-105.
- 63 Mazzara JT, Ayres SM, Grace WJ: Extreme hypocapnia in the critically ill patient. Am J Med 1974;56:450-456.
- 64 Seeling W, Ahnefeld FW: Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1988.
- 65 Sommerkamp H, Maurath J, Staib I: Metabolische Alkalosen als Problem beim chirurgischen Patienten. Bruns Beitr Klin Chir 1964;209:483 (zitiert bei [95]).
- 66 Wilson RF, Gibson D, Percinel AK, Ali MA, Baker G, LeBlanc LP, Lucas C: Severe alkalosis in critically ill surgical patients. Arch Surg 1972;105:197-202.
- 67 Nemes C, Niemer M, Noack G: Datenbuch Anästhesiologie, vol 1: Anästhesiologie; vol 2: Intensivmedizin. Stuttgart, Fischer, 1985.
- 68 Nöldge G, Riegel W, Hörl WH, Geiger K: Der Einfluß volatiler Anaesthetika auf die O₂-Versorgung und auf den Intermediärstoffwechsel der Leber. Anaesthesist 1989;38(Suppl):329.
- 69 Nöldge GFE, Priebe HJ, Kopp KH, Pelchen T, Riegel W, Geiger K: Difference in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. Anesth Analg 1990;71:258-267.
- 70 Nöldge GFE, Priebe HJ, Geiger K: Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. Anesth Analg 1992;75:660-674.
- 71 Schranz D: Metabolische Alkalosen nach EKZ. Persönliche Mitteilung, Mainz, 1992.
- 72 Löffler G, Petrides PE: Physiologische Chemie. Berlin, Springer, 1988.
- 73 Lawin P, Scherer R: Beatmung, in Lawin P (Hrsg): Praxis der Intensivbehandlung. Stuttgart, Thieme, 1989.
- 74 Lübke N, Bornscheuer A, Grosse H, Ringe B, Gubernatis G, Seitz W: Veränderungen des intraoperativen Gesamtsauerstoffverbrauchs bei Lebertransplantationen. Anaesthesist 1988;37:211-217.
- 75 Jensen U, Lenhart FP: Intensivbehandlung nach Organtransplantationen, in Lawin P (Hrsg): Praxis der Intensivbehandlung. Stuttgart, Thieme, 1989.
- 76 Cohen RD, Simpson R: Lactate metabolism. Anesthesiology 1975;43:661-673.
- 77 Cohen RD, Woods HF: Lactic acidosis revisited. Diabetes 1983;32:181-191.
- 78 Förster H: Das Krankheitsbild Laktat-Azidose. Fortschr Med 1977;95:1513-2249.
- 79 Steinbereithner K: Säure-Basen-Haushalt im Schock (Abstract III). Int Fortbildungskongress für Klin Anästhesiol, Wien, 1967.
- 80 Gersmeyer EF, Yasargil CY (Hrsg): Schock und hypotone Kreislaufstörungen. Stuttgart, Thieme, 1978.
- 81 Maze M: Hepatic physiology, in Miller RD (Hrsg): Anesthesia. New York, Livingstone, 1990, pp 585-598.

- 82 Lutz J, Henrich H, Bauereisen E: Oxygen supply and uptake in the liver and the intestine. *Pflügers Arch* 1975;360:7-15.
- 83 Scholtholt J, Lochner W, Renn H, Shiraiishi T: Die Wirkung von Noradrenalin, Adrenalin, Isoprotterenol und Adenosin auf die Durchblutung der Leber und des Splanchnicusgebietes des Hundes. *Pflügers Arch* 1967;293:129-154.
- 84 Scholtholt J, Shiraiishi T: Die Wirkung einer allgemeinen Hypoxie, Hypocapnie und Hypercapnie auf die Durchblutung der Leber und des Splanchnicusgebietes des narkotisierten Hundes. *Pflügers Arch* 1970;318:185-201.
- 85 Larsen JA, Krarup N, Munck A: Liver hemodynamics and liver function in cats during graded hypoxic hypoxemia. *Acta Physiol Scand* 1976;98:257-262.
- 86 Tashkin DP, Goldstein PJ, Simmons DH: Hepatic lactate uptake during decreased liver perfusion and hypoxemia. *Am J Physiol* 1972;223:968-974.
- 87 Park R, Leach WJ, Arief A: Determination of liver intracellular pH in vivo and its homeostasis in acute acidosis and alkalosis. *Am J Physiol* 1979;263:F240-F245.
- 88 Hindman BJ: Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: Physiologic considerations. *Anesthesiology* 1990;72:1064-1076.
- 89 Seeling W, Ahnefeld FW: Grundlagen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sowie der perioperativen Infusionstherapie. Oberursel, Fresenius, 1984.
- 90 Larsen R: Anästhesie. München, Urban & Schwarzenberg, 1990.
- 91 Dudziak R: Lehrbuch der Anästhesiologie. Stuttgart, Schattauer, 1980.
- 92 Yao FSF, Artusio JF: Anästhesiologie. Stuttgart, Fischer, 1985.
- 93 Gruber UF: Blutersatz. Berlin, Springer, 1968.
- 94 Tarhan S: Cardiovascular anesthesia and postoperative care. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1982.
- 95 Eisterer H, Mayrhofer O, Steinbereithner K: Zur Pathophysiologie der Citratalkalose (Abstract). 3. Kongress Eur Ges Exp Chir, München, 1968.
- 96 Atkinson RS, Rushman GB, Lee JA: Synopsis der Anästhesie. Stuttgart, Fischer, 1986.
- 97 Müller N: Transfusionsmedizin. in Lawin P (Hrsg): Praxis der Intensivbehandlung. Stuttgart, Thieme, 1989.
- 98 Abel M, Fürste HO, Pringsheim W, Sievers JW, Otto J: Transfusionsbedingte Säurebelastung durch Erythrocytenkonzentrate im Neugeborenenalter. *Infusionstherapie* 1984;11:267-269.
- 99 Zander R: Round Table Diskussion, in Hämodilution und autologe Transfusionsmethoden. *Klin Wochenschr* 1988;66(suppl XV):40-56.
- 100 Pearl RG, Rosenthal MH: Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med* 1985;79:391-393.
- 101 Gofferje H: Störungen des Säure-Basen-Haushaltes. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Med Welt* 1976;27:1617-1621.
- 102 Gotch FA: Progress in hemodialysis. *Clin Nephrol* 1978;9:144 (zitiert bei [31]).
- 103 Seyffart G: Bestandsaufnahme zur Bicarbonatdialyse. Fresenius Stiftung, Wiss Informationen *Nephrol* 1983;1:133-139.
- 104 Man NK, Fournier G, Thireau P, Gaillard JL, Funck-Brentano JL: Effect of bicarbonate-containing dialysate on chronic hemodialysis patients: A comparative study. *Artif Organs* 1982;6:421-425.
- 105 Graefe U, Follette WC, Vizzo JE, Goodisman LD, Scribner BH: Reduction in dialysis-induced morbidity and vascular instability with the use of bicarbonate in dialysate. *Proc Dial Transplant Forum* 1976; pp 203-205.
- 106 Mastrangelo F, Rizelli S, Corliano C, Montinaro AM, de Blasi V, Alfonso L, Aprile M, Napoli M, Laforgia R: Benefits of bicarbonate dialysis. *Kidney Int* 1985;28:188-193.
- 107 Wathen RL, Ward RA, Harding GB, Meyer LC: Acid-base and metabolic responses to anion infusion in the anesthetized dog. *Kidney Int* 1982;21:592-599.
- 108 Kelleher SP, Schulman GS: Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987;9:235-236.