

R. Sümpelmann¹
T. Schürholz¹
G. Marx²
O. Ahrenshop¹
R. Zander³

Massivtransfusionen mit gewaschenen Erythrozyten: Beeinflussung des Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalts durch verschiedene Waschlösungen

*Massive Transfusion of Washed Red Blood Cells: Acid-base and Electrolyte
Changes for Different Wash Solutions*

Originalie

Zusammenfassung

Ziel der Studie: Die Zusammensetzung der Erythrozytenstandardwaschlösung isotone Kochsalzlösung (NaCl) für Cellsaver, weicht erheblich von den physiologischen Verhältnissen ab. Deshalb sollte in einem Tiermodell untersucht werden, welche Auswirkungen Waschlösungen für Massivtransfusionen auf den Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalt (SBEH) junger Schweine haben. **Methodik:** Nach Zustimmung der Bezirksregierung wurden bei jeweils 5 deutschen Landschweinen (KG $10,6 \pm 1,1$ kg, Blutvolumen 848 ± 88 ml) in 15 Zyklen je 100 ml arterielles Blut über einen Cellsaver (Haemolite 2plus, Haemonetics) mit NaCl, Vollelektrolytlösung (VE, V Infusionslösung 296 mval Elektrolyte, Baxter) oder einer physiologischen Erythrozytenprotektionslösung (PEP, 3,2% Gelatine, pH 7,40, CHCO_3 24 mmol/l) gewaschen und retransfundiert. Zu Versuchsbeginn und bei jedem dritten Zyklus wurden Parameter des SBEH aus systemischen Blutproben und dem Retransfundat bestimmt. **Ergebnisse:** In der Gruppe NaCl fielen die systemischen Werte für pH, HCO_3 und Base Excess (BE) ab, während der Chloridgehalt (Cl) anstieg ($p < 0,05$). In der Gruppe VE fiel der pH-Wert tendenziell ab (n.s.), während HCO_3 , BE und Cl sich nicht änderten. In der Gruppe PEP stiegen pH-Wert, HCO_3 und BE tendenziell an und Cl fiel ab (n.s.). Das freie Hämoglobin (fHb) stieg mit NaCl und VE an ($p < 0,05$) und blieb mit PEP gleich. Der Lactatverlauf war in allen drei Gruppen vergleichbar. **Schlussfolgerung:** Mit NaCl muss nach Massivtransfusionen eine Dilutionsazidose entstehen, weil HCO_3 im Extrazellulärraum verdünnt wird. Die Azidose äussert sich auch durch eine erhöhte Chlorid-Konzentration. VE und

Abstract

Objective: The composition of normal saline (NaCl), the standard wash solution for cell saver autotransfusion, is considerably different from physiologic plasma values in small infants. Therefore, we investigated acid-base and electrolyte changes during massive cell saver autotransfusion with different wash solutions in young pigs. **Methods:** After approval by the animal protection authorities 15 young pigs (weight 10.6 ± 1.1 kg, blood volume 848 ± 88 ml, mean \pm SD) underwent 15 cycles of cell saver autotransfusion (Haemolite 2plus, Haemonetics). For each cycle, 100 ml arterial blood was withdrawn, washed with NaCl, physiologic multielectrolyte solution (PME, V Infusionslösung 296 mval Elektrolyte, Baxter) or physiologic erythrocyte protection solution (PEP, 3.2% gelatine, pH 7.40, CHCO_3 24 mmol/l), and then retransfused. Analyses of acid-base, electrolyte, and hematologic parameters were performed for systemic and washed blood samples. **Results:** For NaCl there was a progressive decrease in systemic pH, HCO_3 and base excess (BE) and an increase in chloride values (Cl) ($p < 0.05$). Use of PME slightly decreased pH (n.s.), whereas HCO_3 , BE and Cl remained stable. PEP slightly increased pH, HCO_3 and BE, and decreased Cl (n.s.). Free hemoglobin increased in NaCl and PME ($p < 0.05$) and was below baseline in PEP (n.s.). Lactic acid course was comparable in all groups. **Conclusions:** The use of NaCl as wash solution for massive autotransfusion resulted in metabolic acidosis caused by dilution of HCO_3 and increased Cl values. Fewer systemic acid-base and electrolyte changes were observed, when blood was washed with PME or PEP. The decreased hemoglobin release with PEP is

587

Institutsangaben

¹ Zentrum Anästhesiologie der Medizinischen Hochschule Hannover

² Department of Anaesthesia, University of Liverpool

³ Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Sümpelmann · Zentrum Anästhesiologie, OE 8060, Medizinische Hochschule Hannover · Carl-Neuberg-Str.1 · 30625 Hannover · E-mail: suempelmann.robort@mh-hannover.de

Bibliografie

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38: 587–593
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0939-2661

PEP enthalten physiologischere Elektrolytmuster und Bikarbonat bzw. -vorstufen, so dass die Störungen des SBEH deutlich geringer ausfallen. Das niedrigere fHb nach PEP ist möglicherweise Folge eines spezifischen erythrozytenprotektiven Effektes von Gelatine. NaCl als Waschlösung für EK oder als Zusatz zu Volumenersatzmitteln kann speziell bei Kindern mit hohem Transfusions- oder Infusionsbedarf zu erheblichen Störungen des SBEH führen.

Schlüsselwörter

Massivtransfusion · Säure-Basen-Haushalt · Erythrozyten · Waschlösung · Cellsaver

Einleitung

Die derzeitige Standardwaschlösung für die maschinelle Auto-transfusion (MAT) ist entsprechend den „Guidelines of the American Association of Blood Banks“ [8] und den Empfehlungen der Herstellerfirmen [26] isotone Kochsalzlösung (NaCl). In einigen klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen wurde auch Ringerlaktat als Waschlösung verwendet [35–37]. Untersuchungen über die Beeinflussung des Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalts (SBEH) durch verschiedene Waschlösungen liegen nur vereinzelt vor (z. B. [9,10]). Durch den Waschvorgang wird der nichtzelluläre Anteil des aufzubereitenden Blutes fast vollständig entfernt und durch Waschlösung ersetzt. Da NaCl kein Bikarbonat enthält, führt das Waschen von Erythrozytensuspensionen mit NaCl zu einem ausgeprägten Basenverlust [39]. In der vorliegenden tierexperimentellen Studie sollte deshalb eine perioperative Standardsituation extrem ausgedehnt werden, um die während einer Massivtransfusion mit gewaschenen autologen Erythrozyten hervorgerufenen Veränderungen des SBEH für die verschiedenen Waschlösungen NaCl, physiologische Vollelektrolytlösung mit metabolisierbaren Anionen oder physiologische Erythrozytenprotektionslösung (bikarbonathaltige Vollelektrolytlösung mit Gelatinezusatz [40]) zu untersuchen.

Material und Methoden

Nach Genehmigung des Tierversuchsvorhabens durch die Bezirksregierung Hannover wurden 15 weibliche Ferkel des Typs „Deutsche Landrasse“ (Alter 6 Wochen) nach Randomisierung mittels Zufallszahlen in drei Versuchsgruppen aufgeteilt. Nach Prämedikation mit Azaperon wurden die Versuchstiere gewogen und dann mit Thiopental, Fentanyl und Pancuronium anästhesiert, endotracheal intubiert und mit Sauerstoff kontrolliert beatmet (Servo 900B, Siemens Elema, Stockholm, Schweden). Nach chirurgischer Freilegung wurden 5F-Schleusen (Arrow, Reading, USA) in die Arteria carotis und Vena jugularis eingelegt. Nach Heparinisierung mit $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ und Infusion von 100 ml Hydroxyäthylstärke (Rheohes, Braun, Melsungen) wurden 100 ml arterielles Blut in die Zentrifugenglocke eines Cellsavers (Haemolite 2plus mit 100 ml Glocke, Haemonetics, Braintree, USA) gepumpt, zentrifugiert und mit 500 ml isotoner Kochsalzlösung (NaCl), physiologischer Vollelektrolytlösung (VE, V Infusionslösung 296 mval Elektrolyte, Baxter, Irvine, USA) oder physiologischer Erythrozytenprotektionslösung (PEP, Braun, Schweiz; Zusammen-

possibly due to a gelatine specific electrostatic surface coating of erythrocyte membranes. For massive transfusion of washed red blood cells, physiologic multielectrolyte solution and physiologic erythrocyte protection solution should be preferred to NaCl, especially for small infants.

Key words

Massive transfusion · acid-base · red blood cells · wash solution · cell saver

Tab. 1 Zusammensetzung der Waschlösungen isotone Kochsalzlösung (NaCl), physiologische Vollelektrolytlösung (VE) und physiologische Erythrozytenprotektionslösung (PEP)

Stoffgruppe	Einheit		NaCl	VE	PEP
Kationen	mmol/l	Natrium	154	140	140
		Kalium	–	5	4
		Kalzium	–	–	–
		Magnesium	–	1,5	–
Anionen	mmol/l	Bikarbonat	–	–	24
		Chlorid	154	98	72,5
		Phosphat	–	–	5
		Azetat	–	27	10,5
		Gluconat	–	23	–
Kolloide	%	Gelatine	–	–	3,2
Metabolite	mmol/l	Glukose	–	–	5

setzung der Waschlösungen siehe Tab. 1) gewaschen. Nach Abschluss von Zentrifugation und Waschvorgang wurde der Inhalt der Zentrifugenglocke über die Vena jugularis retransfundiert. Bei jedem Versuchstier wurden insgesamt 15 Waschzyklen durchgeführt, so dass jeweils 1500 ml Blut pro Tier gewaschen wurden. Vor Versuchsbeginn und nach jedem dritten Waschzyklus wurden Blutproben aus der arteriellen Schleuse und dem Retransfusionsbeutel entnommen. Aus jeder Blutprobe wurden pH, pO_2 , pCO_2 , aktuelle Basenabweichung (BE), aktuelles Bikarbonat (HCO_3^-) (ABL 325, Radiometer Copenhagen, Dänemark), Natrium, Chlorid, Kalium, ionisiertes Kalzium, Glukose und Laktat (ABL 625, Radiometer Copenhagen, Dänemark), Hämoglobin, Sauerstoffsättigung (OSM 3, Radiometer Copenhagen, Dänemark), Hämatokrit (Zentrifugation), freies Hämoglobin (Photometer), Protein (Biuret-Reaktion) und kolloidosmotischer Druck (Onkometer BMT 921, Membranpermeabilität 20.000 Dalton, Berliner Messtechnik, Berlin, Deutschland) bestimmt. Für die systemischen Blutproben wurden die Anionenlücken aus der Differenz der Natriumkonzentrationen und der Summe der Bikarbonat- und Chloridkonzentrationen errechnet.

Datenverarbeitung und statistische Auswertung. Alle Daten wurden in eine Datenbank (dBase III plus, Borland) eingegeben und mit einem Statistikprogramm SPSS 8.0 für Windows ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte in 4 Schritten: 1. Unterschiede zwischen systemischen und gewaschenen Blutproben innerhalb einer Versuchsgruppe wurden für jeden Messzeit-

punkt mit einem Wilcoxon-Test auf statistische Signifikanz überprüft (Überprüfung des Wascheffektes). 2. Unterschiede der Ergebnisse der systemischen Blutproben zwischen den drei Versuchsgruppen wurden für jeden Messzeitpunkt mit dem Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz überprüft (globaler Gruppenvergleich). 3. Für Parameter mit signifikantem Unterschied im globalen Gruppenvergleich wurden die Gruppen paarweise mit dem U-Test (Mann-Whitney) verglichen (paarweiser Gruppenvergleich). 4. Verläufe von Parametern innerhalb einer Versuchsgruppe wurden auf statistisch signifikante Änderungen untersucht, indem die Ergebnisse von einzelnen Messzeitpunkten mit denen am Versuchsbeginn verglichen wurden (systemische Auswirkung des Wascheffektes). Die Tests wurden am Versuchsende (15. Zyklus versus Versuchsbeginn) begonnen und abgebrochen, wenn Unterschiede nicht mehr signifikant waren (Wilcoxon-Test, schrittweises Testen a priori geordneter Hypothesen). Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung graphisch dargestellt. Testergebnisse wurden für $p < 0,05$ als statistisch signifikant und für $p < 0,01$ als statistisch hochsignifikant verschieden angesehen [13, 15].

Ergebnisse

Biometrische Daten, Versuchsdauer und Vitalparameter. Das Gewicht (kg) der Versuchstiere (NaCl: $10,9 \pm 1,5$, VE $10,9 \pm 0,8$, PEP $9,7 \pm 0,5$; ns) und die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck zu Versuchsbeginn waren in den drei Versuchsgruppen vergleichbar. Die mittlere gesamte Versuchsdauer betrug 238 ± 11 min. Ein einzelner Waschzyklus dauerte im Mittel $10 \pm 0,5$ min. Die rektale Körpertemperatur konnte bei allen Versuchstieren durch Vorwärmung der Waschlösungen und Bestrahlung mit einer Rotlichtlampe während der

gesamten Versuchsdauer konstant zwischen $35,5$ und $37,5$ °C gehalten werden. Bei den Versuchstieren in NaCl und VE wurde ab dem 9. Waschzyklus Norepinephrin in variabler Dosierung infundiert (Titration mit Tropfinfusion 1 mg auf 1000 ml NaCl), um den arteriellen Mitteldruck auf Werte um 70 mmHg zu halten. Dies war bei keinem Tier der Gruppe PEP notwendig.

Säure-Basen-Haushalt. Der systemische pH-Wert war zu Versuchsbeginn in allen drei Gruppen vergleichbar und im weiteren Versuchsverlauf ab dem 9. Waschzyklus signifikant unterschiedlich (globaler Gruppenvergleich). Im paarweisen Gruppenvergleich war der systemische pH-Wert in NaCl ab dem 9. Waschzyklus signifikant niedriger als in VE und PEP und in VE ab dem 12. Waschzyklus niedriger als in PEP. Die systemischen Kohlendioxidpartialdrücke waren an keinem Messzeitpunkt signifikant unterschiedlich. Im globalen und paarweisen Gruppenvergleich waren die systemischen Bikarbonatkonzentrationen ab dem 6. Waschzyklus und die aktuellen systemischen Basenabweichungen (BE) ab dem 9. Waschzyklus signifikant verschieden. Die Laktatkonzentrationen nahmen im Versuchsverlauf in allen drei Gruppen tendenziell ab ($p = 0,06$) (Tab. 2 und 3).

Elektrolyt-Haushalt. Die systemischen Natriumkonzentrationen waren an keinem Messzeitpunkt signifikant unterschiedlich. Die systemischen Kaliumkonzentrationen waren in NaCl ab dem 3. Waschzyklus niedriger als in PEP und ab dem 6. Waschzyklus niedriger als in VE. Die systemischen ionisierten Kaliumkonzentrationen waren im Versuchsverlauf in NaCl und VE ab dem 9. Waschzyklus signifikant niedriger als am Versuchsbeginn und änderten sich in PEP nicht. Die systemischen Chloridkonzentrationen waren ab dem 9. Waschzyklus in NaCl signifikant höher als in VE und PEP und in VE ab dem 12. Waschzyklus signifikant höher als in PEP (Tab. 2 und 3).

Tab. 2 Veränderungen der Messparameter in den Versuchsgruppen mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl), physiologischer Vollelektrolytlösung (VE) und physiologischer Erythrozytenprotektionslösung (PEP) (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	Einheit	Versuchsbeginn			p^1	Versuchsende			p^2
		NaCl	VE	PEP		NaCl	VE	PEP	
pH		$7,33 \pm 0,03$	$7,36 \pm 0,08$	$7,38 \pm 0,05$	ns	$7,16 \pm 0,04^*$	$7,29 \pm 0,09$	$7,43 \pm 0,03$	$<0,01$
pCO ₂	mmHg	$34,5 \pm 3,9$	$34,5 \pm 2,2$	$34,3 \pm 3,5$	ns	$42,4 \pm 3,5^*$	$41,2 \pm 10$	$35,7 \pm 1$	ns
Bikarbonat	mmol/l	$17,7 \pm 0,75$	$19,1 \pm 2,5$	$18,5 \pm 1,4$	ns	$14,7 \pm 0,9^*$	$18,9 \pm 1,6$	$23,5 \pm 1,2$	$<0,01$
Base excess	mmol/l	$-7,1 \pm 0,6$	$-5,4 \pm 3,8$	$-5,5 \pm 2,1$	ns	$-13,7 \pm 1,6^*$	$-7,2 \pm 2,4$	$-0,1 \pm 1,4$	$<0,01$
Laktat	mmol/l	$1,8 \pm 0,6$	$2,1 \pm 1,3$	$2,2 \pm 0,6$	ns	$1,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,5$	$<0,05$
Natrium	mmol/l	$134 \pm 7,5$	$138 \pm 1,1$	140 ± 2	ns	$136 \pm 5,5$	$134 \pm 1,2^*$	138 ± 2	ns
Kalium	mmol/l	$3,3 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	ns	$3,3 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$<0,05$
Chlorid	mmol/l	$101 \pm 7,5$	104 ± 3	106 ± 4	ns	$115 \pm 4,7^*$	$104 \pm 2,5$	$96 \pm 2,6$	$<0,01$
ionisiertes Kalzium	mmol/l	$1,3 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,05$	ns	$1,2 \pm 0,08^*$	$1,1 \pm 0,07^*$	$1,3 \pm 0,03$	$<0,05$
Anionenlücke	mmol/l	$15,5 \pm 0,4$	$14,3 \pm 1,9$	$15,2 \pm 1,1$	ns	$6,7 \pm 1,3^*$	$11,3 \pm 1,9$	$18,5 \pm 1,9$	$<0,01$
Hämoglobin	g/dl	$9,9 \pm 1,9$	$10,1 \pm 1,2$	$11 \pm 0,6$	ns	$12,4 \pm 0,5^*$	$12,5 \pm 2^*$	$7,1 \pm 0,7$	$<0,05$
Hämatokrit	%	29 ± 5	30 ± 4	30 ± 3	ns	$40 \pm 1^*$	$37 \pm 6^*$	$22 \pm 1,6$	$<0,01$
freies Hämoglobin	mg/l	55 ± 11	35 ± 23	68 ± 34	ns	74 ± 13	$103 \pm 54^*$	18 ± 4	$<0,05$
Protein	g/dl	$4,3 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,6$	ns	$1,6 \pm 0,4^*$	$1,4 \pm 0,1^*$	$2,4 \pm 0,2$	$<0,05$
KOD	mmHg	$12,3 \pm 0,4$	$11,9 \pm 1,9$	$11,8 \pm 1,1$	ns	$3,8 \pm 0,8^*$	$3,8 \pm 0,5^*$	$14,1 \pm 0,5$	$<0,05$
arterieller Mitteldruck	mmHg	92 ± 3	98 ± 7	92 ± 20	ns	$67 \pm 10^*$	$81 \pm 8,5^*$	88 ± 7	$<0,05$
Herzfrequenz	min ⁻¹	107 ± 24	108 ± 12	92 ± 24	ns	$163 \pm 25^*$	$156 \pm 10^*$	96 ± 25	$<0,05$

¹p- Wert für globalen Gruppenvergleich am Versuchsbeginn, ²p- Wert für globalen Gruppenvergleich am Versuchsende, * $p < 0,05$ Versuchsende vs. Versuchsbeginn

Tab. 3 Messparameter des Retransfundats aus Waschzyklus 3 – 15 für die Versuchsgruppen isotone Kochsalzlösung (NaCl), physiologische Vollelektrolytlösung (VE) und physiologische Erythrozytenprotektionslösung (PEP) (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	Einheit	NaCl	VE	PEP	p*
pH		7,39 \pm 0,05	7,33 \pm 0,06	7,4 \pm 0,03	ns
pCO ₂	mmHg	10,3 \pm 0,56	13,7 \pm 1,47	35,6 \pm 1,77	<0,01
Bikarbonat	mmol/l	6,3 \pm 0,66	7,1 \pm 1,07	22 \pm 0,96	<0,05
Base excess	mmol/l	-16,6 \pm 1,46	-17,2 \pm 2,26	-2,4 \pm 1,19	<0,05
Laktat	mmol/l	0,3 \pm 0,09	0,4 \pm 0,15	0,3 \pm 0,16	ns
Natrium	mmol/l	147 \pm 1,92	131 \pm 0,32	132 \pm 1,01	<0,01
Kalium	mmol/l	0,6 \pm 0,11	4,6 \pm 0,07	3,6 \pm 0,08	<0,01
Chlorid	mmol/l	138 \pm 1,29	95 \pm 0,82	79 \pm 1,1	<0,01
ionisiertes Kalzium	mmol/l	0,3 \pm 0,05	0,3 \pm 0,07	1,1 \pm 0,03	<0,05
Hämoglobin	g/dl	10,1 \pm 1,09	10,4 \pm 0,82	7,7 \pm 0,63	<0,05
Hämatokrit	%	31 \pm 3,7	31 \pm 2,8	25 \pm 2,1	<0,05
freies Hämoglobin	mg/l	10,1 \pm 1,1	10,4 \pm 0,8	7,7 \pm 0,6	<0,05
Protein	g/dl	0,45 \pm 0,14	0,57 \pm 0,21	2,98 \pm 0,06	<0,05

*Kruskal-Wallis-Test

Hämoglobin und freies Hämoglobin. Im globalen Gruppenvergleich waren die systemischen Hämoglobinkonzentrationen und Hämatokritwerte ab dem 9. Waschzyklus signifikant verschieden. Im paarweisen Gruppenvergleich waren die systemischen Hämoglobinkonzentrationen und Hämatokritwerte in den Gruppen NaCl und VE ab dem 9. Waschzyklus hochsignifikant höher als in PEP. Die Gruppen NaCl und VE unterschieden sich nicht. Im Versuchsverlauf waren die Hämoglobin- und Hämatokritwerte in den Gruppen NaCl und VE ab dem 12. Waschzyklus signifikant höher als am Versuchsbeginn. In der Gruppe PEP fielen die Hämoglobin- und Hämatokritwerte ab und waren ab dem 3. Waschzyklus tendenziell niedriger ($p = 0,06$) als am Versuchsbeginn.

Die systemischen freien Hämoglobinkonzentrationen waren im globalen Gruppenvergleich am 12. und 15. Waschzyklus signifikant unterschiedlich. Im paarweisen Gruppenvergleich waren die systemischen freien Hämoglobinkonzentrationen am 12. und 15. Waschzyklus in der Gruppe NaCl und VE signifikant höher als in PEP. Die freien Hämoglobinkonzentrationen waren zwischen den Gruppen NaCl und VE nicht verschieden. Im Versuchsverlauf war das freie Hämoglobin in den Gruppen NaCl und VE ab dem 12. Waschzyklus signifikant höher und in der Gruppe PG ab dem 12. Waschzyklus signifikant niedriger als zu Versuchsbeginn (Tab. 2 und 3).

Plasmaproteine. Im globalen Gruppenvergleich waren die Plasmaproteine ab dem 9. Waschzyklus zwischen den Gruppen verschieden. Im paarweisen Gruppenvergleich waren die Plasmaproteinkonzentrationen ab dem 9. Waschzyklus in den Gruppen NaCl und VE niedriger als in PEP. Die Plasmaproteinkonzentrationen der Gruppen NaCl und VE unterschieden sich nicht. Im Versuchsverlauf waren die Plasmaproteinkonzentrationen der Gruppen NaCl und VE ab dem 3. Waschzyklus signifikant niedriger als am Versuchsbeginn und in der Gruppe PEP ab dem 3.

Waschzyklus tendenziell niedriger ($p = 0,06$) als am Versuchsbeginn (Tab. 2 und 3).

Diskussion

Mit dem verwendeten Tiermodell wurde eine perioperative Standardsituation extrem ausgedehnt: Im ersten Teil jedes Versuchszyklus entstand ein Blutverlust, der im zweiten Teil des Versuchszyklus durch Transfusion von gewaschenen Erythrozyten ersetzt wurde. In Abweichung zum klinisch üblichen Vorgehen wurde das Blut nicht mit einem Vakuum in ein Reservoir gesaugt, sondern direkt mit der Rollerpumpe des Cellsavers in die Zentrifugenglocke gepumpt. Der Hämatokrit des Retransfundats betrug nicht wie üblich 60%, sondern 30%. Es wurden auch keine zusätzlichen Infusionen verabreicht, damit das Volumen des Extrazellulärraums möglichst konstant blieb. Bei einem errechneten Blutvolumen [32] von 840 ml und einem gewaschenen Blutvolumen von 1500 ml lag laut Definition eine Massivtransfusion vor. Das initiale errechnete Plasmavolumen [23] betrug 588 ml (Hämatokrit 30%), so dass mit jedem Waschzyklus 70 ml Plasma aus 100 ml Blut ausgewaschen wurden. Die Retransfusion führte mit jedem Waschzyklus zu einer Verdünnung des Plasmas mit der Folge, dass nach dem ersten Zyklus noch 88% des Ausgangswertes (518 ml Plasmavolumen Zyklusende/588 ml Plasmavolumen Zyklusbeginn = 0,88) und nach dem zweiten Zyklus davon wieder 88% (entsprechend 77,4% des initialen Plasmavolumens) vorhanden war. Vorrausgesetzt, dass das Plasmavolumen konstant blieb, wären nach 15 Waschzyklen noch 14,7% des initialen Plasmavolumens vorhanden. Rein rechnerisch hätte also im Versuchsverlauf schrittweise ein Plasmaaustausch von insgesamt 85% stattfinden können. Während des Versuchsverlaufs wurde also nicht nur eine Massivtransfusion mit autologen Erythrozyten, sondern auch ein fast vollständiger Plasmaaustausch mit der jeweiligen Waschlösung durchgeführt. Die Versuchstiere wurden kontrolliert beatmet, so dass sichergestellt war, dass die gefundenen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt keine respiratorischen Ursachen hatten.

Die Versuchstiere hatten zu Versuchsbeginn eine metabolische Azidose mit erniedrigten systemischen Bikarbonatkonzentrationen und einer negativen Basenabweichung. Im weiteren Versuchsverlauf wurde die metabolische Azidose verstärkt, wenn isotone Kochsalzlösung als Waschlösung verwendet wurde. Die Azidose war nicht Folge einer erhöhten Laktatproduktion. Die Störungen des Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalts wurden minimiert, wenn Waschlösungen verwendet wurden, die eine Bikarbonatvorstufe (VE) oder Bikarbonat (PEP) enthielten. Die Natrium-, Kalium- und ionisierten Kalziumkonzentrationen blieben in allen drei Gruppen innerhalb der physiologischen Grenzen, während sich die Chloridkonzentrationen in den Versuchsgruppen genau diametral entgegengesetzt zu den Bikarbonatkonzentrationen änderten.

Jede Abnahme der extrazellulären HCO₃⁻-Konzentration unter den physiologischen Normalwert von 24 mmol/l ist letztendlich Symptom einer nicht-respiratorischen Azidose. Die Zunahme der Azidose in der Gruppe NaCl entstand primär durch Auswaschen von HCO₃⁻-haltigem Plasma, welches durch HCO₃⁻-freie Kochsalzlösung ersetzt wurde. Diese Befunde entsprechen am

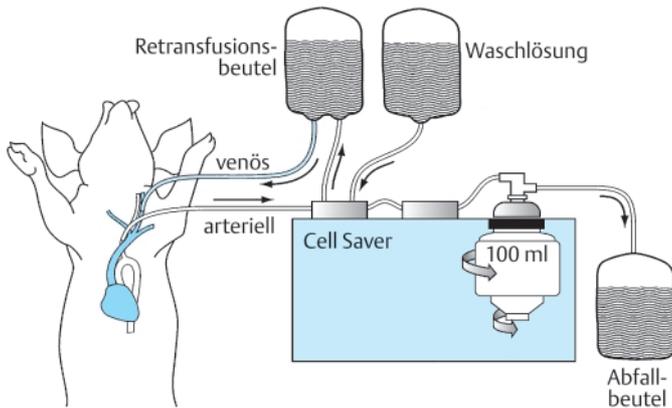


Abb. 1 Versuchsaufbau: In 15 Waschzyklen wurden insgesamt 1500 ml Blut schrittweise mit verschiedenen Waschlösungen gewaschen und retransfundiert.

ehsten einer von Shires et al. erstmals beschriebenen Dilutionsazidose [5, 24, 38]. In einem Tierversuch mit Hunden konnten die Autoren zeigen, dass die rasche Infusion von 1500 ml isotoner Kochsalzlösung zu einem Abfall des pH-Wertes von 7,55 auf 7,21 führte, während die ebenso rasche Infusion einer Kochsalzlösung mit Bikarbonatzusatz keine Änderung des pH-Wertes bewirkte. Daraus folgerten die Autoren, dass die Azidose in den Versuchstieren entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung bei gleichbleibender Kohlendioxidproduktion in den Geweben und konstanter Kohlendioxidatmung über die Lunge (Kohlendioxidpartialdruck bleibt gleich) aus der Verdünnung des Bikarbonats (Bikarbonatkonzentration sinkt) im Extrazellulärraum entstand (Folge: pH-Wert nimmt ab). Um den Dilutionseffekt vom Einfluss der Elektrolytzusammensetzung von isotoner Kochsalzlösung zu unterscheiden, führte Asano et al. [1] ebenfalls bei Hunden schnelle Infusionen von isotonen Kochsalz-, Glukose- und Mannitlösungen durch und fand in allen drei Gruppen identische Verringerungen der pH-Werte. Er folgerte daraus, dass die von ihm gefundenen metabolischen Azidosen primär nur mit der infusionsbedingten Verdünnung von Bikarbonat und nicht mit der durch isotoner Kochsalzlösung hervorgerufenen Erhöhung der Chloridkonzentration im Extrazellulärraum zusammenhängen können. Die im vorliegenden Versuch gefundenen Störungen des Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalts wurden daher primär nicht durch die unterschiedlichen Chloridkonzentrationen der verschiedenen Waschlösungen hervorgerufen, sondern die Chloridkonzentrationen im Extrazellulärraum haben sich sekundär so geändert, dass die Elektroneutralität im Extrazellulärraum (Summe der Kationen gleich Summe der Anionen) wiederhergestellt wurde [12]. Der durch das Auswaschen von Bikarbonat und Plasmaproteinen hervorgerufene Verlust an negativen Ladungen wurde also in der Gruppe NaCl durch das reichlich vorhandene Chlorid, in der Gruppe VE zusätzlich durch die metabolisierbaren Anionen Azetat und Glukonat und in der Gruppe PEP zusätzlich durch Bikarbonat, negativ geladene Gelatine und Phosphat ersetzt. Diese Veränderungen des Anionengleichgewichts spiegeln sich auch in den errechneten Anionenlücken wieder [30, 31]. Die klinische Relevanz von Störungen des Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalts durch isotoner Kochsalzlösung konnte erstmals von Goodkin und später von Singbartl, McFarlane, Azzam, Mathes und Scheingraber nachgewiesen werden [2, 6, 16, 18, 21, 25].

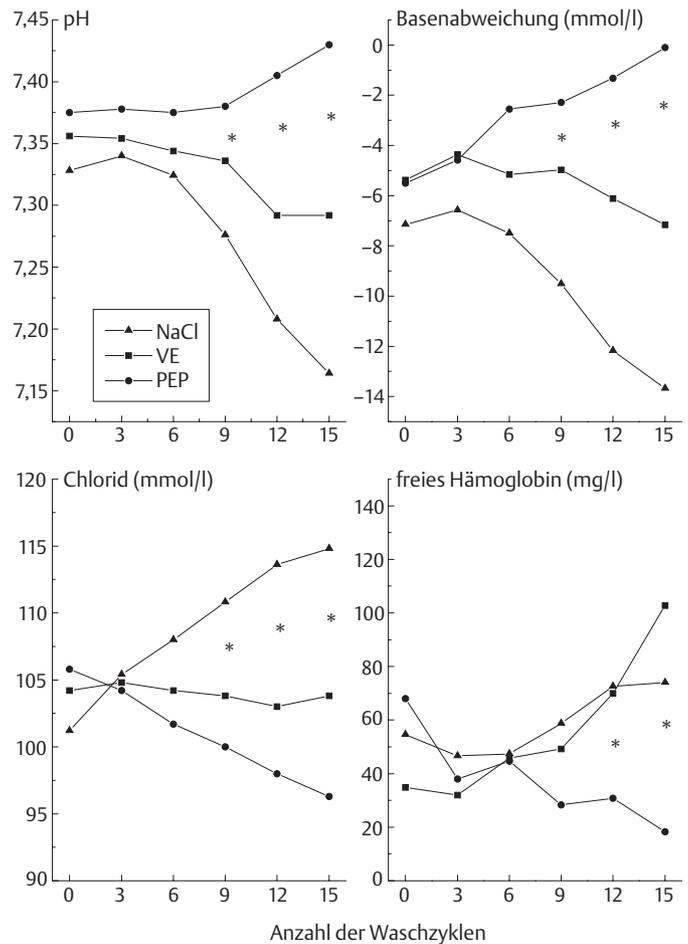


Abb. 2 Vergleich von pH, Basenabweichungen, Chloridkonzentrationen und freiem Hämoglobin der systemischen Blutproben in den Gruppen isotoner Kochsalzlösung (NaCl), physiologische Vollelektrolytlösungen (VE) und physiologische Erythrozytenprotektionslösung (PEP) (Mittelwerte, *p < 0,005, globaler Gruppenvergleich, Kruskal-Wallis-Test)

Die gemessenen Plasmaproteinkonzentrationen nahmen in allen drei Gruppen kontinuierlich ab, weil sie ebenfalls mit jeder Retransfusion im Intravasalraum schrittweise verdünnt wurden. Die Plasmaproteinkonzentrationen waren in der Gruppe physiologische Erythrozytenprotektionslösung höher als in den Gruppen mit kristalloider Waschlösung, weil Gelatine ein Polypeptid ist, das in der Biuretreaktion mitgemessen wurde. Das Blut wurde in der Cellsaver-Glocke nicht konzentriert, so dass das Volumen des ausgewaschenen Plasmas dem Volumen an zugeführter Waschlösung entsprach. Mit zunehmender Dilution der Plasmaproteine nahm auch der kolloidosmotische Druck in den Gruppen mit kristalloider Waschlösung ab. In der Gruppe mit physiologischer Erythrozytenprotektionslösung stieg der kolloidosmotische Druck an, weil die onkotische Wirkung der zugeführten Gelatine offensichtlich stärker war, als der Verlust an onkotischer Wirkung durch Dilution der Plasmaproteine. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die gelatinehaltige Waschlösung genauso wie andere künstliche Plasmaersatzmittel für junge Schweine hyperonkotisch ist [30, 31]. Da das Plasmavolumen in erster Linie durch den kolloidosmotischen Druck reguliert wird [7], entstanden entsprechend der Starling-Gleichung [27] in den Gruppen mit kristalloider und kolloidaler Waschlösung entgegengesetzte gerichtete Flüssigkeitsverschiebungen: In den Grup-

pen isotone Kochsalzlösung und physiologische Vollelektrolytlösung kam es im Versuchsverlauf zu einer Hämokonzentration mit ansteigenden Hämatokritwerten, also zu einer Verschiebung von Flüssigkeit von intravasal nach extravasal; in der Gruppe physiologische Erythrozytenprotektionslösung kam es zu einer Hämodilution mit tendenziell sinkenden Hämatokritwerten, also zu einer Flüssigkeitsverschiebung von extravasal nach intravasal. Eine zusätzliche Infusion wurde bewusst nicht durchgeführt, um das Volumen des Extrazellulärraumes möglichst konstant zu halten und den Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalt der Tiere nicht zusätzlich zu beeinflussen. Der Blutdruckabfall, der als Folge des abnehmenden Plasmavolumens bei den Versuchstieren mit kristalloider Waschlösung im letzten Versuchsdrittel auftrat, wurde deshalb mit einer Infusion von Katecholaminen behandelt. Die Versuchstiere mit physiologischer Erythrozytenprotektionslösung hatten während der gesamten Versuchsdauer eine stabile Hämodynamik. In weiteren Untersuchungen konnte mit dem verwendeten Versuchsmodell ebenfalls gezeigt werden, dass das Sauerstoffangebot nach einem fast vollständigen Plasmaaustausch mit den künstlichen Kolloiden Hydroxyethylstärke und Gelatine stabil aufrechterhalten werden kann, während es bei alleiniger Verwendung von Kristalloiden bei sehr niedrigem kolloidosmotischem Druck kritisch abfällt [30, 31].

Von verschiedenen Autoren wurde darauf hingewiesen, dass Veränderungen der Plasmaproteinkonzentrationen ebenfalls den Säure-Basen-Haushalt beeinflussen können [4, 17, 33]. Weil Plasmaproteine schwache Säuren sind, können Hypoproteinämien möglicherweise zu metabolischen Alkalosen und Hyperproteinämien zu metabolischen Azidosen beitragen. In einer *in vitro* Untersuchung von Rossing et al. [20] wurde allerdings zur Proteindilution eine Elektrolytlösung verwendet, die ca. 38 mmol HCO_3^- enthielt, so dass unklar bleibt, ob auch unter *in vivo* Bedingungen klinisch relevante Störungen des Säure-Basen-Haushalts durch Hypoproteinämien entstehen können. Die versuchsbedingte Dilution von Plasmaproteinen war ausserdem in allen drei Versuchsgruppen vergleichbar, so dass die gefundenen Unterschiede im Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalt nicht mit den Veränderungen der Plasmaproteinkonzentrationen zusammenhängen können.

Während des Versuchs wurden die Erythrozyten der Versuchstiere durch die Rollerpumpe des Cellsavers, die Zentrifugation und das Durchströmen mit Waschlösung mechanisch belastet. Erythrozyten werden *in vivo* und *in vitro* durch Plasmaproteine gegen mechanisch bedingte Hämolyse geschützt [3, 11]. Die freien Hämoglobinkonzentrationen waren in den Gruppen mit kristalloider Waschlösung am Versuchsende und auch im Retransfundat höher als in der Gruppe mit physiologischer Erythrozytenprotektionslösung. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf eine spezifische erythrozytenprotektive Wirkung von Gelatine zurückzuführen. Ähnlich den Plasmaproteinen enthält auch Gelatine eine grosse Anzahl von überwiegend anionischen Ladungen und kann deshalb Erythrozytenmembranen aufgrund von elektrostatischen Wechselwirkungen beschichten und vor mechanischer Belastung schützen [28, 29]. Der Anstieg des freien Hämoglobins kann allerdings auch durch das niedrigere Plasmavolumen in den Gruppen mit kristalloider Waschlösung begünstigt worden sein.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse haben klar gezeigt, dass Störungen des Säure-Basen-Elektrolyt-Haushalts durch isotone Kochsalzlösung als Waschlösung erst zu erwarten sind, wenn mehr als ein Patientenblutvolumen an gewaschenen Erythrozyten transfundiert wurde, also wenn eine Massivtransfusion mit gewaschenen Erythrozyten vorliegt. Diese Ergebnisse stimmen gut mit denen von Halpern [10] überein, der bei erwachsenen Hunden mit einem Körpergewicht zwischen 16 und 22 kg ebenfalls eine metabolische Azidose durch Massivautotransfusion von mit isotoner Kochsalzlösung gewaschenen Erythrozyten herbeiführen konnte. In einer zweiten Untersuchung konnte Halpern [9] ebenfalls zeigen, dass eine metabolische Azidose durch Massivautotransfusion nicht auftrat, wenn eine Waschlösung mit physiologischem Elektrolytmuster und Azetat als Bikarbonatvorstufe verwendet wurde. Die Metabolisierung der Bikarbonatvorstufen Azetat oder Laktat ist an stabile Kreislauf- und Stoffwechselfunktionen gebunden und ist bei Hypothermie, zum Beispiel während kardiopulmonalem Bypass, verzögert. Azetat wird von vielen Körperzellen im Zitratzyklus schnell metabolisiert und steigert dadurch den Sauerstoffverbrauch [14, 19, 34]. Laktat ist in der Klinik ein wichtiger Parameter für eine ungenügende Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe und kann im Operationssaal mit laktatsensitiven Elektroden gemessen werden. Wenn Laktat den Patienten in größeren Mengen als Infusions- oder Waschlösung zugeführt wird, verliert dieser Parameter seine Aussagefähigkeit. Wenn die Bikarbonatvorstufen Azetat oder Laktat wegen schlechten Kreislaufverhältnissen, eingeschränkten Organfunktionen oder Hypothermie nicht metabolisiert werden und akkumulieren, können nach Stabilisierung des Patienten sekundär metabolische Alkalosen auftreten [22]. Deswegen spricht einiges dafür, Waschlösungen für Massivautotransfusionen zu verwenden, die ein physiologisches Elektrolytmuster und als Pufferbase Bikarbonat enthalten. Solche Lösungen sind allerdings zur Zeit für den klinischen Einsatz als Waschlösung nicht verfügbar. Alternativ können auch bikarbonathaltige Substitutionslösungen für Hämofiltration oder Bikarbonathämodialyse verwendet werden.

Literatur

- 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; 1: 1245–1246
- Azzam FJ, Steinhard GF, Tracy TF, Gabriel KR. Transient perioperative metabolic acidosis in a patient with ileal bladder augmentation. *Anesthesiology* 1995; 83: 198–200
- Butler T, Bradley CA, Owensby JE. Plasma components protect erythrocytes against experimental haemolysis caused by mechanical trauma and by hypotonicity. *Int J Exp Path* 1992; 73: 27–33
- Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 453–467
- Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: review of a concept. *Kidney Int* 1975; 8: 279–283
- Goodkin DA, Raja RM, Saven A. Dilutional acidosis. *South Med J* 1990; 83: 354–355
- Grünert A. *Onkometrie*. Stuttgart: Kohlhammer-Verlag, 1985
- Guidelines for blood salvage and reinfusion in surgery and trauma. Bethesda: American Association of Blood Banks, 1993
- Halpern NA, Alicea M, Seabrook B, Spungen A, Greenstein R. Isolyte S, a physiologic multielectrolyte solution, is preferable to normal saline to wash cell saver salvaged blood: Conclusions from a prospective, randomized study in a canine model. *Crit Care Med* 1997; 25: 2031–2038

- ¹⁰ Halpern NA, Alica M, Seabrook B, Spungen AM, McElhinney AJ, Greenstein RJ. Cell saver autologous transfusion: Metabolic consequences of washing blood with normal saline. *J Trauma* 1996; 41: 407–415
- ¹¹ Kamenava MV, Antaki JF, Yelswarapu KK, Watach MJ, Griffith BP, Borovetz HS. Plasma protective effect on red blood cells exposed to mechanical stress. *ASAIO J* 1997; 43: 571–575
- ¹² Koch SM, Taylor RW. Chloride ion in intensive care medicine. *Crit Care Med* 1992; 20: 227–240
- ¹³ Lehmacher W. Multiples testen bei Verlaufskurvenanalysen-T2-Tests und Folgeanalysen mit t-Tests. In: Selbmann HK, Dietz K (Hrsg.). *Medizinische Informationsverarbeitung und Epidemiologie im Dienste der Gesundheit*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1988
- ¹⁴ Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Prinzipien der Biochemie*. New York: Elsevier, 1998
- ¹⁵ Marcus R, Peritz E, Gabriel KR. On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika* 1976; 3: 655–660
- ¹⁶ Mathes DD, Morell RC, Rohr MS. Dilutional acidosis: is it a real entity? *Anesthesiology* 1997; 86: 501–503
- ¹⁷ McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencl V. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med* 1986; 81: 86–90
- ¹⁸ McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994; 49: 779–781
- ¹⁹ Naylor JM, Forsyth GW. The alkalizing effects of metabolizable bases in the healthy calf. *Can J Vet Res* 1986; 50: 509–516
- ²⁰ Rossing TH, Maffeo N, Fencl V. Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2260–2265
- ²¹ Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265–1270
- ²² Schranz D, Schnittker C, Michel-Behnke I, Schmid FX, Wippermann CF. Metabolische Alkalose nach herzchirurgischen Eingriffen im Kindesalter. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30 (Suppl 1): S65–68
- ²³ Setiabudi M, Sheng HP, Huggins RA. Growth of the pig: changes in red cell and plasma volumes. *Growth* 1976; 40: 127–132
- ²⁴ Shires GT, Holman J. Dilution acidosis. *Ann Int Med* 1948; 28: 557–559
- ²⁵ Singbartl G, Dossmann H, Frankenberg C, Schleinzner W. Dilutionsazidose unter klinischen Bedingungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30 (Suppl 1): S58–61
- ²⁶ Standard operation procedure, wash solution. Tucson: Haemonetics Blood services and Training Institute. 1995
- ²⁷ Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312
- ²⁸ Sumpelmann R, Zander R. Gelatine schützt Erythrozyten in vitro und in vivo vor mechanischer Belastung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36 (Suppl 1): S62–68
- ²⁹ Sumpelmann R, Schürholz T, Marx G, Zander R. Protective effects of plasma replacement fluids on erythrocytes exposed to mechanical stress. *Anaesthesia* 2000; 55: 976–979
- ³⁰ Sumpelmann R, Schürholz T, Marx G, Thorns E, Zander R. Alteration of anion gap during almost total plasma replacement with synthetic colloids in young pigs. *Intens Care Med* 1999; 25: 1287–1290
- ³¹ Sumpelmann R, Schürholz T, Marx G, Thorns E, Hausdörfer J. Haemodynamic, acid-base and electrolyte changes during plasma replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid solution in young pigs. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 173–179
- ³² Talbot RB, Swenson MJ. Blood volume of pigs from birth through 6 weeks of age. *Am J Physiol* 1970; 218: 1141–1144
- ³³ Wang F, Butler T, Rabbani GH, Jones PK. The acidosis of cholera. Contributions of hyperproteinemia, lactic acidemia, and hyperphosphatemia to an increased serum anion gap. *N Engl J Med* 1986; 315: 1591–1595
- ³⁴ 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
- ³⁵ Wilson JD, Taswell HF. Historical review and preliminary report on a new method. *Mayo Clinic Proc* 1968; 43: 26–35
- ³⁶ Wilson JD, Utz DC, Taswell HF. Autotransfusion during transurethral resection of the prostate. *Mayo Clinic Proc* 1969; 44: 374–386
- ³⁷ Wilson JD, Taswell HF, Utz DC. Autotransfusion: Urologic applications and the development of a modified irrigating fluid. *J Urol* 1971; 105: 873–877
- ³⁸ Zander R. Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewussten Umgang mit HCO_3^- . *Infusionsmed Transfusionsmed* 1993; 20: 217–235
- ³⁹ Zander R, Sumpelmann R. Säure-Basen-Status gelagerter und gewaschener Erythrozyten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36 (Suppl 1): S25–30
- ⁴⁰ Zander R. Physiologische Erythrozyten-Protektionslösung (PEP). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36 (Suppl 1): S55–58