Wichtige Abkürzungen

BE	Base Excess (Basendefizit BD)
BEpot	potentieller Base Excess
BV	Blutvolumen (IVFV)
CVP	zentraler Venendruck
DAP	diastolischer arterieller Druck
ECFV	extrazellulares Flüssigkeitsvolumen
ECR	Extrazellular-Raum
EK	Erythrozyten-Konzentrat
EVFV	extravaskuläres Flüssigkeitsvolumen
GFP	Gefrierplasma
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GPE	Gefrierpunkts-Erniedrigung
HDS	Hochdrucksystem
HES	Hydroxyethylstärke
IAP	intraabdomineller Druck
ICFV	intrazelluläres Flüssigkeitsvolumen
ICP	intrakranieller Druck
IVFV	intravaskuläres Flüssigkeitsvolumen (BV)
KG	Körpergewicht
KOD	kolloidosmotischer Druck
MAP	arterieller Mitteldruck
MFG	modifizierte flüssige Gelatine
MW	Molekulargewicht
NDS	Niederdrucksystem
PCP	pulmonal-capillärer Druck
PCWP	pulmonal-capillärer Verschluß-Druck
PT	Prothrombinzeit
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PV	Plasmavolumen
RA	Ringer-Azetat
RL	Ringer-Laktat
RQ	Respiratorischer Quotient
SAP	systolischer arterieller Druck
TA	Titrations-Azidität
TBFV	totales Körperflüssigkeits-Volumen
TK	Thrombozyten-Konzentrat
VKOF	verbrannte Körperoberfläche
ZNS	Zentralnervensystem

R. Zander

Flüssigkeitstherapie

2. erweiterte Auflage

Nr. 3969050 Stand: 09/2010

R. Zander

Flüssigkeitstherapie

2. erweiterte Auflage

Für ihre konstruktive Unterstützung bei der Erstellung dieses Booklets - einschließlich zweiter Auflage - möchte ich mich bei Frau K erstin Faude besonders bedanken, RZ.

Univ.-Prof. Dr. med. R. Zander
Physioklin
Luisenstraße 17
55124 Mainz

Tel. +49 (0) 61 31 - 97 190 97
Fax +49 (0) 61 31 - 97 191 97

E-Mail: zander@physioklin.de
Infoportal: www.physioklin.de

Ehemals: Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Universität Mainz, Germany

Bibliographische Informationen wurden durch Die Deutsche Bibliothek veröffentlicht.
Die Deutsche Bibliothek führt diese Publikation in der Deutschen National-bibliographie; nähere bibliographische Daten sind im Internet erhältlich, unter: http.//dnb.ddb.de

© Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 2009

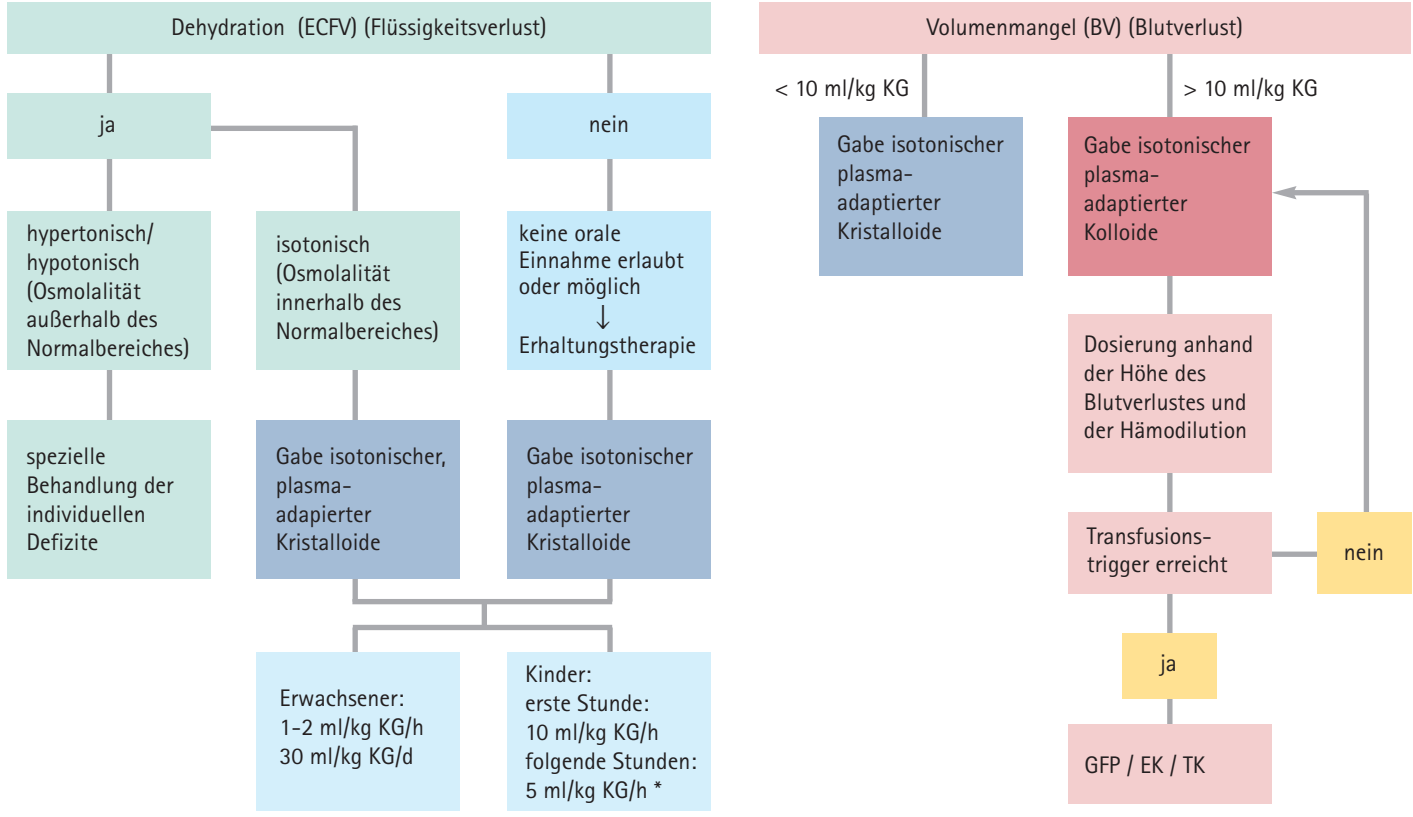
Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem W eg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Printed in Germany

ISBN 3-89556-040-5
Nicht im Buchhandel erhältlich

Flüssigkeitstherapie
= Gabe von Kristalloiden und Kolloiden

Infusionslösungen substituieren Flüssigkeitsverluste.
Die Art und Zusammensetzung der Lösung wird durch den Flüssigkeitsraum vorgegeben, der Ziel der Behandlung ist.



* Fieber erhöht den Flüssigkeitsbedarf um 10 % pro 1°C oberhalb von 37,5°C

R. Zander

Flüssigkeitstherapie

2. erweiterte Auflage

Inhalt

1. Warum ein Booklet **7**

1.1. Warum eine zweite Auflage? 7

2. Volumenersatz und Flüssigkeitszufuhr: Zwei Teile der Flüssigkeitstherapie **9**

3. Warum balancierte Lösungen? **11**

4. Wie sollte eine balancierte Lösung zusammengesetzt sein? **12**

4.1. Kationen 13

4.2. Chlorid 13

4.3. Bikarbonat und Dilutions- oder Verdünnungsazidose 15

4.4. Metabolisierbare Anionen 18

4.4.1. Azetat 19

4.4.2. Laktat 24

4.4.2.1. Metabolismus von Laktat 24

4.4.2.2. Steigert Laktat den Sauerstoff-Verbrauch? 26

4.4.2.3. Laktat-Clearance 26

4.4.2.4. Laktat und Mortalität 28

4.4.2.5. Ringer-Laktat und Laktat-Diagnostik 29

4.4.2.6. Besonderheiten des Laktats 30

4.4.3. Vorteile von Azetat gegenüber Laktat 30

4.4.4. Malat 31

4.4.5. Glukonat 31

4.4.6. Zitrat 31

5. Isotonie **32**

5.1. Osmolarität (mosmol/l) und Osmolalität (mosmol/kg H_2O) 32

5.2. Physiologischer Normalwert der Osmolalität 35

5.3. Osmolalität in vivo und in vitro 35

5.4. Hypotone Infusionslösungen und intrakranieller Druck (ICP) 36

5.5 Pathophysiologie der Hyperosmolalität 40

6. Wirkung einer Infusionslösung auf den Säure-Basen-Haushalt eines Patienten 42

6.1. Deklarierung 42

6.2. Welche Bedeutung hat ein BEpot von 0 mmol/l für den Patienten ? 43

6.3. Base Excess und Mortalität bei Polytrauma-Patienten 44

6.4. BE-Clearance und Mortalität von Trauma-Patienten 46

6.5. Stört Alkohol die BE-Diagnostik? 46

6.6. Worin besteht die Problematik einer metabolischen Azidose? 46

6.7. Base Excess und Gerinnung 47

6.7.1. BE und Gerinnungsdiagnostik 50

6.7.2. Vermeintliche Gerinnungseffekte von Kolloiden 52

6.7.3. Gerinnung und ionisiertes Kalzium 52

7. Differenzierung zwischen kolloidalem Volumen-Ersatz und kristalloider Flüssigkeits-Zufuhr 54

7.1. Klinische Physiologie der Flüssigkeitsräume 54

7.2. Vermeintlicher Volumen-Ersatz mit Kristalloiden 56

7.3. Flüssigkeits-Hyperhydratation – Lungenödem 62

7.4. Flüssigkeits-Hyperhydratation - Zunahme des Körpergewichts 62

7.5. Flüssigkeits-Hyperhydratation – Kompartment-Syndrom 64

7.6. Zielparameter einer Volumentherapie 65

7.6.1. Zentraler Venendruck (CVP) 66

7.6.2. Dynamik des CVP (CVP-Titration) 68

7.6.3. Dynamische Parameter nach dem Herz 71

7.7. Ab welchem Volumenverlust ist die ersatzweise kristalloide Flüssigkeits-Zufuhr durch den eigentlichen kolloidalen Volumen-Ersatz abzulösen? 71

8. Differenzierung zwischen Volumen- und Hämotherapie **73**
8.1. Volumentherapie mit natürlichen Kolloiden (HA) 73
8.2. Volumentherapie mit künstlichen Kolloiden (DEX, GEL, HES) 74
8.2.1. Besondere Indikation - Erythrozyten-Protektion 76
8.2.2. Besondere Indikation - Hyperonkotische Lösungen 77
8.2.3. Besondere Limitierung - Nierenfunktion 77
8.3. Hämotherapie mit Erythrozyten-Konzentraten oder Vollblut 78
8.4. Infusions- und Hämo-Therapie bei Massivblutung 84

9. Besonderheiten in der Pädiatrie **87**

10. Zusammenfassung **90**

Literatur **93**

Abkürzungen **123**

1. Warum ein Booklet?

Vor dem Hintergrund, dass 0,9 % NaCl die am häufigsten verwandte Infusionslösung [361] vor allem in der perioperativen Phase ist [315], wird 2003 unter dem Titel „(Ab)normal saline" [315] die Mahnung veröffentlicht „Clinicians should be aware of the shortcomings of both 0.9 % saline and Hartmann's solution". Immerhin können in 25 britischen Hospitälern weniger als 50 % der Chirurgen nach 1 Jahr Tätigkeit die Natrium-Konzentration von 0,9 % NaCl benennen [217], und unter Anästhesisten im 6. Jahr kennen nur 1 % die korrekte Zusammensetzung von 0,9 % NaCl und Hartmann's Lösung (Ringer-Laktat) [403].

Das geringe Interesse an der Zusammensetzung von Infusionslösungen führt seit Jahrzehnten zu erheblichen Problemen bei der Flüssigkeitstherapie mit einem undifferenzierten Einsatz für den Volumen-Ersatz und die Flüssigkeitszufuhr: „Fluid is poured into the interstitial space on clinical information gaines from changes in the intravascular space, such as blood pressures, pulse rate, peripheral temperature, urine output, etc. The end point ... peripheral or pulmonary oedema" [377].

1.1. Warum eine zweite Auflage?

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage sind einige neue Fakten veröffentlicht worden, die die Flüssigkeitstherapie, genau genommen Flüssigkeits- und Volumentherapie, in einen neuen Zusammenhang gerückt haben:

- Die heftig umstrittene Infusionstherapie in der Pädiatrie, einem besonders sensiblen Bereich, wird weltweit kritisch hinterfragt, weil sie publikumswirksam für zahlreiche Todesfälle verantwortlich gemacht wird. Ein einmaliger Appell in 2007 an die pharmazeutische Industrie „please provide us with this special perioperative infusion fluid as it will definitely have the potential of saving lives!" beschreibt die Not der Pädiater [219].

- Bei massiv verletzten und transfundierten Patienten wird regelmäßig die „Crux der Koagulopathie“ beklagt [16], daher besitzt die aggressive Therapie der „letalen Trias“, also Koagulopathie plus metabolische Azidose plus Hypothermie, das größte Potential, die Mortalität schwer verletzter Patienten zu senken [181].
- Balancierte Lösungen schaffen mehr Sicherheit für Patient und Arzt [416], allein deshalb, weil jegliche Azidose und damit Gerinnungsstörung verhindert wird.
- Die Hämotherapie als die logische Fortsetzung einer Volumentherapie zeigt Mängel, was zu deutlichen Restriktionen der Erythrozyten-Therapie führt, weil die balancierte Volumentherapie diese Mängel nicht aufweist. Der Titel eines Editorials aus 2008 lautet demgemäß: „New blood, old blood, or no blood?“ [3].

2. Volumenersatz und Flüssigkeitszufuhr: Zwei Teile der Flüssigkeitstherapie

Eine differenzierte, intravenöse Flüssigkeitstherapie verfolgt grundsätzlich folgende Ziele, nämlich entweder das

- intravasale Flüssigkeitsvolumen (IVFV, Blutvolumen) oder das
- extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen (Extrazellularraum, ECFV) oder schließlich
- das extra- und das intrazelluläre Flüssigkeitsvolumen zu therapieren.

Die Zusammensetzung der Lösungen und die Indikation für Ihre Applikation müssen sich streng am zu therapierenden Flüssigkeitsraum orientieren. Unterscheidungen nach intra-, peri- und postoperativ bzw. perioperativ und intensivmedizinisch erscheinen nicht mehr nützlich.

Ein Volumenersatz soll einen Verlust an intravasalem Volumen (IVFV) ersetzen und eine Hypovolämie zur Sicherung von Hämodynamik und Vitalfunktionen beheben. Dies erfolgt mit einer weitgehend physiologisch zusammengesetzten Lösung inklusive kolloidosmotisch und osmotisch wirksamer Komponenten (isoonkotisch und isoton) [411].

Eine Flüssigkeitszufuhr hingegen strebt den Ausgleich bzw. die Kompensation eines drohenden oder existierenden Flüssigkeitsmangels (ECFV) infolge kutaner, enteraler oder renaler Verluste an. Dies erfolgt mit einer weitgehend physiologisch zusammengesetzten Lösung inklusive aller osmotisch wirksamer Komponenten (isoton).

Die Elektrolyt– bzw. Osmotherapie schließlich hat zum Ziel, physiologische Verhältnisse im Gesamt-Organismus (ICFV und ECFV) herzustellen, wenn kutane, enterale oder renale Verluste die Zusammensetzung und/oder das Volumen eines oder beider Räume verändert haben.

Die Prinzipien der parenteralen (intravenösen) Flüssigkeitstherapie sind in Tab. 1 schematisch wiedergegeben. Die Therapiebeispiele sind wie folgt zu charakterisieren:

Eine kolloidale Lösung mit einem physiologischen kolloidosmotischen Druck verteilt sich praktisch ausschließlich im Intravasalraum (IVFV), eine isotone Elektrolyt-Lösung im gesamten Extrazellularraum (Plasma und interstitieller Raum) und eine Glukose-Lösung im totalen Gesamt-Körperwasser des Organismus (TBFV).

Die Bezeichnung „in vitro isoton" soll zum Ausdruck bringen, dass diese Lösung (s. u.) in vitro eine physiologische Osmolalität aufweist, in vivo aber wie reines Wasser wirkt, weil die Glukose schnell in den Intrazellularraum eintritt und dort metabolisiert wird.

Tabelle 1:

Flüssigkeitsräume als Ziel intravenöser Flüssigkeitstherapie und typische IV-Lösungen

	Flüssigkeitsraum	Zusammensetzung	typische IV-Lösung
Volumen-Ersatz	IVFV	isoonkotisch isotonisch isoionisch	6% HES 130 in balancierter Lösung
Flüssigkeits-zufuhr	ECFV	isotonisch isoionisch	Balancierte Lösung (obsolet: physiologische Kochsalzlösung, Ringer-Laktat)
E-Lyte- oder Osmotherapie	TBFV	H_2O isotonisch in vitro	5%ige Glukose-Lösung

3. Warum balancierte Lösungen?

Eine balancierte Elektrolytlösung zeigt das physiologische Elektrolytmuster des Plasmas mit Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium sowie Chlorid und ihren Beiträgen zur Osmolalität sowie einen physiologischen Säure-Basen-Status mit Bikarbonat oder ersatzweise metabolisierbaren Anionen. Die Infusion einer derart balancierten Lösung kann – außer beim Volumen – keinen therapeutischen (iatrogenen) Fehler verursachen.

Bereits 1970 wird in einem Letter to the editor (JAMA) unter dem Titel „Normal" 0.9 % salt saline is neither „normal" nor physiological" [319] eine Definition genannt: „A balanced multiple electrolyte solution isotonic with plasma and containing sodium, potassium, calcium, magnesium, chloride, and dextrose in concentrations physiologically proportionate to the corresponding plasma constituents would be far superior as a routine replacement and maintenance therapeutic solution". Diese Definition wird in 2000 „Call for a new cristalloid fluid" [85] erweitert, die alte Forderung nach „A solution containing sodium bicarbonate" [121] wird aufgegriffen, weil klar wird, dass „The predominate physiologic deficit is metabolic acidosis" [253]. Appelle werden publiziert [117, 245, 254] „We encourage anaesthesiologists to consider the role of fluids in acid-base change", „acid base disorders may be avoided".

Diese Entwicklung einer balancierten Lösung wird aktuell in 2003 [315] wie folgt zusammengefasst: „The attempt to find a truly physiological cristalloid preparation for both scientific and clinical work has been going on for over three-quarters of a century, and the results have inevitably been a compromise."

Allerdings gibt es auch Widerspruch zu diesem Konzept der physiologisch zusammengesetzten balancierten Lösungen zum Volumen-Ersatz und der Flüssigkeitszufuhr, vereinfacht ausgedrückt eine Flüssigkeitstherapie mit unterschiedlich zusammengesetzten Lösungen mit dem Ziel, physiologische Verhältnisse zu erhalten oder wiederherzustellen [88].

4. Wie sollte eine balancierte Lösung zusammengesetzt sein?

Das physiologische Elektrolytmuster des Plasmas ist weitgehend nachzubilden, und zwar die Kationen entsprechend ihrer Bedeutung Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium und die Anionen Chlorid und Phosphat sowie insbesondere Hydrogenkarbonat (Bikarbonat).

Die physiologische Zusammensetzung des Plasmas ist in Tab. 2 beschrieben, namentlich im Vergleich zu zwei häufig eingesetzten Lösungen, einer kolloidalen (6 % HES in 0,9 % NaCl) und einer kristalloiden (Ringer-Laktat).

Tabelle 2:

Zusammensetzung von Plasma und gebräuchlichen Infusionslösungen

	Plasma	6% HES in 0,9% NaCl	Ringer-Laktat
Na^+ (mmol/l)	142	154	130
K^+ (mmol/l)	4,5		5
Ca^{2+} (mmol/l)	2,5		1
Mg^{2+} (mmol/l)	1,25		1
Cl^- (mmol/l)	103	154	112
HCO_3^- (mmol/l)	24		
$Laktat^-$ (mmol/l)	1,5		27
$Azetat^-$ (mmol/l)			
$Malat^{2-}$ (mmol/l)			
Kolloid (g/l)	Albumin: 30 – 52 g/l	Stärke: 60 g/l	
$Proteinat^-$ (mmol/l)	20		

Mit einer derart balancierten Lösung werden automatisch jegliche Elektrolyt-Abweichungen im gesamten Extrazellularraum des Patienten korrigiert. Für den Arzt hat dies den entscheidenden Vorteil, dass – abgesehen vom zugeführten Volumen – eine Überdosierung mit Sicherheit ausgeschlossen ist.

4.1. Kationen

Natrium bestimmt entscheidend das Volumen des Extrazellularraumes (ECFV) und damit automatisch auch das effektiv zirkulierende Blutvolumen (BV, IVFV). Wenn die Natrium-Konzentration einer balancierten Lösung 138–146 mmol/l beträgt, wird die normale Plasma-Konzentration mit 142 mmol/l ausreichend abgebildet.

Kalium als dominierendes Kation des Intrazellularraumes (ICFV) ist elektrophysiologisch wirksam, insbesondere bei den Rhythmusstörungen des Herzens, und entscheidend für die Nierenfunktion. Die normale Plasma-Konzentration beträgt 4,5 mmol/l, woraus eine Kalium-Konzentration für eine balancierte Lösung von 4–5 mmol/l abgeleitet wird.

Wegen der Bedeutung von Kalzium für die Erregbarkeit von Neuronen, der elektromechanischen Kopplung von Muskelzellen und der Beteiligung an der Blutgerinnung sowie von Magnesium für die neuromuskuläre Erregbarkeit sollten die normalen Plasma-Konzentrationen von 2,5 mmol/l (5,0 mval/l) für Kalzium und 1,25 mmol/l (2,5 mval/l) für Magnesium in etwa gelten. Besonderheiten zum Kalzium s. u. unter „Gerinnung und ionisiertes Kalzium".

4.2. Chlorid

Neben dem Kation Natrium ist Chlorid das bedeutendste Anion des Extrazellularraumes.

Es macht ein Drittel der extrazellulär osmotisch wirksamen Teilchen aus und ist damit nach Natrium bestimmend für das Volumen des Extra-

zellularraumes. Zusätzlich ist es für die Einstellung des Membranpotenzials verantwortlich. Die normale Plasma-Konzentration beträgt 103 mmol/l, die im Idealfalle in einer balancierten Lösung mit 100–106 mmol/l nachgebildet wird, was allerdings nur schwer zu erfüllen ist.

Zum Vergleich: Die klassische, so genannte physiologische NaCl-Lösung (0,9 g/dl) hat mit 154 mmol/l Natrium und 154 mmol/l Chlorid viel zu hohe Konzentrationen. Eine Ringer-Laktat-Lösung (RL) hat mit 130 mmol/l eine zu niedrige Natrium- und mit 112 mmol/l eine zu hohe Chlorid-Konzentration.

Gibt es Argumente gegen eine zu hohe Chlorid-Konzentration?

Solche Argumente bestehen tatsächlich, wie aus verschiedenen Tierexperimenten abgeleitet werden kann [192, 303, 404, 405].

> Eine Erhöhung der Chlorid-Konzentration des Extrazellularraumes, nicht der Natrium-Konzentration, verursacht eine spezifisch renale Vasokonstriktion mit Abnahme der GFR (glomeruläre Filtrationsrate), also der Diurese. Eine Hyperchlorämie um 12 mmol/l (auf 115 mmol/l) führt zu einer Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes um immerhin 35 % und einer Abnahme der GFR um 20 %. Zusätzlich kommt es zu einem Abfall des Blutdrucks, weil die Plasma-Renin-Aktivität akut und chronisch abnimmt. Zur Erzeugung einer Hyperchlorämie sind größere Volumina einer hyperchlorämischen Infusionslösung notwendig, wie folgendes Beispiel belegt: Die Infusion von 5 l einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (154 mmol/l Chlorid) bei einem Patienten von 75 kg KG (15 l ECFV) erhöht die Plasma-Chlorid-Konzentration von 103 mmol/l auf 116 mmol/l, unterstellt, dass zwischenzeitlich nichts vom infundierten Volumen ausgeschieden wurde.

Auch am Menschen wurde diese Problematik demonstriert [89].

Nach Infusion von 2 l einer 0,9 % NaCl-Lösung fällt der Hämatokrit um 10 % ab (nur 20 % des infundierten Volumens verbleiben im IVFV), die Plasma-Chlorid-Konzentration steigt vorhersagbar auf 108 mmol/l an, die liegenden Probanden benötigen ca. 2 Tage zur Normalisierung ihres Flüssigkeitshaushaltes, weil das Renin-Aldosteron-System für 2 Tage auf ca. 60 % supprimiert wird.

Diese Befunde zur Hyperchlorämie führen aktuell zu dem Verdacht, dass die intraoperative Gabe von hyperchlorämischen Lösungen (0,9 % NaCl bzw. als Basis-Lösung für Kolloide) bei Patienten nach Nierentransplantation eine Funktionsstörung der transplantierten Niere auslösen kann [282]. Dieser Verdacht kann anhand der Nierenfunktion nach Transplantation später ausgeschlosssen werden, dabei ist Ringer-Laktat einer 0,9 % NaCl insofern überlegen, als die Zahl der Azidosen von 31 % der Patienten auf 0 % und die Hyperchlorämie von 111 auf 106 mmol/l gesenkt werden kann [283].

4.3. Bikarbonat und Dilutions- oder Verdünnungsazidose

Infusionslösungen ohne die physiologische Pufferbase Bikarbonat, das sind heute weltweit alle, erzeugen beim Patienten eine Verdünnungs- oder Dilutions-Azidose, da mit der Infusion einer derartigen Lösung die HCO_3^--Konzentration (Pufferbase) des gesamten Extrazellularraumes verdünnt, also vermindert wird, während der CO_2-Partialdruck (Puffersäure) konstant gehalten wird. Diese Verdünnung kann iso- bzw. normovolämisch erfolgen, d. h. HCO_3^- geht mit dem Verlust von Blut verloren und das Blut bzw. das extrazellulare Flüssigkeitsvolumen (ECFV) wird durch HCO_3^--freie Lösung normalisiert, oder das ECFV wird durch HCO_3^-- freie Lösung hypervolämisch vergrößert.

Die Dilutions-Azidose wurde erstmals 1948 qualitativ in vivo beschrieben [346]: Eine Abnahme des arteriellen pH auf 7,20 wird im Hundeversuch nach Infusion von 1.500 ml einer 0,9 % NaCl Lösung in 5 min beobachtet, während dies beim gleichen Volumen einer Lösung mit 30 mmol/l $NaHCO_3$ nicht erfolgt. Asano et al. erzeugen 1966 [17], auch im Hundeversuch, durch Infusion über 25 min von 3,5 ml/kg KG/min einer 0,9 % NaCl, 5 % Glukose- oder 5 % Mannitol-Lösung eine vergleichbare Dilutions-Azidose, die somit allein Folge der HCO_3^--Verdünnung und nicht der Chloridzufuhr ist.

Unter klinischen Bedingungen tritt die Dilutions-Azidose nur bei großen Verdünnungsvolumina auf: Bei normovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösung bei Änderung der Hb-Konzentration von 11 auf 6 g/dl

wird der BE um 6 mmol/l abgesenkt, ohne dass sich die Laktat-Konzentration im Sinne einer Gewebehypoxie erhöht hätte [349].

Zusammenfassend kann die Dilutions-Azidose vorhergesagt werden: Eine iatrogene Störung infolge Bikarbonat-Verdünnung im gesamten ECFV, die hyper- oder hypochlorämisch auftreten kann, je nachdem ob die Dilution mit einer hyper- oder hypochlorämischen Lösung erfolgt ist [206].

Weil die Interpretation der Dilutions-Azidose als einfache Bikarbonat-Verdünnung des gesamten ECFV bisweilen immer noch verneint wird [264], soll hier im folgenden über eine Chlorid-Bilanz und später über eine Bikarbonat-Bilanz der Beweis dafür geliefert werden. Versuche, aus einer Chlorid-Zufuhr von 1 mmol/kg KG eine BE-Abnahme von 0,4 mmol/l abzuleiten [281] schlugen ebenso fehl, wie solche, eine Korrelation zwischen Chlorid-Anstieg und BE-Abnahme zu belegen, weil hier irrtümlich unterstellt wurde, dass sich Chlorid im Gesamt-Körperwasser verteilt [353]. Bei gewissenhafter Bilanz allerdings, nämlich Chlorid-Einfuhr abzüglich Urin-Ausscheidung, korreliert die zugeführte Chlorid-Menge (aus verschiedenen Infusionslösungen) mit der resultierenden BE-Abnahme, dies gilt sowohl für die Dilutions-Azidose als auch für die Hyperchlorämie [396].

Anhand von 4 Beispielen wird quantitativ belegt, wie leicht eine iatrogene Hyperchlorämie plus Dilutions-Azidose intraoperativ mit Infusionslösungen unterschiedlicher Chlorid-Konzentration (0,9 % NaCl mit 154 bzw. Ringer-Laktat mit 112 mmol/l Chlorid) erzeugt werden kann.

Im ersten Fall [406] erfolgt eine Dilution des ECFV um 29 % in gut 3 h (4,1 l HES in 0,9 % NaCl plus 0,9 % NaCl, Urin 0,2 l) bzw. um 23 % (3,7 l Ringer-Laktat, Urin 0,3 l); im zweiten Fall [41] eine Dilution des ECFV um 35 % in knapp 2 h (5,7 l einer 0,9 % NaCl, Urin 0,8 l) bzw. um 26 % (5,4 l Ringer-Laktat, Urin 1,2 l); im dritten Fall [367] eine Dilution von 37 % in 5 h mit 5,1 l 0,9 % NaCl (0,6 l Urin) bzw. von 36 % mit 5,1 l Ringer-Laktat (0,5 l Urin); im vierten Fall [395] eine Dilution von 36 % in ca. 5 h mit 7,0 l 0,9 % NaCl (1,2 l Urin) bzw. 36 % mit 6,9 l Ringer-Laktat (1,0 l Urin). In den beiden letzten Fällen wurden nicht die Absolutwerte sondern die Konzentrations-Änderungen verwendet.

Die einfache Bilanz der Chlorid-Konzentration des ECFV (20 % des KG) ausgehend von normal 103 mmol/l zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen berechneter und von den Autoren gemessener Chlorid-Konzentration (Abb. 1). Folgendes Berechnungs-Beispiel (mmol/l) wird genannt: 15 l ECFV mit 103 + 5 l mit 154 (0,9 % NaCl) ergibt 20 l mit 115,8. Diese Hyperchlorämie belegt die Hyperhydratation, die sich ebenso gut über die Änderung der HCO_3^--Konzentration als Dilutions-Azidose (s. u.) bemerkbar macht.

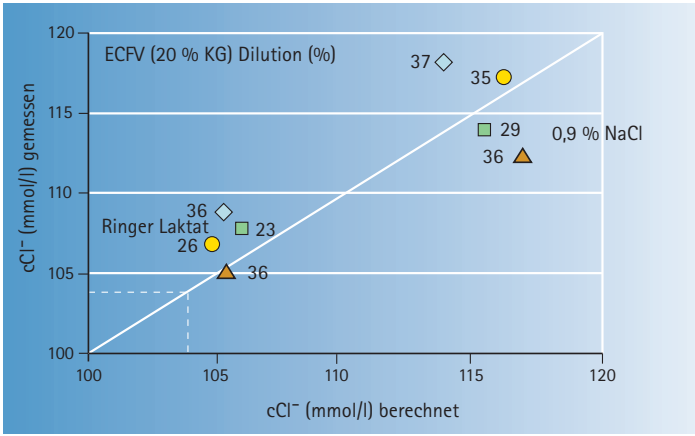


Abbildung 1: Vier typische klinische Beispiele [41, 367, 395, 406] einer Hyperhydratation als Folge einer intraoperativen Dilution des ECFV mit Infusionslösungen unterschiedlicher Chlorid-Konzentration (0,9 % NaCl bzw. Ringer-Laktat).

4.4. Metabolisierbare Anionen

Eine Dilutions-Azidose kann verhindert werden durch den Einsatz metabolisierbarer Anionen in entsprechender Konzentration als Ersatz für HCO_3^-.

Als metabolisierbare Basen (Anionen organischer Säuren) werden eingesetzt: Azetat (Essigsäure), Laktat (Milchsäure), Glukonat (Glukonsäure), Malat oder Hydrogenmalat (Äpfelsäure) und Zitrat (Zitronensäure), die in der intakten Leber (vor allem Laktat) bzw. im Muskel (vor allem Azetat und Malat) unter Verbrauch von H^+-Ionen und Sauerstoff das fehlende HCO_3- freisetzen. Da beim pH von 7,40 die einzige H^+-Ionen-Quelle des Organismus die Kohlensäure H_2CO_3 ist – mit 1,2 mmol/l wenig aber unbegrenzt aus $CO_2 + H_2O$ nachlieferbar – wird HCO_3^- in äquimolaren Mengen freigesetzt. Bei Azetat, Glukonat und Laktat 1 mol/mol, bei Malat 2 mol/mol und bei Zitrat 3 mol/mol. Am Beispiel von Azetat ist dies in Abb. 2 dargestellt.

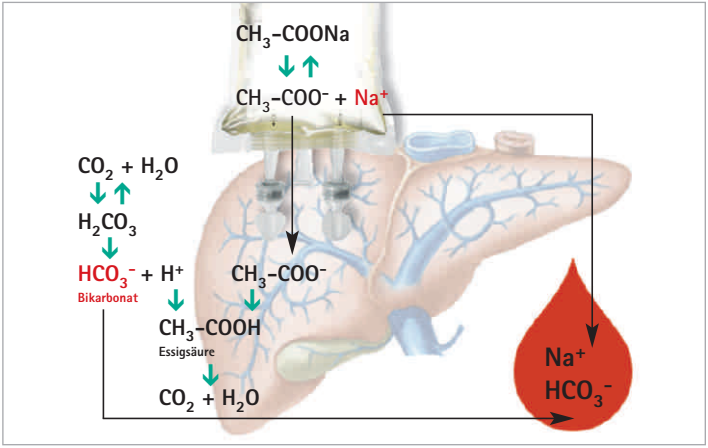


Abbildung 2: Synthese von Bikarbonat aus metabolisierbaren Anionen am Beispiel von Azetat.

Würde zum Beispiel eine Infusionslösung als Bikarbonatersatz 24 mmol/l einer dieser Anionen enthalten, dann würden im Metabolismus des Patienten nach Infusion von 1 l dieser Lösung aus Azetat, Glukonat und Laktat jeweils 24 mmol/l Bikarbonat entstehen, also physiologische Konzentrationen, beim Malat 48 und beim Zitrat 72 mmol/l Bikarbonat, also viel zu hohe, unphysiologische Konzentrationen.

Enthält eine Infusionslösung metabolisierbare Anionen in solchen Konzentrationen, die die ansäuernde Wirkung durch fehlendes Bikarbonat übersteigt, muss mit einer Infusions-Alkalose gerechnet werden. Eine metabolische Alkalose ist in jedem Falle iatrogener Natur.

In der Chirurgie wird die posttraumatische Alkalose als iatrogen eingeordnet [227], von 1.414 kritisch Kranken weisen 12,5 % einen arteriellen pH über 7,55 auf, die Alkalose ist von allen Störungen des Säure-Basen-Haushalts die häufigste; immerhin 66 % aller Störungen sind metabolische oder kombinierte metabolisch-respiratorische iatrogene Alkalosen; ab pH 7,58 beträgt die Mortalität dieser Patienten etwa 50 % [409].

4.4.1. Azetat

Normalwert von Azetat im Plasma

Der Normalwert von Azetat im Plasma ist sehr niedrig und wird mit 0,06 bis 0,2 mmol/l angegeben [22, 83, 111, 203, 224, 318]. Unter Azetat-Hämodialyse werden Werte bis zu 6,5 mmol/l beschrieben [204]. Weil Azetat auch ein Alkohol-Metabolit ist, steigt die Plasma-Azetat-Konzentration unter Äthanol-Zufuhr bis auf 0,8 mmol/l an [22, 111, 176, 196, 223].

Metabolismus von Azetat

Da jeglicher Stoffwechsel grundsätzlich nur elektroneutral erfolgen kann, wird die zugeführte Base Azetat als Essigsäure oxidiert, also nach Aufnahme von H^+, wozu pro mol Essigsäure zwei mol O_2 benötigt werden. Die entsprechende Summenformel für Natrium-Azetat lautet:

$$CH_3\text{-}COONa + 2\,O_2 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O + NaHCO_3$$

Daraus ergeben sich zwei entscheidende Folgerungen:

1. Pro mol Azetat wird ein mol Bikarbonat gebildet, die erwartete Wirkung von Azetat im Sinne eines HCO_3^--Ersatzes bzw. einer Alkalisierung.

2. Pro zwei mol verbrauchtem O_2 wird nur ein mol CO_2 gebildet, ein überraschender Nebeneffekt, weil der respiratorische Quotient (RQ) für Azetat damit nur 0,5 beträgt [289]. Im Vergleich zur Glukose mit einem RQ von 1,0 bedeutet dies, dass beim Metabolismus von Azetat nur die Hälfte des über die Lunge aufgenommenen O_2 als CO_2 abgegeben wird.

Azetat als HCO_3^--Ersatz

Die alkalisierende Wirkung von Azetat wurde erstmals 1910 bei der Behandlung der Cholera beschrieben [50, 93] und 1964 in die Hämodialyse eingeführt [257]. Beim Vergleich mit HCO_3^- zeigt sich praktisch kein Unterschied in der Wirkung [49, 188, 215, 270, 318].

Auch in anderen Bereichen wird Azetat zur Alkalisierung verwendet, z. B. zur Azidose-Korrektur bei Frühgeborenen [97], Behandlung der diabetischen Lakt-Azidose [145], zur Alkalisierung des Urins, zur Reduktion der Kalzium-Ausscheidung [29] sowie – im Gegensatz zu Laktat – auch dann, wenn der Leber-Metabolismus mehr oder weniger gestört ist wie im hämorrhagischen Schock [203], bei Dialyse-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung [98] oder unter Hepatektomie [275].

Die genauen Untersuchungen des Azetat-Metabolismus, vielfach unter Einsatz von C14-Azetat, führen zu wichtigen Befunden.

1. Da Azetat im Zentrum des Kohlenhydrat- und des Fett-Stoffwechsels steht, kann seine Wirkung wie folgt zusammengefasst werden: „Acetate replaces fat as an oxidative fuel, without effecting glucose oxidation" [6], alle Gewebe sind mit den entsprechenden Enzymmustern zum Azetat-Metabolismus ausgestattet, vor allem Muskel, Leber, Myokard und Nierenrinde [189, 202], nur selten kommt es nach Azetat-Gabe zu einer geringfügigen Erhöhung der Glukose-Konzentration [184].
   Auch das Myokard ändert seinen Stoffwechsel deutlich nach Azetat-Zufuhr als Folge einer Äthanol-Gabe bei Probanden: Die Oxidation freier Fettsäuren (FFS) geht von ca. 50 auf 25 % zurück und der Umsatz von Laktat und von Azetat nimmt bei beiden von ca. 5 auf 20 % zu [214]. Nach direkter Azetat-Zufuhr geht die Glukose-Oxidation des Myokards von 75 auf praktisch 0 % zurück, ebenso die Oxidation FFS, während der Metabolismus zu 80 % über eine Azetat-Oxidation erfolgt [308]. Das Herz (300 g) in toto oxidiert ca. 2 mmol/min [22].
2. Die alkalisierende Wirkung von Azetat erfolgt sehr schnell (Probanden): Schon 15 min nach Beginn einer Azetat-Infusion steigt die HCO_3^--Konzentration [270], 90 % der infundierten Menge werden in wenigen Minuten oxidiert [6, 7, 76] und innerhalb 1–12 h werden 60–80 % des zugeführten Azetats als CO_2 über die Lunge eliminiert [76, 202, 265].
3. Im Vergleich zu Laktat wird Azetat deutlich schneller metabolisiert [15, 139, 188].
4. Bei Diabetikern wird Azetat in gleicher Weise umgesetzt, es kommt zu keiner Änderung der Glukose- oder der Insulin-Konzentration [6, 7, 141].
5. Obwohl die Nierenschwelle mit praktisch 0 mmol/l angegeben wird, werden weniger als 10 % des zugeführten Azetats renal ausgeschieden [154, 318]. Allerdings kann eine schnelle Azetat-Zufuhr bei Probanden (300 mmol in 1 h bei 75 kg KG) infolge der Alkalisierung zu einer deutlichen HCO_3^--Elimination über die Niere führen vergleichbar mit der gleichen HCO_3^--Infusion als Kontrolle [318].
6. Bezüglich des Azetat-Umsatzes besteht keine Abhängigkeit vom Lebensalter [354].
7. Mit Azetat wird ein Energieträger zugeführt, nämlich 209 kcal/mol [355].

Damit weist Azetat im Vergleich zu anderen metabolisierbaren Anionen einige deutliche Vorteile auf.

Klinisch relevante Befunde unter dem Einsatz von Azetat

Für Azetat, vor allem in der Hämodialyse eingesetzt, wurde der maximale Umsatz, bezogen auf einen Patienten mit 75 kg KG, mit ca. 350 mmol/h ermittelt [203], ein Betrag der deutlich über derjenigen Azetat-Menge liegt, die mit der Infusion von 1 Liter einer Lösung mit 24 mmol/l zugeführt wird. Die theoretische Vorhersage eines RQ von 0,5 für Azetat ist tatsächlich experimentell belegt worden, der niedrigste gemessene RQ beträgt nur 0,62 [294]. Die infolge der Senkung des RQ unter Azetat-Hämodialyse beobachtete Hypoventilation mit arterieller Hypoxie wird erst bei sehr hohen Azetat-Konzentrationen (3–6 mmol/l) relevant, was aber keine therapeutischen Maßnahmen erforderlich gemacht hat.

Die Frage, inwieweit eine Azetat-Zufuhr den Gesamt-O_2-Verbrauch steigert oder nicht, kann anhand widersprüchlicher Literaturdaten nicht beantwortet werden. Es ist aber zu erwarten, dass eine Steigerung des O_2-Verbrauchs unter Azetat-Zufuhr eher moderat oder gar nicht auftritt, weil die Oxidation von Azetat nicht additiv zum Gesamtumsatz erfolgt sondern der Metabolismus von Azetat zu einer kompetetiven Verdrängung anderer Metabolite führt.

Hat Azetat Nebenwirkungen?

Ebenfalls aus der Hämodialyse kommend werden dem Azetat vasodilatatorische Effekte zugeordnet: „Acetate exerts a depressant action on the cardiovascular system" [5].

Befunde über kurzfristige Blutdruckabfälle [155, 166, 187, 233], konstante Blutdruckwerte [187, 204, 213, 297] oder Blutdruckanstiege [280, 333] nach Azetat-Gabe sind vorhanden.

Unbestritten ist, dass eine lokale, hoch-konzentrierte Applikation von Azetat, Zitrat, Malat, Fumarat oder Succinat, nicht Laktat oder HCO_3^-, eine Vasodilatation verursacht [116, 293], die wahrscheinlich über eine Adenosin-Freisetzung aus dem Gewebe vermittelt wird [359].

In praktisch allen entsprechenden Untersuchungen wird eine Abnahme des systemischen Widerstandes je nach Azetat-Dosierung zwischen 10 und 65 % [74, 166, 196, 213, 280, 333] beschrieben, die allerdings in vielen Fällen durch einen entsprechenden Anstieg des Herzminutenvolumens kompensiert wird.

Da auch die Koronargefäße von der Vasodilatation profitieren [213, 260] kommt der Verdacht auf, dass Azetat auch eine „possible inotropic action" [333] entfaltet. Auch eine Literaturübersicht über die widersprüchlichen positiv inotropen Eigenschaften von Azetat am Menschen (viermal positiv, zweimal negativ) kann diese Frage nicht entscheiden [280].

Tatsache ist, dass diese Effekte nur bei schneller Gabe hoher Azetat-Dosen beobachtet werden. Bei Probanden führt die Zufuhr von 85 mmol Azetat in 20 min [280] oder 150 mmol in 60 min [6], bis zu einer Plasma-Azetat-Konzentration von 6 mmol/l [204] zu keinem Blutdruckabfall, ebenso nicht im Hundeversuch bei vergleichbarer Dosierung [187, 333]. Eine zu rasche PPL-Infusion ebenfalls mit hoher Azetat-Konzentration verursacht auch einen kurzfristigen Blutdruckabfall [290].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese kardiozirkulatorische Nebenwirkung, wenn überhaupt, nur bei schneller Gabe hoher Azetat-Dosen beobachtet werden dürfte, also etwa 50–100 mmol Azetat innerhalb einer Stunde, was über eine Infusionslösung mit 24 mmol/l Azetat kaum möglich ist.

4.4.2. Laktat

Laktat ist dasjenige metabolisierbare Anion, das seit vielen Jahrzehnten die breiteste Anwendung in den verschiedensten Infusionslösungen gefunden hat, insbesondere in der Ringer-Laktat-Lösung (RL, Hartmann's solution). Der oxidative Abbau zur Bikarbonat-Bildung erfolgt nach der folgenden Gleichung:

$$CH_3\text{-}CHOH\text{-}COONa + 3\ O_2 \rightleftharpoons 2\ CO_2 + 2\ H_2O + NaHCO_3$$

Mehrere Argumente sprechen gegen einen Einsatz von Laktat, insbesondere dann, wenn beim Patienten bereits eine erhöhte Laktat-Konzentration (Lakt-Azidose) im Plasma vorliegt:

Die Lakt-Azidose ist Ausdruck einer überproportionalen Gewebe-Laktat-Bildung in Relation zum möglicherweise gestörten hepatischen Laktat-Abbau; es gibt keinen Sinn, den O_2-Verbrauch des Patienten bei bereits bestehender Gewebehypoxie zu steigern; bei Lakt-Azidose muss RL über eine Dilutions-Azidose die bestehende Azidose verstärken; die Gefahr einer Rebound-Alkalose wird unnötig erhöht; die Laktat-Diagnostik (Hypoxie-Marker) wird verhindert.

Diese Argumente sollen im Folgenden – im Vergleich zum Azetat – besprochen werden.

4.4.2.1. Metabolismus von Laktat

In körperlicher Ruhe produzieren Muskulatur, Myokard, Gehirn, Darmmukosa und Erythrozyten etwa 1 mmol/kg/h, davon eliminiert die Leber mehr als die Hälfte [43, 76, 197].

Die Glukoneogenese beträgt in körperlicher Ruhe nur ca. 20 %, die Oxidation ca. 80 % [43].

Die intrahepatische Glukoneogenese sistiert, wenn der pH-Wert unter 7,1 entsprechend einem BE von –17,5 mmol/l abfällt [31, 147]. Unter beginnender hepatischer Dysfunktion (Bilirubin- und SGOT-Anstieg) erreicht die Laktat-Konzentration schnell 8 mmol/l mit einer sehr hohen Mortalität [82].

Eine Infusion von Laktat wird, im Vergleich zu Azetat, wegen der relativ langsam einsetzenden Alkalisierung auch als „delayed HCO_3^- infusion" bezeichnet [62], der maximale Laktat-Umsatz wird mit ca. 450 mmol/h angegeben [73].

Bei externer Laktat-Zufuhr hingegen ist die Glukoneogenese der vornehmliche metabolische Weg für Laktat [59], bis zu 70 % des Laktats werden der Glukoneogenese zugeführt [300]. Schon bei 1–3 mmol/l Plasma-Laktat kommt es zu einer Verdreifachung der Glukoneogenese, also Glukose-Synthese aus zugeführtem Laktat [173]. Die Glukose-Konzentration steigt nach Laktat-Infusion bei Probanden praktisch nicht an [4, 59, 173], bei Patienten intraoperativ aber signifikant [10]. Bei Diabetikern schließlich wird intraoperativ nach Zufuhr von RL eine Verdoppelung der Glukose-Konzentration beschrieben [370].

Diese Verhältnisse ändern sich erheblich bei Patienten im Schock.

Wenn zum Beispiel bei Sepsis-Patienten mit einer vor allem hepatisch (Glukoneogenese) gestörten Laktat-Clearance [211, 212] die Laktat-Produktion und der Glukose-Umsatz mehr als verdoppelt sind [317], dann ist eine zusätzliche Infusion von Laktat natürlich kontraindiziert, weil nur noch 15 % des zugeführten Laktats der Glukoneogenese zugeführt werden [317]. Die Quantifizierung dieser gestörten Laktat-Clearance nach Laktat-Infusion bei Sepsis-Patienten mit Plasma-Laktat-Konzentrationen unter 3 mmol/l hat eine hohe Prädiktion für die spätere Mortalität dieser Patienten [212]. Der Zusammenhang zwischen Laktat-Zufuhr und Glukose-Metabolismus wird deshalb erwähnt, weil die Einstellung einer physiologischen Glukose-Konzentration Einfluss auf die Mortalität von Intensivpatienten nehmen kann [411].

Aktuell konnte gezeigt werden, dass eine enge Einstellung der Plasma-Glukose-Konzentration auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl (4,4–6,1 mmol/l) im Vergleich mit einer Therapie, die eine höhere Plasma-Glukose-Konzentration (180–200 mg/dl) zulässt, bei Intensivpatienten mit einer niedrigeren Letalität einhergeht [381]. Eine weitere Analyse der Daten konnte zeigen, dass primär nur die eng eingestellte Plasma-Glukose-Konzentration selber, und nicht der Einsatz von Insulin per se einen günstigen Effekt auf die Inzidenz von Organversagen hat [382].

Auf die besondere Problematik einer Applikation von D- oder L-Laktat wird hier nicht eingegangen („D-Lactic Acidosis"), in Europa wird nur das physiologische L-Laktat verwendet, in den USA traditionell ein razemisches Laktat (D und L) [378].

4.4.2.2. Steigert Laktat den Sauerstoff-Verbrauch?

Der O_2-Verbrauch eines Versuchstieres wird nach Laktat-Gabe sehr schnell erhöht [8, 32], auch an Probanden kann demonstriert werden, dass ein Bolus von 330 mmol Laktat den O_2-Verbrauch um knapp 30 % steigert, vor allem auf eine Verbrauchs-Zunahme von Leber (knapp 30 %) und Muskulatur (gut 40 %) zurückzuführen [4].

4.4.2.3. Laktat-Clearance

Die Geschwindigkeit des Laktat-Abbaus – vor allem die hepatische Clearance – ist zu einem entscheidenden Kriterium zur Beurteilung der Therapie von kritisch Kranken geworden [2, 19, 21, 41, 72, 105, 112, 129, 150, 174, 234, 247, 261, 320, 376, 385]: „Changes in lactate concentration can provide an early and objective evaluation of the patients response to therapy" [385]. Dies gilt bezüglich Prognose und Therapie insbesondere für Patienten im septischen Schock [19, 21, 72, 112, 129, 234, 247, 320, 376].

Wenn hier von der Laktat-Konzentration gesprochen wird, dann ist immer die (höhere) Plasma-Laktat-Konzentration gemeint, die in Einzelfällen aus der Blut-Laktat-Konzentration mit einem Faktor 1,38 (Blut mit normalem Hämatokrit) berechnet wurde [413].

Für Schockpatienten (hämorrhagisch, kardial, septisch, traumatisch) wird die Laktat-Clearance in Abb. 3 mit den Ergebnissen von 10 Studien (543 Patienten) vorgestellt [2, 19, 21, 72, 105, 112, 150, 164, 234, 376]. Die Daten belegen eindrucksvoll, dass Überlebende im Gegensatz zu Verstorbenen ihre Laktat-Konzentration innerhalb von 24 h normalisieren können. Normalpersonen (z. B. Sportler) gelingt es, eine Laktat-Konzentration von z. B. 12 mmol/l in ca. 30 min auf den Normalwert von 1,5 mmol/l zu senken.

Die Forderungen zur Normalisierung der Plasma-Laktat-Konzentration sind teilweise sehr konkret:

Für den Myokardinfarkt [150], dass „no patient survived in whom the arterial plasma lactate was greater than 5 mmol/l for more than 12 h."

Für Trauma-, Sepsis- und chirurgische Intensiv-Patienten: sie überleben nur, wenn sie innerhalb 12–24 h ihr Plasma-Laktat < 2 mmol/l normalisieren [2, 112, 164, 185, 247].

Für Patienten im Kreislaufschock ist die Flüssigkeitstherapie nur dann erfolgreich, wenn das Laktat schon innerhalb der ersten zwei Stunden gesenkt werden kann [385].

Im Umkehrschluss gilt für einen Anstieg der Plasma-Laktat-Konzentration:

Unter kardiopulmonalem Bypass prognostiziert ein Anstieg von mehr als 4 mmol/l die spätere Mortalität mit hoher Sensitivität [271]; unter Operation eines angeborenen Herzfehlers bei Kindern (< 1 J.) ist ein Anstieg von 0,75 mmol/l/h mit dem späteren Tod assoziiert [56]; wenn eine Stunde nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation (CPR) ein Wert von über 9 mmol/l gemessen wird, ist das Überleben höchst unwahrscheinlich [401].

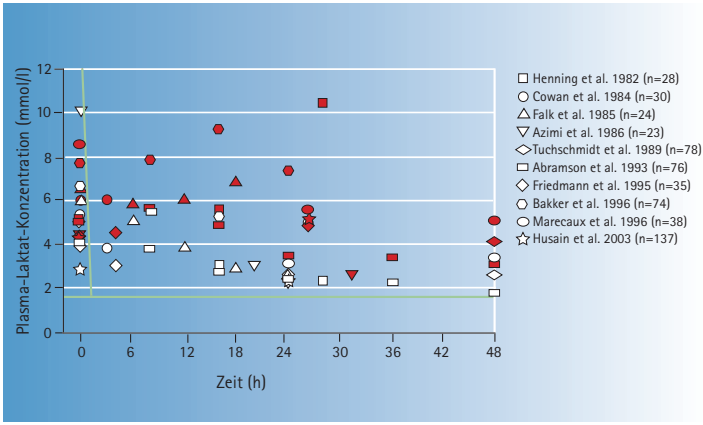


Abbildung 3: Laktat-Clearance von Schock-Patienten als Plasma-Laktat-Konzentration (mmol/l) über der Zeit (h), Überlebende (weiß), Verstorbene (rot) und Normalpersonen (grün) [2, 19, 21, 72, 105, 112, 150, 164, 234, 376].

4.4.2.4. Laktat und Mortalität

Vergleichbar dem Base Excess kann die Plasma-Laktat-Konzentration die Mortalität von Patienten in den verschiedensten Formen des Schocks (kardial, hämorrhagisch, septisch) sehr präzise vorhersagen, die spätere Mortalität liegt bei etwa 50 %, wenn die Laktat-Konzentration in den ersten 24–48 h des Schocks einen Wert von 5–8 mmol/l überschreitet [46, 49, 150, 170, 179, 297, 298, 387, 398, 400].

Entsprechende Daten aus 11 verschiedenen Studien mit insgesamt 7.326 Patienten sind in Abb. 4 zusammengestellt [19, 46, 47, 247, 256, 298, 320, 321, 387, 398, 401]: Eine initiale Plasma-Laktat-Konzentration von ca. 6 mmol/l prognostiziert eine Mortalität von 50 % für Patienten mit kardialem, hämorrhagischem oder septischem Schock.

Mit der initialen Plasma-Laktat-Konzentration verschiedenster Kollektive, nämlich chirurgische Intensivpatienten, Trauma-Patienten, Patienten mit septischem Schock und Kinder unter Herz-OP, können Überlebende und Verstorbene sehr eindeutig differenziert werden: Ein Wert von 5 (2–8) mmol/l für Überlebende und 8 (4–13) mmol/l für Verstorbene [21, 56, 57, 234, 240, 247, 348].

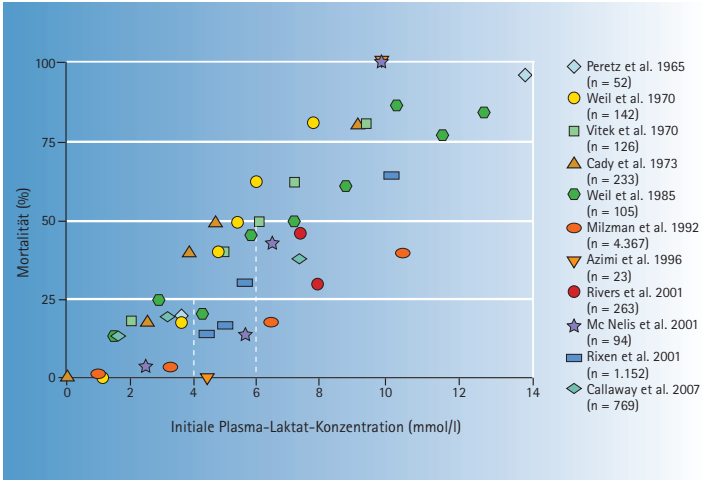


Abbildung 4: Mortalität in Relation zur initialen Plasma-Laktat-Konzentration von Schockpatienten [19, 46, 47, 247, 256, 298, 320, 321, 387, 398, 401].

4.4.2.5. Ringer-Laktat und Laktat-Diagnostik

Offensichtlich ist es vielen Ärzten nicht klar, dass sich der Einsatz von laktathaltigen Infusionslösungen (z. B. RL) oder Blutprodukten (z. B. EK's) und eine Laktat-Diagnostik als Hypoxie-Marker gegenseitig ausschließen [82], trotzdem wird dieser Fehler immer wieder publiziert [2, 49, 66, 158]. Es ergibt keinen Sinn, wenn innerhalb 24 h bis zu 25 l [55]

oder sogar 50 l RL infundiert werden [157] und zugleich ein Zusammenhang zwischen der Laktatkonzentration und einem O_2-Mangel hergestellt wird: „Lactate levels seem to correlate with oxygen failure and death." [158].

4.4.2.6. Besonderheiten des Laktats

Nicht eingegangen wird hier auf den Zusammenhang zwischen Laktat und Panik-Attacken sowie Zunahme der Laktat-Konzentration nach Hyperventilation und epileptischen Anfällen.

Später kommentiert wird die Bindung von Kalzium durch Laktat.

4.4.3. Vorteile von Azetat gegenüber Laktat

Die Tab. 3 fasst die offensichtlichen Vorteile von Azetat im Vergleich zu Laktat als metabolisierbares Anion zusammen.

Tabelle 3:

Vorteile von Azetat gegenüber Laktat.

Effekt		Azetat	Laktat
Metabolismus			
HCO_3^--Bildung		~15 min	verzögert
O_2-Verbrauch		→	↑
Respirat. Quotient (RQ)		0,5	0,67
Metabol. Organe	normal	alle	Leber
	Schock	alle	nein
Glukoneogenese (Leber)		→	↑
Hyperglykämie (Diabetes)		→	↑
Bindung von ionisiertem Kalzium		nein	ja
Laktat als Hypoxie-Marker		ja	nein

4.4.4. Malat

Die Kenntnisse über die Wirkung von Malat sind nicht so ausgeprägt wie beim Azetat. Bei einem Patienten-pH von 7,40 liegt das gesamte Malat als zweifach negative Base vor ($Malat^{2-}$) mit der Folge, dass im Metabolismus der Äpfelsäure pro mol Malat zwei mol HCO_3^- freigesetzt werden [419]. Diese alkalisierende Wirkung erfolgt deutlich langsamer als beim Azetat, ein Effekt, der in Kombination mit Azetat durchaus wünschenswert sein kann.

4.4.5. Glukonat

Die alkalisierende Wirkung von Glukonat im Vergleich zu HCO_3^-, Laktat oder Azetat ist praktisch null [188, 276], daher kann es nicht als metabolisierendes Anion eingesetzt werden.

4.4.6. Zitrat

Auch Zitrat kommt als potentielles metabolisierbares Anion in Betracht, weil es einen ausgeprägten alkalisierenden Effekt besitzt (es werden 3 mol H^+ pro mol Zitrat verbraucht) und in praktisch allen Organen [162] vor allem aber in der Leber [195] metabolisiert wird.

Es wird unter der Hämofiltration als Antikoagulans plus HCO_3^--Ersatz verwendet [9, 104, 182], unerwünschte Alkalosen treten bei Gabe von PPF [307], unter Plasmapherese [237, 295] oder nach Massivtransfusionen auf [216]. Wegen der Kalziumbindung ist die maximale Dosis sehr limitiert, die LD50 liegt bei nur 1,75 mmol/kg KG [131].

Fazit: Infusionslösungen ohne HCO_3^-, z. B. 0,9 % NaCl, erzeugen beim Patienten eine Dilutions-Azidose, die mit metabolisierbaren Anionen in entsprechender Konzentration verhindert werden kann. Dabei sind Azetat und Malat dem Laktat deutlich überlegen, während Glukonat keine alkalisierende Wirkung entfaltet. Der Einsatz laktathaltiger Lösungen, z. B. in Form von Ringer-Laktat, ist abzulehnen.

5. Isotonie

Eine obligatorische Forderung lautet [411]: Jede Infusionslösung sollte isoton sein, d.h. ihre kryoskopisch (Gefrierpunktserniedrigung, GPE) gemessene (reale) Osmolalität sollte in einem Bereich von 280–300 mosmol/kg H_2O liegen, deklariert wird die Isotonie mit der berechneten realen Osmolalität (mosmol/kg H_2O) in vivo. Diese Forderung wird zur Zeit von keinem Hersteller erfüllt, stattdessen wird üblicherweise nur die theoretische Osmolarität (mosmol/l) deklariert, die sich aus der Addition aller osmotisch wirksamen Bestandteile einer Lösung ergibt.

Prinzipiell wäre zu überlegen, die berechneten Werte der Osmolalität durch kryoskopische Messwerte der GPE zu ersetzen. Dagegen sprechen zwei Argumente. Erstens werden mit der gemessenen Osmolalität die in vitro (Labor) und nicht die in vivo (Patient) Werte beschrieben (s. u.). Zweitens zeigen vorläufige (unveröffentlichte) Ergebnisse, dass die mittlere Abeichung von weniger als 1 % zwischen gemessener und berechneter Osmolalität für die 3 klassischen Präparate (Plasma, 0,9 % NaCl und 5 % Glukose) im Falle von HES-Lösungen nicht mehr erreicht wird (mittlere Überschätzung fast 3 %). Bis zur Klärung dieser Frage sollte der berechneten in vivo Osmolalität der Vorzug gegenüber den Messwerten gegeben werden.

Für die optimale Information des Arztes ist damit die Kennzeichnung einer Infusionslösung mit der berechneten in vivo Osmolalität (mosmol/kg H_2O) von Vorteil, isoton bedeutet, wenn dieser Wert zwischen 280 und 300 mosmol/kg H_2O liegt [411].

5.1. Osmolarität (mosmol/l) und Osmolalität (mosmol/kg H_2O)

Das osmotische Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Organismus ist dann gegeben, wenn die Anzahl der osmotisch wirksamen Teilchen (Osmole) im zur Verfügung stehenden Wasserraum ausgeglichen ist. Beispielsweise steht die frei permeable Glukose dann zwischen Erythrozyt (Wassergehalt 71 %) und Plasma (Wassergehalt 94 %) im Gleichgewicht, wenn die Konzentrationen im zur Verfügung stehenden Wasserraum gleich sind. Daher ist der Bezug

auf ein Kilogramm Wasser, also Osmolalität (mosmol/kg H_2O) physiologisch erforderlich, der Bezug auf ein Liter Erythrozyt oder Plasma würde trotz Gleichgewichts sehr unterschiedliche Konzentrationen ergeben. Tatsächlich wurde der experimentelle Nachweis erbracht, dass alle Körperflüssigkeiten einschließlich Erythrozyten (ICFV, ECFV) in keinem Falle eine Abweichung der Osmolalität von mehr als 1 mosmol/kg H_2O vom Plasmawert eines Probanden aufweisen [149].

Am Beispiel von Plasma sollen die Begriffe Osmolarität versus Osmolalität sowie theoretisch versus real demonstriert werden.

Die theoretische Osmolarität von 291 mosmol/l kann aus der Addition aller osmotisch wirksamen Substanzen bezogen auf 1 Liter Plasma berechnet werden. Unter Berücksichtigung des Wassergehaltes von 94 % ergibt dies eine theoretische Osmolalität von 310 mosmol/kg H_2O, also eine Erhöhung des Wertes, weil der zur Verfügung stehende Raum um 6 % verkleinert wurde. Da die Elektrolyte, vor allem Natrium und Chlorid nur zu einem Teil osmotisch aktiv sind, nämlich nur zu 92,6 % (osmotischer Koeffizient 0,926) [123], beträgt die reale Osmolalität nur noch 287 mosmol/kg H_2O. Der Vergleich mit dem gemessenen realen Normalwert des Plasmas von 288 mosmol/kg H_2O führt zu dem überraschenden Ergebnis, dass die Plasma-Osmolalität und -Osmolarität zufällig praktisch identisch sind, was vermutlich einen Teil der Verwirrung in der Literatur erklärt. Über die Erniedrigung des Gefrierpunktes (GPE) kann die reale Osmolalität (nicht Osmolarität) gemessen werden.

Diese Ableitung ist für Plasma in Tab. 4 zusammengestellt, ebenso der Vergleich mit einer Ringer-Azetat-Lösung und der 0,9 % NaCl-Lösung. Die 0,9 % NaCl-Lösung mit 308 mosmol/l (154 mosmol/l Natrium und 154 mosmol/l Chlorid) weist, umgerechnet mit einem osmotischen Koeffizienten von 0,926 eine Osmolaliät von 286 mosmol/kg H_2O auf.

Als Messwert der Osmolalität dient üblicherweise die Gefrierpunktserniedrigung (GPE): Die beiden Bezugspunkte sind Aqua dest. (0 mosmol/kg H_2O) mit einer GPE von 0 °C und die 1 osmolale Mannit-Lösung (1.000 mosmol/kg H_2O) mit einer GPE von –1,86 °C.

Tabelle 4:

Osmolarität im Vergleich zur Osmolalität

	Plasma Elektrolyte (mmol/l)	Plasma osmotisch aktive Teilchen (mosmol/l)	Ringer-Azetat (mmol/l)	0,9 % NaCl (mmol/l)
Na^+	142	142	130	154
K^+	4,5	4,5	5	
Ca^{2+}	2,5	1,3*	1	
Mg^{2+}	1,25	0,7*	1	
CL^-	103	103	112	154
HCO_3^-	24	24		
Phosphat^{2-}	1	1		
Sulfat^{2-}	0,5	0,5		
Organische Säuren	1,5	1,5	27	
Proteinat$^-$	20	1		
Glukose		5		
Harnstoff		5		
Σ	Σ = 291		Σ = 276	Σ = 308
Theor. Osmolarität (mosmol/l)	291		276	308
Wassergehalt (%)	94		99,7	99,7
Theor. Osmolalität (mosmol/kg H_2O)	310		276	308
Osmotischer Koeffizient	0,926		0,926	0,926
Reale Osmolalität (mosmol/kg H_2O)	287		256	286
Gemessene Osmolalität** (mosmol/kg H_2O)	288		256	286

* aufgrund von Bindung an Proteine

** Gefrierpunktserniedrigung

5.2. Physiologischer Normalwert der Osmolalität

Der Normalwert der realen Osmolalität des Plasmas beträgt 288 ± 5 mosmol/kg H_2O mit einer mittleren Streuung (SD) von nur 1,8 %, wobei es sich um einen gewichteten Mittelwert kryoskopischer Messwerte für 181 Probanden handelt [126, 148, 291]. Soll aus praktischen Gründen die Osmolalität des Vollblutes gemessen werden, beträgt die Abweichung zum Plasmawert höchstens 0,5 % [399].

Dieser Normalwert wurde mehrfach bestätigt, die Mittelwerte liegen bei 286 ± 0,9 [27] oder 290 ± 4,7 [313] oder 289 mosmol/kg H_2O [54]. Auch ein Normalwertbereich von 285–295 mosmol/kg H_2O wurde angegeben [140].

Eine Altersabhängigkeit der Osmolalität wurde nachgewiesen [285], sie nimmt von 288 (20 J.) auf 298 mosmol/kg H_2O (65 J.) leicht zu, vorläufig ohne Relevanz.

5.3. Osmolalität in vivo und in vitro

Zwischen der in vitro (Labor) gemessenen Osmolalität einer Infusionslösung und ihrer Wirkung in vivo (Patient) kann ein Unterschied bestehen, andere Autoren verwenden hier den Ausdruck Tonizität: Eine hypertone Lösung entzieht einer Zelle Wasser, eine hypotone lässt sie quellen.

Das einfachste Beispiel ist die 5 %ige Glukose-Lösung: Sie enthält theoretisch 278 mmol gleich mosmol pro Liter Lösung, also eine Osmolarität von 278 mosmol/l. Unter Berücksichtigung des Wassergehaltes von 97 % und einem osmotischen Koeffizienten von 1,013 (deutlich abweichend von NaCl) [123] ergibt dies eine reale Osmolaliät von 290 mosmol/kg H_2O, also eine eindeutig isotone Lösung, mehrfach in vitro gemessen. Die Infusion dieser Lösung aber hat eine Wirkung wie reines Wasser, weil die Glukose schnell intrazellulär im Gewebe metabolisiert wird und das Wasser extrazellulär zurückbleibt.

Würde eine Infusionslösung einen Zusatz von je 5 mosmol/kg H_2O von Glukose oder Harnstoff erhalten, so würde dies einer Osmolaliät von zusätzlich je 5 mosmol/kg H_2O entsprechen, weil das Plasma diese beiden Komponenten auch enthält und beide Substanzen im Konzentrations-Gleichgewicht mit dem Intrazellularraum stehen.

Enthält eine Infusionslösung als Bikarbonat-Ersatz 24 mmol/l Laktat oder Azetat, dann ändert dies an der Osmolalität nichts, weil der intrazelluläre Metabolismus von Laktat oder Azetat eine äquimolare Freisetzung von 24 mmol/l Bikarbonat verursacht. Die Osmolaliät dieser Lösung wird also nicht verändert, somit entspricht der Messwert in vitro der Wirkung in vivo.

Enthält eine Lösung als Bikarbonat-Ersatz hingegen z. B. 5 mmol/l Malat, dann wird die Osmolalität nach dem Metabolismus von Malat um 5 mosmol/l erhöht, weil pro mol Malat zwei mol Bikarbonat freigesetzt werden.

5.4. Hypotone Infusionslösungen und intrakranieller Druck (ICP)

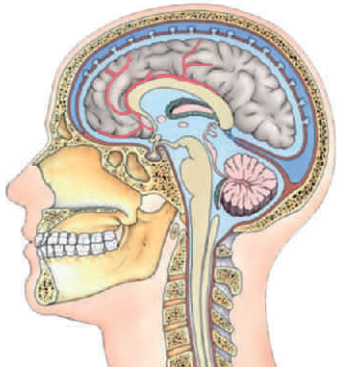
Da alle Körperflüssigkeiten des Organismus den gleichen osmotischen Druck wie das Plasma besitzen, charakterisiert durch den Wert der Osmolalität, kann die Infusion einer hypertonen Lösung zu einer Wasserverschiebung aus dem Intra- in den Extrazellularraum führen, eine hypotone Lösung umgekehrt zu einer Wasserverschiebung in den Intrazellularraum. Dieser zweite Fall wird zunehmend kritisch betrachtet, weil viele der in täglicher klinischer Praxis eingesetzten Infusionslösungen hypoton sind. Dazu zählen vor allem Ringer-Laktat bzw. -Azetat mit 256 mosmol/kg H_2O (anstatt 288), die zu einer Wasseraufnahme der Organe führen können, ohne dass dies besondere Folgen hätte.

Als kritische Ausnahme aber ist das Gehirn (ZNS) anzusehen.

Der in seiner Form nicht veränderbare Schädel beinhaltet drei inkompressible Flüssigkeitsräume, von denen zwei, nämlich Blut und Liquor,

partiell nach außen verschoben werden können: 1340 ml (g) Gehirn, 120 ml Blut, 140 ml Liquor (s. Abb. 5).

Jede Volumen-Änderung eines der drei Kompartimente muss mit einer identischen Änderung eines anderen Raumes beantwortet werden (Hirnödem, intrazerebrale Blutung, subdurales Hämatom, Tumor etc.).



Gehirn	1340 ml	+ 40 ml (3 %)
Blut	120 ml	– 40 ml (–33 %)
		oder
Liquor	140 ml	– 40 ml (–29 %)
Gesamt	1600 ml	

Abbildung 5: Kompartimente des Schädels bei Änderung der Plasma-Osmolalität: Eine Abnahme der Plasma-Osmolalität um ca. 3 %, z. B. von 288 auf 280 mosmol/kg H_2O, muss zu einer Zunahme des Gehirnvolumens um ebenfalls 3 % führen, was eine Abnahme des Blut- und/oder Liquor-Volumens um beträchtliche etwa 30 % bedingt.

Die Compliance des ZNS beschreibt die Änderung des Blut- bzw. Liquor-Volumens bei Änderung des intrakraniellen Druckes (ICP), ausgedrückt in ml/mmHg. Das bedeutet, dass jede noch so kleine Volumenzunahme des ZNS zu einem Anstieg des ICP, damit Verschiebung von Liquor oder Blut aus dem Schädel und damit zur Abnahme der Hirndurchblutung führen muss. Mit zunehmendem ICP nimmt die Compliance deutlich ab, weil die Volumenverschiebungen von Blut bzw. Liquor schnell limitiert sind.

Der Normalwert der Compliance des ZNS beträgt ca. 0,5 ml/mmHg [335], das heißt, dass jede Volumenzunahme des ZNS um nur 1 ml mit einem Anstieg des ICP von 2 mmHg beantwortet werden muss. Dieser Anstieg des ICP nimmt mit weiterer Volumenzunahme überproportional zu, weil die Compliance des ZNS abnimmt. Ein Anstieg des ICP auf 30 mmHg für länger als 1 Tag wird kaum ohne bleibende Schäden überlebt [335].

Am Beispiel von Ringer-Laktat (RL) soll die Problematik verdeutlich werden.

Es ist lange bekannt, dass größere Volumina von RL einen vorübergehenden Anstieg des ICP verursachen [372], allerdings nicht so stark wie nach Infusion größerer Volumina 5 %iger Glukose-Lösung [20]. Tatsache ist auch, dass die Plasma-Osmolalität durch Infusion von RL gesenkt werden kann [315, 342], auch an Versuchspersonen demonstriert, allerdings nach Infusion von 3,75 l RL innerhalb von 1 h [407]. Eine Vorhersage, welche Senkung der Plasma-Osmolalität welchen Anstieg des ICP bewirkt, ist möglich.

Die Abnahme der Osmolalität von 288 auf 287 mosmol/kg H_2O (–0,35 %) sollte eine osmotische Zunahme des ZNS von 1350 auf 1355 ml (+0,35 % infolge Wassereinstroms) bewirken, also eine Zunahme um 5 ml, die eine Steigerung des ICP um10 mmHg bewirken sollte. Dieser Wert fällt deutlich kleiner aus als der in der Literatur genannte Schätzwert von 19 mmHg pro 1 mosmol/l [336].

Trotzdem scheint diese grobe Abschätzung realistisch zu sein, wie mit den Daten der Abb. 6 demonstriert werden soll: Der nach Senkung der Plasma-Osmolalität im Tierversuch gemessene Anstieg des ICP (mmHg) [165, 177, 342, 392, 420, 421] beträgt (mit großer Streuung) im Mittel 1,5 mmHg pro 1 mosmol/kg H_2O Senkung der Plasma-Osmolalität.

Auch die Messung der Änderung des Wassergehaltes des Gehirns nach Senkung der Osmolalität um 13 mosmol/l und Anstieg des ICP um 8,1 mmHg [421] führt zu einem ähnlichen Ergebnis: 0,5 % Wassergehaltsänderung (6,75 ml) würden bei einer Compliance von 0,5 ml/mmHg einem ICP-Anstieg von 13,5 mmHg entsprechen, ein Wert, der mit 8,1 mmHg durchaus zu vergleichen ist.

Patienten mit einer Hypoosmolalität von 240 mosmol/kg H_2O verfallen ins Koma und weisen eine Mortalität von 50 % auf [13].

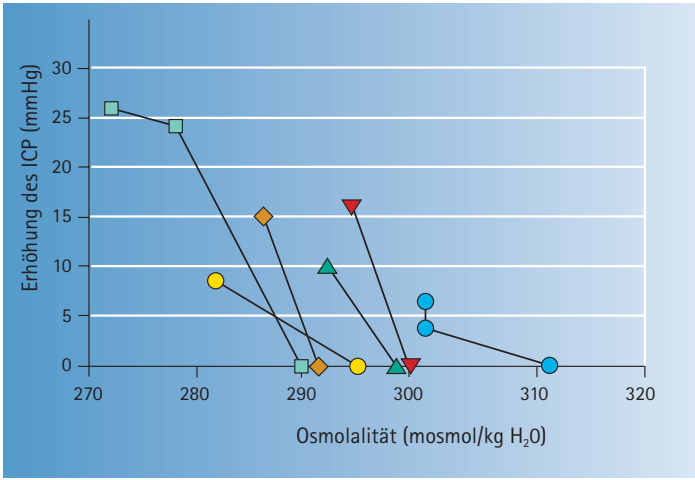


Abbildung 6: ICP-Erhöhung nach Änderung der Plasma-Osmolalität: Im Tierversuch gemessener Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP, mmHg) nach Senkung der Plasma-Osmolalität (mosmol/kg H_2O) infolge Infusion von Ringer-Laktat gemäß verschiedener Literaturangaben [165, 177, 342, 392, 420, 421].*
** Höchstwahrscheinlich ist die Osmolarität statt der Osmolalität gemeint (●).*

Fazit: Die Infusion größerer Volumina hypotoner Lösungen ist zu vermeiden, insbesondere bei intrakraniell raumfordernden Prozessen (Hirnödem, intrazerebrale Blutung, subdurales Hämatom, Tumor etc.). Isotonen Lösungen ist daher in jedem Fall der Vorzug zu geben.

5.5. Pathophysiologie der Hyperosmolalität

Von einigen klassischen Krankheitsbildern ist bekannt, dass sie zu einer bisweilen dramatischen Zunahme der Plasma-Osmolalität mit sehr hoher Mortalität führen.

Das hyperosmolare, hyperglykämische nicht-ketotische Syndrom (HHS) des Diabetikers, mit einer ursprünglich hohen Mortalität von fast 50 % [12, 18], wird auf eine exzessive Hyperglykämie zurückgeführt, die eine entsprechende Hyperosmolalität verursacht. Eine Eintrübung des Bewusstseins erfolgt in etwa ab einer Glukosekonzentration von 35–45 mmol/l mit entsprechender Plasma-Osmolalität von 325–335 mosmol/kg H_2O, ursächlich nicht auf die Hyperglykämie sondern auf die Hyperosmolalität zurückzuführen [12, 350]. Aber auch bei der diabetischen Keto-Azidose (DKA) wird eine deutliche Hyperosmolalität beobachtet, auch hier korreliert der Bewusstsseinsverlust eindeutig mit der Plasma-Osmolalität. In diesem Falle wird die Hyperosmolalität allerdings mehr vom Anstieg des Laktats und des ß-Hydroxybutyrats als von der Glukose bestimmt [102]. Bei beiden, HHS und DKA, ist die Mortalität eindeutig mit der Plasma-Osmolalität korreliert, bei Kindern mit der höchsten Prädiktion [172].

Auch ein Volumenmangelschock (akute Blutung mit Hypotension) löst eine Hyperglykämie mit Hyperosmolalität aus [37].

Dies wird im Tierversuch auf eine Adrenalin-Aussschüttung mit nachfolgender hepatischer Glukose-Freisetzung zurückgeführt [171]. Eine andere Hypothese besagt, dass der Laktatanstieg über die hepatische Glukoneogenese zur Hyperglykämie führt [183]. Der hormonell induzierte extrazelluläre Osmolalitätsanstieg ist (im Tierversuch) proportional zum Blutverlust [119] und ist umso schneller nachweisbar, je größer der Blutverlust ausfällt [45]. Strittig bleibt, ob die Hyperglykämie vornehmlich [152] oder wenig für die Hyperosmolalität verantwortlich ist [183]. Bei Trauma- bzw. Polytrauma-Patienten ist die Mortalität eindeutig mit der Hyperosmolalität assoziiert [180, 183]. Überlebende und Verstorbene können nach ihrer Hyperosmolalität differenziert werden: Beim akuten Schlaganfall weisen sie Unterschiede von nur 5 mosmol/kg H_2O auf [34], beim Polytrauma 15 mosmol/kg H_2O [1] und bei Intensivpatienten sind es 25 mosmol/kg H_2O [160].

Die mehrfach belegte Tatsache, dass die Hyperosmolalität des Schock-Patienten nicht unerheblich zu einer Restitution des extrazellulären und auch des Plasmavolumens beiträgt [37, 119, 171], wird an anderer Stelle wieder aufgegriffen.

Fazit: Grundsätzlich sind isotone Infusionslösungen zu verwenden, insbesondere bei bereits bestehender Hyperosmolalität eines Patienten im Schock. Hypotone Lösungen sind wegen der Gefahr eines Hirnödems abzulehnen. Hypertone Lösungen, z. B. zur Senkung des ICP, sollen nur verwendet werden, solange die Plasma-Osmolalität unterhalb von 320 mosmol/kg H_2O liegt [161].

6. Wirkung einer Infusionslösung auf den Säure-Basen-Haushalt eines Patienten

6.1. Deklarierung

Mögliche Wirkungen einer Infusionslösung auf den Säure-Basen-Status des Patienten müssen für den behandelnden Arzt anhand entsprechender Deklarierung der Zusammensetzung vorhersehbar sein. Dazu stehen zur Verfügung:

Die nicht geeignete *Titrationsazidität* (TA, mmol/l) ist praktisch ohne Bedeutung, obwohl ihre Angabe für den Hersteller verpflichtend ist. Sie kann durch Titration im Labor ermittelt oder anhand der Zusammensetzung berechnet werden.

Der *Base Excess* (BE, mmol/l) einer Infusionslösung, in Analogie zu Blut definiert [419], beschreibt diejenige Menge an HCO_3^- (mmol/l), die notwendig ist, den pH-Wert der Lösung unter Laborbedingungen (pCO_2 = 40 mmHg) auf den pH des Patienten von 7,40 zu bringen.

Damit hat jede Infusionslösung ohne HCO_3^- automatisch einen BE von –24 mmol/l oder größer, je nach Titrationsazidität.

Der *potentielle Base Excess* (BEpot, mmol/l) einer Infusionslösung als diejenige Menge an HCO_3^-, die nach Infusion plus Verstoffwechselung der metabolisierbaren Anionen im Patienten (pCO_2 = 40 mmHg) potentiell verbraucht oder freigesetzt werden kann. Dieser Wert ergibt sich aus der Addition von BE (mit negativem Vorzeichen) in mmol/l und der Summe der metabolisierbaren Anionen unter Berücksichtigung ihrer Wertigkeit.

Dieser letzte Wert, schon 1972 am Beispiel saurer und alkalischer Aminosäure-Infusionen als „infusion of actual or potential hydrogen ions" beschrieben [146], wurde dann 1993 [419] definiert und 2002 auf eine Vielzahl von Infusionslösungen angewandt [418].

Fazit: Bereits zum zweiten Mal – wie schon bei der berechneten in vivo Osmolalität von 290 ± 10 mosmol/kg H_2O – wird hier die prinzipiell gleiche Forderung erhoben: Der Arzt ist dann über eine Infusionslösung optimal informiert, wenn er die Wirkung auf den Säure-Basen-Satus des Patienten beurteilen kann, selten interessiert ihn der Flascheninhalt (Apotheke) und nie die Einwaage (Herstellung). Die Lösung ist dann für den Patienten und für ihn ideal, wenn der BEpot 0 ± 10 mmol/l beträgt.

6.2. Welche Bedeutung hat ein BEpot von 0 mmol/l für den Patienten?

Eine Infusionslösung ohne die physiologische Pufferbase HCO_3^- (BE – 24 mmol/l) muss beim Patienten eine Dilutions-Azidose bewirken, deren Ausmaß natürlich von der zugeführten Menge und der Infusions-Geschwindigkeit abhängt.

Beispiel: Eine Lösung mit einer TA von 10 mmol/l enthält 24 mmol/l Azetat (einwertig) und 5 mmol/l Malat (zweiwertig), die zusammen 34 mmol/l Bikarbonat freisetzen. Damit beträgt der BE dieser Lösung 34 mmol/l (TA + fehlendes HCO_3^-), also die alleinige Wirkung der Lösung ohne Metabolisierung der Anionen. Da sowohl Azetat als auch Malat sehr schnell in Muskel und Leber metabolisiert werden, beträgt der potentielle Base Excess dieser Lösung 0 mmol/l. Das bedeutet, dass diese Lösung nach Infusion plus Metabolisierung von Azetat und Malat keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Status des Patienten ausüben kann, also weder eine Azidose noch eine Alkalose verursacht. Die Forderung nach einem BEpot von 0 mit einer Variation von ± 10 mmol/l leitet sich daraus ab, dass diese Lösung im Patienten mit 15 l ECFV (75 kg KG) verdünnt wird, und dort nur eine BE-Änderung von unter 1 mmol/l verursachen sollte.

6.3. Base Excess und Mortalität bei Polytrauma-Patienten

Als bester Indikator einer Quantifizierung eines akuten Blutverlustes im Tierversuch hat sich das Basen Defizit BD (negativer Base Excess BE) des arteriellen Blutes erwiesen und war damit 27 anderen hämodynamischen und laborchemischen Messwerten überlegen [389].

Erste Beobachtungen aus dem Jahre 1979 an 50 Patienten deuteten bereits darauf hin, dass der BE auch für Polytrauma-Patienten ein guter Prognose-Indikator sein könnte [288]. Seit 1990 wurde folgerichtig in vier klinischen Studien [80, 321, 326, 347] an ca. 8.000 Polytrauma-Patienten belegt, dass der Base Excess des Patienten bei Klinikeinweisung tatsächlich im Vergleich zu einer großen Zahl anderer geprüfter Parameter den besten Prognose-Indikator bezüglich Mortalität, Komplikationsrate, Transfusionsbedarf etc. darstellt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine mögliche Zunahme des Basen-Defizits (neg. BE), sogenannte BE-Clearance (s. u.), von der Krankenhaus- zur Intensivstations-Aufnahme als valide Abschätzung des späteren Risikos anzusehen ist [322, 356]. Die Ergebnisse sind in Abb. 7 zusammengefasst.

Natürlich können alle diese Daten nicht belegen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Größen besteht, also in dem Sinne, dass der Base Excess die Mortalität bestimmt. Dieser Gedanke könnte sich aufdrängen, wenn die zeitgleiche Volumengabe betrachtet wird:

In den gleichen Studien wurde nämlich ermittelt, dass die Volumengabe in den ersten 24 Stunden bzw. bis zur Aufnahme auf der Intensivstation für Kristalloide und Kolloide zusammen zwischen 5 und 14 Liter beträgt. Die daraus abzuleitende Forderung könnte lauten:

„Commen sense suggests that in critically traumatized patients with multiple organic causes of acidosis any iatrogenic acidosis should best be avoided, especially when the advantages of using normal saline in most cases are not compelling" [151].

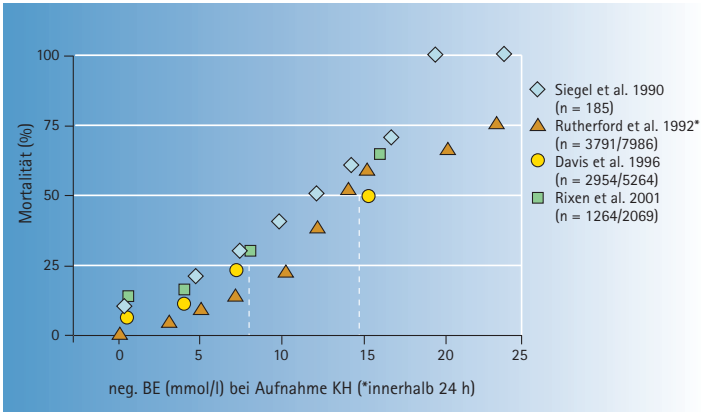


Abbildung 7: Mortalität im Vergleich zum BE bei Polytrauma-Patienten: Zusammenhang von Mortalität (%) und BE (mmol/l) bei Krankenhausaufnahme bzw. 24 h danach an einem Kollektiv von ca. 8.200 Patienten, statistisch ausgewählt aus ca. 15.300 Patienten [80, 321, 326, 347].

Dass tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen BE und Mortalität besteht, wird später unter BE und Gerinnung belegt (s. u.).

Neben der Prognose der späteren Mortalität gilt das initiale Basen-Defizit bei Trauma-Patienten auch als ein strenges Indiz für die spätere Morbidität: Ein Wert über 6 mmol/l (BE < –6 mmol/l) deutet auf eine intraabdominelle Verletzung nach stumpfem Trauma hin [79], auf die Entstehung eines akuten Lungenversagens [94] oder auf einen posttraumatischen Schock in der Pädiatrie [309].

6.4. BE-Clearance und Mortalität von Trauma-Patienten

Vergleichbar der Laktat-Clearance kann auch die Normalisierung des Basen-Defizits als Kriterium für den Krankheitsverlauf eines Trauma-Patienten verwendet werden:

Überlebende normalisieren ihr BD innerhalb von 24 h von 7 bzw. 15 auf angenähert 0 mmol/l, Verstorbene nur bis auf 2–4 mmol/l [77]. Ein persistierendes BD über oder unter 4 mmol/l differenziert sehr unterschiedliche Mortalitäten von 9 bzw. 50 % [185]. Alle überlebenden pädiatrischen Patienten normalisieren ihr BD innerhalb von zwei Tagen [309]. Allein die Konstanz bzw. die Zunahme des BD in der Zeitspanne von der Krankenhaus- bis zur Intensivstations-Aufnahme entscheidet über eine gleichbleibende oder sich verschlechternde Prognose des Polytrauma-Patienten [322].

6.5. Stört Alkohol die BE-Diagnostik?

Es wurde der Verdacht geäußert, dass die Plasma-Laktat-Konzentration infolge Oxidation von Ethanol bei alkoholisierten Patienten zu einer Fehlinterpretation des BD führen könnte.

Dieser Verdacht hat sich bei einer sehr großen Zahl von Trauma-Patienten nicht bestätigt, die größte BE-Differenz zwischen 0 und über 2 ‰ Alkoholgehalt betrug nur 1,3 mmol/l [78] bzw. je nach Patienten-Kollektiv maximal 2,8 mmol/l [91].

6.6. Worin besteht die Problematik einer metabolischen Azidose?

Abgesehen von der deutlichen Beeinflussung der Blutgerinnung (s. u.) und der bereits erwähnten (s. o.) intrahepatischen Glukoneogenese, die ab einem pH-Wert unter 7,1 (entsprechend einem Basendefizit von 17,5 mmol/l) deutlich abfällt [31, 147], hat die metabolische (Milchsäure-) Azidose Wirkungen auf das kardiozirkulatorische System.

Die Konzentration der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin nimmt unter Lakt-Azidose ab einem pH von 7,15 stark zu und die Wirkung von appliziertem Noradrenalin ist reduziert [110]; die ventrikuläre Flimmer-Schwelle ist deutlich gesenkt, somit nimmt die Gefahr der Arrhythmie entsprechend zu, was aber unter respiratorischer Azidose und Alkalose (pH 7,0 bis 7,7) vollkommen ausbleibt [125]; die Azidose hat eine direkte negativ inotrope Wirkung auf das Myokard und einen indirekten Effekt insofern, als die Myokard-Antwort auf zirkulierende Katecholamine vermindert ist [238].

Erneut wird auf die hohe Mortalität der Lakt-Azidose hingewiesen: An einem großen retrospektiv untersuchten Kollektiv von 851 Patienten (aus einem Gesamtkollektiv von 9.800 Intensivpatienten mit einer Mortalität von 26 %) konnte gezeigt werden, dass die Mortalität einer Lakt-Azidose mit 56 % deutlich höher ist als die einer Azidose mit nicht erfassten Anionen (39 %) oder einer hyperchlorämischen mit 29 % [132].

6.7. Base Excess und Gerinnung

Zwischen Mortalität und Base Excess von Trauma-Patienten besteht ein kausaler Zusammenhang mit der Folge, dass der hämorrhagische Schock mit Verbluten über 50 % der klinischen Todesursachen ausmacht [331], für mehr als 80 % der Todesfälle im OP verantwortlich ist [69, 163] und die häufigste Ursache der blutungsbedingten Mortalität mit Koagulopathie, Azidose und Hypothermie in der frühen postoperativen Phase darstellt [226]. Daher scheint die aggressive Therapie der „letalen Trias", also Koagulopathie plus metabolische Azidose plus Hypothermie, das größte Potential zu besitzen, die Mortalität schwer verletzter Patienten zu senken [181].

Die Grundlage dieser Kausalität ist die Tatsache, dass neben der Temperatur [175] auch der pH- bzw. BE-Wert die Gerinnungsaktivität sehr stark beeinflusst, wie aus zahlreichen in vitro- und in vivo-Befunden eindeutig hervorgeht:

Anhand von drei ausgewählten Gerinnungsfaktoren wurde experimentell belegt, dass deren Aktivität in vitro stark vom pH bestimmt wird: Beim pH von 7,20 (Basendefizit 12,5 mmol/l) wurde eine Halbierung und beim pH von 7,60 (Basenüberschuss 16,5 mmol/l) eine Verdoppelung nachgewiesen [248].

Dieser Befund konnte auch an Patienten demonstriert werden, wie in Abb. 8 dargestellt: Ein hochsignifikanter ($p < 0{,}001$) Zusammenhang zwischen dem Quickwert (PT, %) und dem negativen Base Excess bei 4.066 von insgesamt 20.815 primär versorgten, schwer verletzten (ISS $\geq$ 16) Polytrauma-Patienten des Traumaregisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie [210].

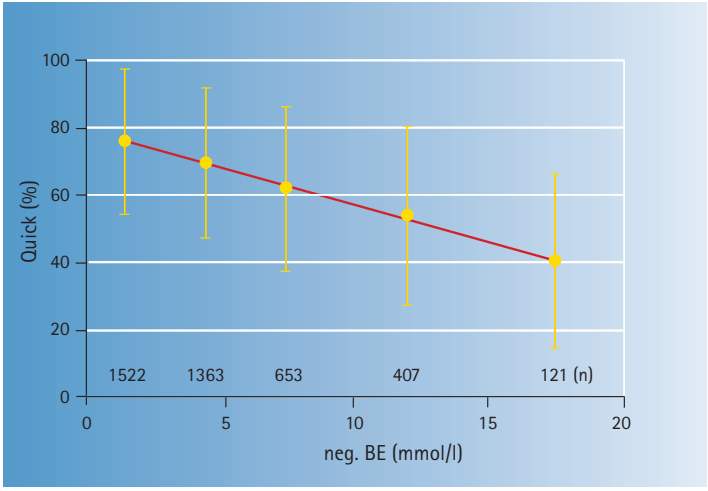


Abbildung 8: Gerinnungsaktivität (Quick bzw. PT, %) als Funktion des BE (mmol/l) bei ca. 4.000 Polytrauma-Patienten.

Neben der Prothrombinzeit (PT, Quick) kann bei Krankenhausaufnahme auch die PTT (partielle Thromboplastinzeit) dem Basen Defizit von Trauma-Patienten zugeordnet werden, d.h. ein größeres BD verlängert beide Zeiten ganz erheblich [40], immerhin 25 % aller Trauma-Patienten bei Aufnahme betreffend [39]. An großen Patientenzahlen (7.683 von 20.103) wird gezeigt, dass die PT und die PTT unabhängige Prädiktoren der Mortalität von Trauma-Patienten sind [229], wobei die PTT noch vor dem BE rangiert [228].

Somit ist aus diesen Befunden im Labor und am Patienten der Schluss zu ziehen, dass ein Basen-Defizit von ca. 15 mmol/l primär die Aktivität der Gerinnung auf ca. 50 % reduziert, was sekundär die beschriebene Mortalität von ca. 50 % bei Polytrauma-Patienten erklärt.

In zahlreichen Untersuchungen wurde geprüft, ob Infusionslösungen in vitro oder in vivo einen Einfluss auf die Gerinnung ausüben oder nicht, die verwendeten in vitro-Methoden werden dazu noch gesondert kommentiert.

Eine Hämodilution in vitro mit 0,9 % NaCl, Ringer-Laktat oder Elektrolytlösung führt zu einer gesteigerten Gerinnung im Sinne einer Hyperkoagulopathie [96, 167, 329, 331], ebenso eine Hämodilution in vivo [239, 277, 278, 330]. Warum eine Hämodilution zu einer Gerinnungsaktivierung führen soll, bleibt unklar [114] und ist vermutlich auf methodische Probleme zurückzuführen [198]. Eher zu erwarten wäre nämlich eine verminderte Gerinnung im Sinne einer Verdünnungs-Hypokoagulopathie, wie für HES, Albumin oder 0,9 % NaCl nach in vitro-Dilution beschrieben [24, 371].

Eine Hämodilution bekommt damit einen generellen Aspekt: Dilution bedeutet Dilutions-Koagulopathie, weil die Konzentration von Gerinnungsfaktoren gesenkt wird, Dilution erzeugt aber auch eine Dilutions-Azidose, die ihrerseits eine Hypokoagulopathie verursachen kann. Letztere sollte daher in jedem Falle durch Verwendung balancierter Lösungen vermieden werden, die Gabe herkömmlicher Kristalloide, z. B. 0,9 % NaCl, ist zu minimieren [69].

Im Tierversuch, nämlich unkontrollierte Blutung aus einer Leberinzision, wird im Falle von 0,9 % NaCl als Volumenersatz eine starke Azidose mit Hypokoagulopathie beobachtet, die einen größeren Blutverlust und damit große Volumina zur Blutdruckstabilisierung bedingt, was bei Ringer-Laktat mit nachgewiesener (s. u.) Hyperkoagulopathie (TEG, PTT) ohne Azidose ausbleibt [186].

Eine experimentell erzeugte Azidose (HCl- oder Milchsäure-Zusatz) führt in vitro zu einer Hypokoagulopathie [10, 101], was von anderen Autoren insofern bestritten wird, als dieser Effekt nur in Verbindung mit einer Hypothermie beobachtet wird [84]. Diese Azidose-Wirkung ist reversibel [10, 101].

Nicht reversibel ist sie in vivo in 4 Tierversuchs-Studien, d. h. die Koagulopathie persistiert trotz erfolgter Azidose-Therapie für weitere 12–18 h: Sowohl eine metabolische Azidose infolge hämorrhagischen Schocks [327] als auch eine durch HCl-Infusion erzeugte Azidose [92, 241, 242] führte zur Koagulopathie mit Abnahme der Thrombozytenzahl und der Fibrinogen-Konzentration auf ca. 50–60 % des Normalwertes, was durch Therapie mit HCO_3 oder Tham (Tris) nicht rückgängig gemacht werden konnte. Die Puffertherapie kann lediglich die Gerinnungsstörung abmildern.

Fazit: Weil die Azidose-Therapie nur dann wirksam wird, wenn sie schon während des Schocks eingeleitet wurde [327] und eine Azidose-Korrektur die Gerinnungsstörung für Stunden nicht beheben kann [241, 242], ist festzuhalten: „Acidosis should be excluded" [92]. Noch deutlicher: Jede Azidose unter der Therapie einer Blutung muss mit einer balancierten Lösung verhindert werden, die Verstärkung derselben, als Dilutions-Koagulopathie oder Azidose, ist zu vermeiden.

6.7.1. BE und Gerinnungsdiagnostik

Die Zusammenhänge zwischen Säure-Basen-Status und Gerinnung bzw. Fibrinolyse sind auf die Diagnostik auszudehnen, am ehesten am Beispiel des Thrombelastogramms (TEG) zu beschreiben.

Für den Fall der Hypothermie soll die Problematik demonstriert werden: Ein Patient mit 32 statt 37 °C hat allein wegen der Hypothermie eine um ca. 50 % reduzierte Gerinnungsaktivität [175]. Würde die Gerinnungs-Diagnostik z. B. mit einem TEG bei 37 °C vorgenommen, würde eine Fehldiagnose produziert, weil die Blutprobe des hypothermen Patienten, im Gerät auf Normaltemperatur zurückgeführt, einen normalen Gerinnungsstatus vortäuschen würde. Daher kann heute die Patienten-Temperatur am patientennah eingesetzten Gerät (Point of Care, POC) für das TEG eingestellt werden [193]. Wegen der erheblichen Temperaturabhängigkeit wurde dies schon sehr früh auch für die Bestimmung der PT und PTT gefordert [325].

Die gleiche Aussage gilt für den Säure-Basen-Status des Patienten, definiert durch seinen pH-Wert in Verbindung mit dem BE (mmol/l) sowie dem pCO_2 (mmHg) des Blutes. Wird die Gerinnungsdiagnostik so vorgenommen, dass Änderungen des pH- oder BE-Wertes unter der Diagnostik rückgängig gemacht werden, z. B. werden gepufferte Reagenzien eingesetzt, oder dass Änderungen des pH-Wertes zugelassen werden, z. B. steigt der pH der Probe im Sinne einer Alkalose infolge CO_2-Verlust, dann kann eine Azidose-bedingte Gerinnungsstörung nicht mehr erfasst werden. Alle möglichen Veränderungen von pH, BE und pCO_2 gilt es zu verhindern, soll die aktuelle Gerinnungsdiagnostik des Patienten richtig durchgeführt werden. Dies ist heute nicht gegeben. Werden z. B. Proben mit HCO_3^--freien Lösungen, wie z. B. 0,9 % NaCl im Verhältnis von 1 + 1 gemischt, so führt dies zur Dilutions-Azidose, der pH-Wert sinkt von 7,40 auf 7,10 und führt damit zu einer vermeintlichen Gerinnungsstörung in vitro.

Wenn z. B. aktuell (s. o.) für das TEG behauptet wird, die in vitro erzeugte Azidose allein hätte keinen Effekt auf die Gerinnung, sondern nur synergistisch zusammen mit einer Hypothermie [84], dann sollte dieser Befund mit einer optimierten TEG-Methodik unter nachvollziehbaren Bedingungen des Säure-Basen-Status der Proben wiederholt werden.

6.7.2. Vermeintliche Gerinnungseffekte von Kolloiden

Die folgenden Befunde werden aus den genannten methodischen Gründen (TEG) nur unter Vorbehalt erwähnt: Die primäre Hämostase in vivo soll angeblich durch Gelatine gehemmt [81] und im Tierversuch zu einer Dilutions-Koagulopathie führen [113], HES, Gelatine und Albumin sollen angeblich die Gerinnung in vitro stören [96] und HES soll je nach Autor in vivo eine Hyperkoagulopathie [328] oder eine Hypokoagulopathie bedingen [239].

6.7.3. Gerinnung und ionisiertes Kalzium

Die normale Kalzium-Konzentration des Plasmas beträgt ca. 2,5 mmol/l, wovon etwa die Hälfte an Protein, vornehmlich Albumin, gebunden ist. Für die Gerinnung entscheidend ist die Konzentration des ionisierten (freien) Ca^{2+} mit 1,25 mmol/l.

Da die Proteinbindung stark pH-abhängig ist, bei Azidose nimmt die Ca^{2+}-Konzentration zu, erhöht sich beim BE von –15 mmol/l (pH 7,15) die Konzentration von 1,25 mmol/l auf 1,34 mmol/l, also im Sinne einer positiven Gerinnungsfunktion. Bei einem größeren Blutverlust dürften sowohl das an Albumin gebundene als auch das ionisierte Ca^{2+} gleichsinnig vermindert werden.

Als schwere Hypokalzämie, 10 % der Trauma-Patienten zeigen diese, wird eine Ca^{2+}-Konzentration < 0,9 mmol/l [388] bezeichnet, die mit einer Ca-Substitution therapiert werden sollte [337]. Eine Ca^{2+}-Bindung, also Verminderung des freien Kalziums, wird für Laktat (Chelatbildung) und Kolloide beschrieben. Bei Laktat kann eine lineare Abnahme der Ca^{2+}-Konzentration um 0,05 mmol/l pro 1 mmol/l Laktat angenommen werden [388, 415], also bei einer Laktat-Konzentration von 10 mmol/l eine Reduktion des ionisierten Kalziums von normal 1,25 auf 0,75 mmol/l, d. h. eine therapiebedürftige Hypokalzämie. Bei Patienten mit Lakt-Azidose wurden noch deutlich höhere Hypokalzämien beschrieben [65]. Bei Kolloiden wird nur für die (negativ geladene)

Gelatine über eine Kalzium-Bindung berichtet, die aber mit einer Abnahme der Ca^{2+}-Konzentration um 0,043 mmol/l bei einer Gelatine-Konzentration von 10 % klinisch [388] nicht relevant ist, weil Gelatine-Lösungen nur 3–4 % Gelatine enthalten.

Fazit: Die Gabe Laktat-haltiger Infusionslösungen (Ringer-Laktat) und älterer Erythrozyten-Konzentrate ist bei akuter Blutung zu vermeiden, weil eine Hypokalzämie erzeugt oder verstärkt wird. Infusionslösungen sollten die physiologische Ca^{2+}-Konzentration von mindestens 1,25 mmol/l aufweisen, höhere Werte bis 2,5 mmol/l sichern den physiologischen Pool des Albumin-gebundenen Kalziums.

7. Differenzierung zwischen kolloidalem Volumen-Ersatz und kristalloider Flüssigkeits-Zufuhr

Eine differenzierte, intravenöse Flüssigkeitstherapie kann nur dann erfolgreich sein, wenn zwischen den beiden therapeutischen Zielen (s. o.) konsequent unterschieden wird, nämlich

- intravasaler Volumenersatz mit kolloidalen/isoonkotischen/isotonen Lösungen und
- extrazelluläre Flüssigkeitszufuhr mit kristalloiden/isotonen Lösungen.

Da in beiden Fällen das ECFV ganz (Flüssigkeitszufuhr) oder partiell (Volumenersatz) therapiert wird, ist die Forderung nach physiologischer, also balancierter Zusammensetzung der eingesetzten Lösungen leicht nachvollziehbar.

Wenn auf der Basis von randomisierten, kontrollierten Studien vorläufig keine Evidenz besteht, dass ein „Flüssigkeitsersatz" mit kolloidalen Lösungen dem mit kristalloiden Lösungen überlegen ist [323], so kann daraus nur der Schluss gezogen werden, Studien zu initiieren, die eine strenge Differenzierung zwischen kristalloider Flüssigkeitstherapie und kolloidalem Volumenersatz unter ausschließlicher Verwendung balancierter Lösungen vornehmen.

7.1 Klinische Physiologie der Flüssigkeitsräume

Für einen Patienten mit 75 kg KG können die entscheidenden Flüssigkeitsräume mit 30 l für den Intrazellularraum (ICFV, 40 % des KG) und 15 l für den Extrazellularraum (ECFV, 20 % des KG) angenommen werden, wobei bei einem intravasalen Blutvolumen von 5 l (IVFV) das zugehörige Plasmavolumen von 3 l dem ECFV zuzurechnen ist. Damit beträgt das Volumenverhältnis von Plasma (3 l) zu ECFV (15 l) wie 1:5 und das von Plasma zu extravasalem Volumen (EVFV, interstitielles Volumen 12 l) wie 1:4. Diese Verhältnisse sind für die Zufuhr einer isotonen Elektrolytlösung entscheidend, die sich im gesamten ECFV verteilt: Die

Zufuhr von 5 l dieser Lösung führt bei einer Verteilung von 1:4 auf Plasmavolumen und Extravasalraum (EVFV von 12 l) zu einer Zunahme des Blutvolumens um nur 1 l (20 %) während das EVFV um immerhin 4 l (80 %) zunimmt.

Diese Angaben zur Verteilung kristalliner Lösungen wurden vielfach durch Messungen an Probanden oder Patienten nach Infusion von 0,9 %iger NaCl oder RL bzw. RA bestätigt.

Beispiele für 0,9 % NaCl: Im Intravasalraum verbleiben 180 ml bei 1 l [205], 375 ml bei 2 l [218], 483 ml bei 2 l [315], 768 ml bei 3,2 l [127] und 1.085 ml bei 3,5 l [128], also alles Werte von nur 18–31 % des infundierten Volumens. Beispiele für RL: 194 ml bei 1 l [144] und 369 ml bei 2 l [315] sowie für RA mit ca. 225 ml bei 1,5 l [135], also alles Werte im gleichen Bereich. Auch die 4 intraoperativen Beispiele der Abb. 1 [41, 367, 395, 406] belegen anhand der Chlorid-Verteilung eindeutig, dass sich kristalloide Lösungen im gesamten ECFV verteilen.

Eine intravasale Volumentherapie ist also auf diesem Wege nur mit 20 % des zugeführten Volumens möglich.

Soll umgekehrt das Blutvolumen über eine Erhöhung des Plasmavolumens mit kolloidalen, also isoonkotischen Lösungen erhöht werden, kann die Volumen-Relation von Blutverlust : Volumenersatz sicher mit 1:1 angesetzt werden [411].

Wenn prinzipiell das Blutvolumen (BV, IVFV) mit unterschiedlichen Infusionslösungen um insgesamt 1 l erhöht werden soll, dann sind die entsprechenden Möglichkeiten dazu in Abb. 9 dargestellt: 9,4 l einer 5 %-Glukose-Lösung (reines Wasser) oder 5 l einer 0,9 % NaCl-Lösung (isotonisch kristalloid) oder nur 1 l einer Lösung mit 6 % HES (isoonkotisch kolloidal) sind dazu erforderlich.

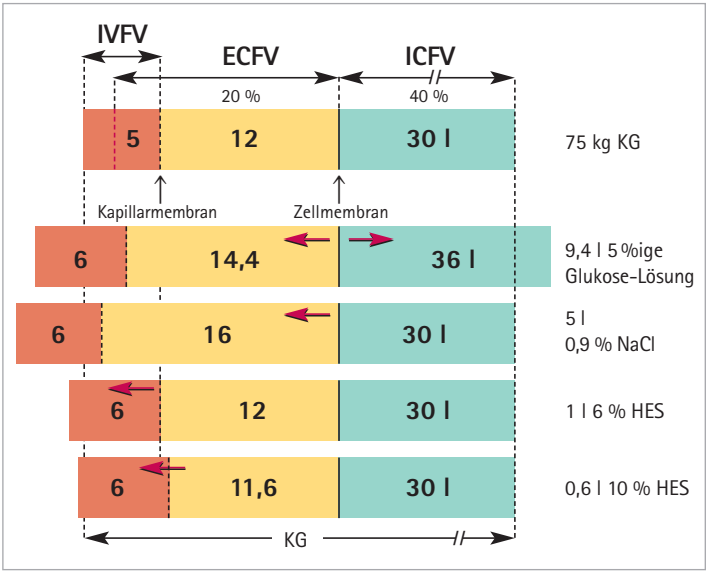


Abbildung 9: Möglichkeiten für eine Erhöhung des Blutvolumens (IVFV) um 1 l.

Einen Sonderfall stellt die hyperonkotische, 10 %ige HES-Lösung dar: Mit nur 0,6 l wird der gleiche Volumeneffekt wie mit 1 l der 6 %igen Lösung erreicht, weil 0,4 l dem onkotischen Gradienten folgend vom ECFV in das IVFV verschoben werden: Ideal für eine einmalige (!), rasche Volumentherapie.

7.2. Vermeintlicher Volumen-Ersatz mit Kristalloiden

In den letzten Jahrzehnten wurde fast routinemäßig ein intravasaler Volumenersatz ohne große Erfolge über eine extrazelluläre Flüssigkeitszufuhr versucht: „The most obvious clinical problems of inappropriate fluid resuscitation are shock from insufficient volume replacement and overhydration with subsequent pulmonary edema." [312].

Basierend auf zahlreichen, tierexperimentellen Untersuchungen zur isovolämischen Hämodilution konnte demonstriert werden, dass Tiere erhebliche Blutvolumenverluste allein durch Infusion kristalloider Lösungen, meist RL, überleben.

Nach einer massiven Blutentnahme und Ersatz des entzogenen Blutes mit kristalloider Lösung überleben bis zu einem Hämatokrit von 20–25 % die Tiere zu 20–100 %, wenn das Volumen mit dem 2,5- bis 3-fachen des entnommenen Blutes ersetzt wird [26, 366]. Bei einem Hämatokrit von 10 % (2/3 des Blutvolumens entzogen) überleben 50 % der Tiere, wenn ein 3-facher Volumenersatz erfolgt [373, 374]. Selbst ein Hämatokrit von 5,8 % wird in einer Untersuchung überlebt, wenn mit dem 3-fachen des entzogenen Blutvolumens therapiert wird [249].

Daraus eine sinnvolle Therapie für einen Volumenmangel abzuleiten, ist nicht zulässig, weil zu viele Argumente dagegen sprechen:

- Jede Volumentherapie mit kristalloider Lösung erhöht das Volumen des Extravasalraumes (EVFV) mit einer mehr oder weniger deutlichen Zunahme des Körpergewichts. Eine Definition der Hyperhydratation (overload) wird mit einer Gewichtszunahme > 10 % des KG vorgeschlagen [220], nachdem anhand von 48 Intensivpatienten prospektiv gezeigt wurde, dass die Mortalität bei einer Gewichtszunahme von 5 % nur 10 %, bei einer solchen von 15 % schon 20 % und bei einer solchen von 32 % schließlich 100 % betrug. Eine Steigerung des Körpergewichts um mehr als 10 % bedeutet für einen Patienten mit 75 kg KG zusätzliche 7,5 kg (Liter), d. h. dass das Blutvolumen um 30 % (von 5 auf 6,5 l) und das ECFV um 50 % (von 15 auf 22,5 l) zugenommen hat. Da mit zunehmender Expansion die Compliance des EVFV über den Ausgangswert von 5 l/mmHg (75 kg KG) weiter zunimmt [134], wird die Gewichtszunahme erst bei Extremwerten durch einen Druckanstieg im EVFV limitiert.

- Da für eine Volumentherapie mit kristalloider Lösung etwa 5-fach höhere Volumina benötigt werden, ist die Gefahr der Dilutions-Azidose als Folge einer exzessiven Flüssigkeitstherapie mit Hyperhydratation besonders groß. Anhand von 3 Beispielen (Abb. 10) wird dies quantitativ belegt, also eine intraoperative Dilutions-Azidose, erzeugt mit Infusionslösungen mit und ohne metabolisierbares Anion (Ringer-Laktat mit 27 mmol/l Laktat bzw. 0,9 % NaCl).

  Die ersten drei Fälle [41, 367, 406] wurden bereits in Abb. 1 kommentiert, einmal [367] konnten nicht die Absolutwerte sondern nur die Bikarbonat-Änderungen verwendet werden; der vierte in Abb. 1 erwähnte Fall [395] konnte nicht mit aufgenommen werden, weil die Laktat-Konzentration als Ausdruck eines gestörten Metabolismus deutlich angestiegen war.

  Die einfache Bilanz der Bikarbonat-Konzentration des ECFV (20 % des KG) ausgehend von normal 24 mmol/l zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen berechneter und von den Autoren gemessener Konzentration. Erneut wird folgendes Berechnungs-Beispiel (mmol/l) genannt: 15 l ECFV mit 24 + 5 l mit 0 (0,9 % NaCl) ergibt 20 l mit 18,0. Diese Hyperhydratation erzeugt jetzt eine Dilutions-Azidose, die allerdings eine geringere Mortalität als eine Lakt-Azidose aufweist [38, 132].

Damit kann nach der Chlorid- jetzt auch mit einer HCO_3^--Bilanz erneut ein klinischer Beweis für die Verteilung kristalloider Lösungen im gesamten ECFV geliefert werden.

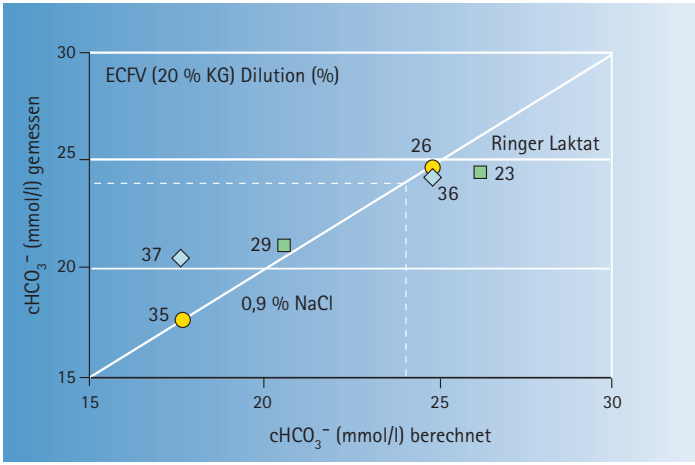


Abbildung 10: Intraoperativ mit exzessiver Flüssigkeitstherapie [41, 367, 406] erzeugte Dilutions-Azidose infolge Hyperhydratation.

- Die Absenkung der Albuminkonzentration durch eine kolloidfreie Volumentherapie und damit des kolloidosmotischen Druckes (KOD, mmHg) muss zwangsläufig zu einem vermehrten Wasseraustritt aus dem intra- in den extravasalen Raum führen. Im Gegensatz zu den Organen wie Haut und Muskel, führt ein Ödem im Bereich der Lunge zu sehr ernsthaften Problemen. Ein Zusammenhang zwischen Mortalität und kolloidosmotischem Druck von 99 Intensiv-Patienten mit Herz-Lungen-Erkrankungen [266] sowie 128 kritisch kranken Patienten [305] ist in Abb. 11 wiedergegeben: Bereits eine Senkung des KOD auf ca. 14–17 mmHg führt zu einer Mortalität von ca. 50 %.

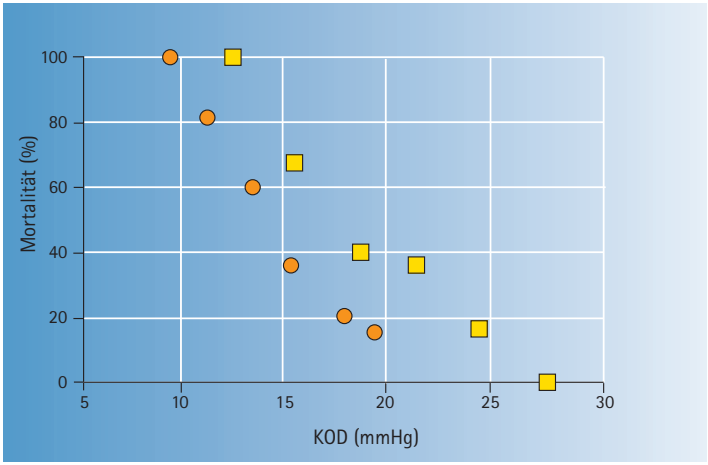


Abbildung 11: Mortalität von Intensiv-Patienten bei erniedrigtem KOD.

- Mit zunehmendem Blutverlust ist das zugeführte Volumen deutlich zu erhöhen: Nach dem ersten Liter verlorenen Blutes muss mit 6 l, nach dem Verlust des zweiten Liters schon mit 7,3 l therapiert werden, wie eine Überschlagsrechnung zeigt.

  Der erste Liter verlorenen Blutes vergrößert die Relation PV : ECFV von 1:5 auf 1:6, weil mit dem Blutverlust mehr Plasma als Erythrozyten verloren gehen (2,4 l PV : 14,4 l ECFV). Diese Relation nimmt beim zweiten Liter Blutverlust infolge vorausgegangener Hämodilution bereits auf 1:7,3 zu. Dieses Phänomen ist im Tierversuch belegt worden, dort steigen die Relationen mit steigendem Blutverlust und kristallinem Ersatz von 1:3 bis auf Werte von maximal 1:12 [51, 52, 53].

Für den Menschen gelten in etwa die gleichen Relationen: Ein moderater Blutverlust wird mit kristalliner Lösung im Verhältnis 1:3, beim mittleren Verlust mit 1:5 und bei großem Blutverlust (> 1,5 l) mit einem Volumenverhältnis von 1:10 therapiert [269].

- Eine Volumentherapie mit kristalloider Lösung erfordert immer größere Volumina, je langsamer die entsprechende Infusion erfolgt: Um das Plasmavolumen um 250 ml zu erhöhen, werden bei Probanden 750 ml benötigt (1:3), wenn diese in 15 min zugeführt werden, und 1.125 ml (1:4,5), wenn die Zufuhr in 45 min erfolgt [137]. Eine Begründung dafür dürfte sein, dass eine zunehmende Dilatation des EVFV den Verteilungsraum für Albumin vergrößert, als Albumin-Hämodilution bezeichnet [351], mit der Folge, dass es zu einer Extravasation von Albumin kommt [51, 269].
- Die Albuminkonzentration des Plasmas bestimmt die Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen: Je niedriger die Albuminkonzentration, desto ungünstiger verteilt sich das intra- zum extravasalen Volumen, d. h. es kommt zu einer Zunahme des EVFV [351]. Entscheidend dabei dürfte die folgende Feststellung sein: Eine intravasale Hypervolämie als Folge einer exzessiven Infusion von Kristalloiden führt zu einer Verschiebung proteinhaltiger Flüssigkeit in das Interstitium [169].
- Die Zielparameter einer primär kristalloiden Volumentherapie sind offensichtlich weltweit sehr umstritten: „It dose not make sense to titrate a fluid, most of which enters the interstitial space, against measurements taken of the intravascular space." [377]. Dieses Argument wird weiter unten bei der Titration des CVP wieder aufgegriffen.

Im Folgenden sollen drei der sieben genannten Argumente besonders beurteilt werden.

7.3. Flüssigkeits-Hyperhydratation – Lungenödem

Schon 1973 [33] wird sehr deutlich vor einer Hyperhydratation (overhydration, overload) der Patienten gewarnt: „currently overhydration is a far more frequent and serious problem in surgical patients than is dehydration."

Die Entstehung eines Lungenödems wurde durch die klassischen Tierversuche von Guyton 1959 [133] geklärt: Innerhalb von 30–180 min entwickelt ein Tier ein Lungenödem, sobald der künstlich variierte Lungengefäß-Kapillardruck (PCP) 25 mmHg auch nur geringfügig überschreitet; wird die Plasmaprotein-Konzentration halbiert, tritt das Lungenödem sofort auf, wenn der PCP den Wert von 12 mmHg nur minimal übertrifft. Daraus kann die Forderung abgeleitet werden [306, 386], die KOD-PCP-Differenz, klinisch die KOD-PCWP-Differenz (pulmonary capillary wedge pressure, pulmonal-kapillärer Verschluss-Druck), immer deutlich positiv zu halten, um jeglichen Flüssigkeitsaustritt zu verhindern.

Dies wird deutlich an Patienten im septischen oder hypovolämischen Schock [306], die nach Gabe von 8,6 l einer 0,9 %igen NaCl-Lösung zu 88 % ein Lungenödem entwickeln, wenn die KOD-PCWP-Differenz auf 2 mmHg abgefallen ist (KOD 14,7 mmHg und PCWP 12,7 mmHg). Zum Vergleich zeigen nach Zufuhr von 5,2 l einer 6 % HES-Lösung nur 22 % der Patienten ein Lungenödem (KOD 23,5 – PCWP 16,8 = 6,7 mmHg). Hingegen entwickeln Patienten nach intraoperativer (Aortenchirurgie) Gabe von 8,4 l RL kein Lungenödem, wenn trotz KOD-Abfalls auf 12 mmHg der PCWP bei 6 mmHg gehalten wird [345]. Die Konsequenz aus diesen Untersuchungen ist damit eindeutig: Eine starke Senkung des KOD und eine Hyperhydratation sind zu vermeiden.

7.4. Flüssigkeits-Hyperhydratation – Zunahme des Körpergewichts

Ein zu großzügiger Umgang mit der Zunahme des Körpergewichts infolge Hyperhydratation ist nicht gerechtfertigt: „Weight gain and systemic edema are not benign problems" [312].

Als Extremwerte werden beispielhaft aufgeführt: Ein Patient mit einem Rechtsherzinfarkt erhält in 24 Stunden 14 l physiologische NaCl und 5 %ige Glukoselösung, bei einer Urinausscheidung von 2,7 l eine Gewichtszunahme von 17 % des KG [168]. Im Tierversuch zur Simulation eines septischen Schocks werden in 6 Stunden 8,3 l Ringerlösung infundiert, eine gemessene Gewichtszunahme von 37 % des KG [244]. Verbrennungspatienten mit einer verbrannten Körperoberfläche von 46 % erhalten in 24 h bis zu 50 l RL [157], die geschätzte Zunahme des Körpergewichts beträgt 40 kg bzw. 60 % des KG.

Zum Verständnis dieses Phänomens muss die Ausscheidungskinetik kristalliner Infusionslösungen näher betrachtet werden.

Wenn normovolämische Probanden innerhalb von ca. 1 Stunde intravenös 1–3 l einer 0,9 % NaCl-, RL- / RA- oder 5 % Glukose-Lösung erhalten, dann werden davon in 4–6 Stunden von der 0,9% NaCl-Lösung nur 25–40 %, von der RL- / RA-Lösung in 2–24 Stunden 45–60 % und von der 5 % Glukose-Lösung schon nach 2 Stunden 100 % ausgeschieden [86, 87, 159, 218, 315, 352]. Wird bei den Probanden eine Hypovolämie (Blutentnahme bis 900 ml) oder Hypervolämie (Überinfusion) erzeugt, ändert das praktisch nichts an der Ausscheidungskinetik der zugeführten 2 l RA-Lösung [87]. Damit wird die Ausscheidungskinetik vom Natrium-/Chlorid-Gehalt determiniert: Von 1 l Glukoselösung mit und ohne 70 mmol/l Natrium sind nach 2 Stunden schon 85–100 % ausgeschieden, während vom gleichen Volumen RA-Lösung mit 130 mmol/l Natrium (Chlorid) nur 50 % eliminiert wurden [352]. Nach 24 Stunden sind von 8,6 l zugeführter 0,9 % NaCl gerade mal 17 % ausgeschieden [306].

Offensichtlich dominiert die schnelle Osmoregulation, die Ausscheidung von freiem Wasser (5 % Glukose), über die langsame Volumenregulation, weitgehend isotone Lösungen (0,9 % NaCl, RL / RA), verteilt im gesamten ECFV. Anders formuliert: Freies Wasser wird schnell, Natrium und Chlorid deutlich langsamer ausgeschieden [136]. Dominiert wird dieser Effekt mit Sicherheit durch die Hyperchlorämie (s. o.), die in Folge der Renin-Aldosteron-Suppression die Flüssigkeitselimination einschränkt [89].

Zusätzlich scheint bei einer exzessiven Flüssigkeitstherapie, gemeint sind 5–50 l/d, mit iso- bzw. hypotonen hyperchhlorämischen Lösungen (0,9 % NaCl, RL) die maximale tägliche Urinausscheidung auf ca. 3 l

limitiert zu sein (Mittelwert von 9 Serien 3,1 ± 0,7 l/d) [15, 89, 158, 168, 201, 341, 386]. Besonders eindrucksvoll wird dies mit folgendem Beispiel demonstriert [341]: Nach einem intraoperativ zugeführten Gesamtvolumen von 12,5 l, davon 9,5 l RL beträgt die Urin-Ausscheidung am OP-Tag nur 2,7 l und am 1. und 2. postoperativen Tag jeweils nur 2,9 l.

Damit ist die Zunahme des Körpergewichts infolge Hyperhydration vorprogrammiert.

Übertragen auf Patienten intra- und postoperativ hat dies folgende Konsequenzen [15, 340, 341]: Die intraoperative Zufuhr von 9,5 l RL-Lösung (130 mmol/l Natrium) führt zu einer postoperativen Gewichtszunahme von 11–14 %, bis die intraoperative Natrium-Zufuhr von 1.235 mmol mit einem maximalen täglichen Urinvolumen von ca. 3,0 l ausgeschieden ist. Die Gewichtszunahme, also Hyperhydratation des ECFV, beträgt am 3. postoperativen Tag noch 8 % und am 4. postoperativen Tag noch 5 %.

7.5. Flüssigkeits-Hyperhydratation – Kompartment-Syndrom

Eine Hyperhydratation kann zu einer pathologischen Steigerung des intraabdominellen Druckes mit erheblichen Störungen von Organfunktionen führen.

Die von einer internationalen Konferenz für kritisch kranke Erwachsene festgelegten Definitionen des intraabdominellen Druckes (IAP) lauten [230]: Der Normalwert beträgt 5-7 mmHg, eine intraabdominelle Hypertension (IAH) ist bei einem IAP $\geq$ 12 mmHg und ein abdominelles Kompartmentsyndrom (ACS) bei einem IAP > 20 mmHg gegeben.

In einer Übersicht wird als primäre Determinante für die Entwicklung eines ACS der „excessive use of crystalloids" genannt, ein „consensus regarding the optimal composition and volume of fluid required is lacking" [70].

Als Beleg hierzu sollen drei typische Patientengruppen beschrieben werden:

Bei *Trauma-Patienten* wird eine normale (7 l/24 h) mit einer supranormalen (13 l/24 h) Volumen-Therapie mit Ringer-Laktat geprüft, der Prozentsatz von IAH, ACS und Multiorganversagen verdoppelt sich auf 42 % bzw. 16 % bzw. 22 % und die Mortalität erhöht sich von 11 auf 27 % [23]. Bei *internistischen Patienten* mit einer positiven Flüssigkeitsbilanz von im Mittel 6,9 l hatten 85 % der Patienten eine IAH und 25 % ein ACS mit Organdysfunktion, die Autoren empfehlen eine IAP-Messung, wenn eine positive Netto-Flüssigkeitsbilanz von > 5 l in 24 h besteht [57]. Bei *Verbrennungspatienten* mit ca. 30 % VKOF unter kristalloider vs. Plasma-Therapie haben Überlebende (Urin-Ausscheidung nur 1,4 l/d) unter der Behandlung 45 l und Verstorbene 61 l Kristalloid erhalten, der IAP-Anstieg bei den Überlebenden beträgt 24 mmHg und bei den Verstorbenen 34 mmHg [284]; um bei Verbrennungspatienten eine Urin-Ausscheidung von 1,8 l/d sicherzustellen, müssen 15,6 l Ringer-Laktat infundiert werden, damit wird in 24 h bei 50 % der Patienten ein ACS (IAP > 22 mmHg) erzeugt [287].

7.6. Zielparameter einer Volumentherapie

Das Blutvolumen (IVFV) des Menschen verteilt sich mit 85 % im Niederdrucksystem (NDS) mit sehr großer Dehnbarkeit (Compliance, $\Delta V/\Delta P$) vor dem rechten bzw. linken Herz und mit 15 % im Hochdrucksystem (HDS) mit kleiner Dehnbarkeit nach dem linken Herz.

Bezüglich der Zielparameter müssen prinzipielle Unterscheidungen getroffen werden:

1. Mit statischen Größen wie zentraler Venendruck (CVP), systolischer (SAP) bzw. diastolischer (DAP) Druck oder arterieller Mitteldruck (MAP) kann versucht werden, den Volumenstatus zu beschreiben, und zwar im NDS vor dem rechten Herz (CVP) oder im HDS (MAP) nach dem linken Herz. Ein Volumenmangel verursacht niedrige Drücke auf beiden Seiten (CVP, MAP).

2. Über eine dynamische Antwort auf einen kolloidalen Volumen-Bolus in das NDS vor dem rechten Herz kann eine Aussage über die Volumenreagibilität (fluid responsiveness) provoziert werden. Die Antwort kann im NDS oder HDS diagnostiziert werden. Ein Volumenmangel besteht, wenn die Antwort (ΔP) vor dem rechten Herzen negativ oder nach dem linken Herzen positiv ausfällt. Wegen der unterschiedlichen Dehnbarkeit wird die dynamische Reaktion auf einen Volumen-Bolus vor dem Herz (NDS) eher klein und nach dem Herz (HDS) eher groß ausfallen.

7.6.1. Zentraler Venendruck (CVP)

Am Beispiel des zentralen Venendruckes (CVP, mmHg), einer klassischen statischen Größe zur Beurteilung des Volumenstatus eines Patienten, wird demonstriert, wie unterschiedlich dieser Zielparameter eingesetzt wird. Dabei wird eine korrekte Messung unterstellt, nämlich richtige Katheter-Lage, kalibrierter Nullpunkt und Ausschaltung einer intrathorakalen (Beatmung, PEEP) oder intraabdominellen Druckerhöhung.

Willkürlich ausgewählte Beispiele dazu enthält Tab. 5.

Im Vergleich zu den sehr niedrigen Normalwerten von 4–6 mmHg, die selbst unter akuter Hypovolämie als auch isovolämischer Hämodilution praktisch unverändert bleiben, unterliegen die Zielwerte offensichtlich einer viel zu großen Variabilität, was als Unsicherheit der klinischen Kontrolle einer befürchteten Hypovolämie zu interpretieren sein dürfte.

Wenn schon vor der geplanten Volumentherapie des septischen Schocks in allen Patienten-Gruppen ein CVP von 12 mmHg registriert wurde [42], muss hinterfragt werden, welcher Zielwert dann für den CVP angesetzt wurde.

Tabelle 5:

Zufällige Auswahl typischer CVP-Zielwerte für verschiedene Indikationen

Referenz	Indikation	Ziel CVP (mmHg)
Mittelstaedt et al. (2004)	Intraop. Leber Resektion	0 – 3,7
Modig (1986)	Traumatischer Schock	> 4,4
Lowery et al. (1971)	Hämorrhagischer Schock	2 – 7
Sander et al. (2003)	Intraop. Gyn. Operation	> 4,4
Mythen et al. (1995)	Intraop. Herzoperation[1]	5,5
Lucas et al. (1978)	Intraop. Verluste[2]	6,2 / 11,3
Kumle et al. (1999)	Intraop. abdominale Operationen	10 – 14
Boldt et al. (2000)	Intraop. abdominale Operationen	10 – 14
Wakeling et al. (2005)	Intraop. Darmchirurgie	12 – 15
Gan et al. (1999)	Intraop. Blutverlust > 0,5 L	≥ 15
Riddez et al. (1997)	Akute Hypovolämie[3]	5,7 ⟶ 3,2
Weiskopf et al. (1998)	Akute isovolämische Anämie[4]	5,5 ± 4,5

[1] 200 ml Bolus einer 6 % HES wurden infundiert, bis ein Anstieg des CVP von > 3 mm Hg erreicht wurde.

[2] Ein CVP von 11,3 mmHg wurde als „Nebenwirkung" einer Therapie mit Albumin gesehen, da Patienten, die mit einer kristalloiden Volumentherapie behandelt wurden, nur einen CVP von 6,2 mm Hg aufwiesen.

[3] Probanden (77 kg) vor und nach Abnahme von 900 ml Blut.

[4] Akute isovolämische Hämodilution bei Probanden bis zu einer cHb von 5 g/dl.

Ein früherer Versuch [344], bei kritisch kranken Patienten unterschiedlichster Ätiologie mit über 1.500 Bestimmungen des Blutvolumens eine Korrelation zum CVP und zusätzlich zum HZV und MAP herzustellen, schlug fehl.

Somit dürfte eine aktuelle Schlussfolgerung berechtigt sein [124]: Eine Korrelation zwischen dem statischen CVP und dem zirkulierenden Blutvolumen hat niemals bestanden, allenfalls Extremwerte sind ein guter Indikator für den hämodynamischen Zustand eines Patienten. Dynamische Parameter wie die Pulsdruck- oder Schlagvolumen-Variation (pulse pressure variation, PPV, stroke volume variation, SVV) oder respiratorische Schwankungen im Pulsoxymeter-Plethysmogramm sind zu bevorzugen. Als Fazit kann gelten:

„Dynamic parameters should be used preferentially to static parameters to predict fluid responsiveness in ICU patients." [252].

7.6.2. Dynamik des CVP (CVP-Titration)

Schon frühzeitig wurde erkannt, dass der statische Wert CVP auch dynamisch interpretiert werden kann: Eine Hypovolämie wird diagnostiziert, indem eine Antwort des CVP über eine Volumengabe provoziert wird, also eine Volumen-Titration des CVP solange, bis dieser mit einem Druckanstieg antwortet. Der ursprüngliche Vorschlag allerdings [408], den CVP solange mit 500–4.000 ml bis zum abrupten Anstieg des CVP zu titrieren, konnte nicht funktionieren, weil zur Titration kristalloide Lösungen eingesetzt wurden, die nur zu 20 % im Intravasalraum verbleiben.

Spätere Vorschläge beziehen sich alle auf einen kolloidalen Volumenbolus von 200–250 ml (6 % HES oder 3,5 % GEL), der innerhalb von ca. 10 min einen Anstieg des CVP von 2–3 mmHg erzeugen soll, wenn kein Volumenmangel besteht [274, 296, 383, 389]. Diese Maßnahme ist solange zu wiederholen, bis eine positive Antwort erfolgt. Ist der CVP-Anstieg größer als 5 mmHg, ist die Volumengabe zu stoppen [383].

Genau genommen handelt es sich bei diesem Vorgehen um die Compliance-Bestimmung des gesamten Niederdrucksystems, Tab. 6 zeigt die Ergebnisse derartiger Messungen am Menschen. Verwendet wurde Blut, Albumin 5 % und kolloidale Lösungen. Nach Elimination einer Ausnahme [319] liegen die Werte erstaunlich nah beieinander, der Mittelwert von 13 Literaturstellen beträgt danach 168 ml/mmHg. Erwartungsgemäß liegen die Werte bei Verwendung von kristalloiden Lösungen mit 450–1.000 ml/mmHg deutlich darüber, d.h. viel größere Volumina sind erforderlich, einen entsprechenden CVP-Anstieg zu provozieren.

Für die Titration des CVP, also dynamische Interpretation des CVP, kann daraus folgende Empfehlung abgeleitet werden: Zur Prüfung einer Hypovolämie wird ein Kolloid-Bolus von 500 ml (3 x 168 ml) so oft appliziert, bis ein CVP-Anstieg von 3 mmHg provoziert werden kann. Dies entspricht in etwa den bereits erwähnten Vorschlägen beim Einsatz eines 200–250 ml Bolus, basiert aber auch einer großen Zahl von Messungen. „Challenging the intravascular compartment: Iteratively repeating a 200- to 500-ml fluid bolus in patients with oliguria, tachycardia, or hypotension." [236].

Aus der Tab. 6 kann aber auch abgelesen werden, dass der gleiche Bolus von 500 ml Blut oder Kolloid einen Anstieg des MAP von 15 mmHg verursacht, also eine sinnvolle Volumen-Titration des MAP.

Tabelle 6:

Messwerte der menschlichen Compliance des NDS (ΔV/ΔP, ml/mmHg), auf 5er-Schritte gerundet, also Änderung des CVP (mmHg) nach einer Volumengabe (ml) nach verschiedenen Autoren. Wenn zwischen sogenannten Respondern und Non-Respondern unterschieden wurde, wurden nur die Werte für die Responder verwendet.

Autor	Vorgehen	Compliance (ml/mmHg)	Änderung MAP (%)
Blut			
Gauer (1956)	–6,5/+8,1 ml/kg	195	
Echt (1974)	+/–500 ml	175	
Cheung (1994)	–1,75 ml/kg	140	
(Riddez (1997)	–900 ml	360)	
Lattik (2002)	–211 ml	115	
	+176 ml	195	
Kramer (2004)	+500 ml	165	+20
Albumin 5%			
Calvin (1981)	+250 ml	250	
HES 6%/10%			
Michard (2000)	+500 ml 6%	165	+16
Lattik (2002)	+500 ml 10%	150	
Michard (2003)	+500 ml 6%	165	+17
Osman (2007)	+ 500 ml 6%	165	
GEL 3,5%			
Reuter (2002)	+580 ml 3,5%	155	+14
Preisman (2005)	+500 ml 3,5%	145	+13
	MW (n = 13)	168 (ml/mmHg)	+16% (~15 mmHg)
Kristalloide			
Rackow (1983)	+3,7 l 0,9% NaCl	845	
Riddez (1997)	+1,8 l RA	460	
Kumar (2004)	+3,0 l 0,9% NaCl	1.000	

Fazit: Richtige Messung vorausgesetzt, kann für den CVP gelten: Ein Unterschreiten des Zielwerts (CVP < 5 mm Hg) belegt regelmäßig einen Volumenmangel, während das Erreichen des Zielwerts (CVP > 10 mm Hg) keine Gewähr für eine ausreichende Vorlast bietet. Zur Prüfung einer Hypovolämie (CVP < 5 mm Hg) wird ein Kolloid-Bolus von 500 ml so oft appliziert, bis ein CVP-Anstieg von 3 mmHg provoziert werden kann.

7.6.3. Dynamische Parameter nach dem Herz

Die Optimierung dynamischer Größen wie das Schlag- oder das Herzeit-Volumen anhand der Messung dynamischer Parameter wie Variation von Schlagvolumen (stroke volume variation, SVV) oder Pulsdruck (pulse pressure variation, PPV), oder respiratorische Schwankungen im Pulsdruck (Differenz im Pulsdruck, dPP) oder im Pulsoxymeter-Plethysmogramm werden heute bevorzugt diskutiert. Zwar zeigen manche dieser Verfahren wie z. B. die PPV eine hohe Sensitivität und Spezifität für eine fluid responsiveness [194], an der ausreichenden Validierung unter konstanter Überdruckbeatmung wird aber noch gezweifelt [28]. Es bleibt abzuwarten, ob diese Verfahren Eingang in die klinische Routine finden.

7.7. Ab welchem Volumenverlust ist die ersatzweise kristalloide Flüssigkeits-Zufuhr durch den eigentlichen kolloidalen Volumen-Ersatz abzulösen?

Im Tierversuch sind die pathophysiologischen Reaktionen auf einen akuten Blutverlust beschrieben [45].

Werden dem splenektomierten wachen Hund 10, 20 oder 30 % des Blutvolumens innerhalb von 3 min entzogen, normalisiert sich das Blutvolumen innerhalb der nächsten 24 h zu 100 % bei einem Verlust von 10 %, während es sich nach einem Verlust von 20 % nur zu 75 % normalisiert (bei 30 % Verlust nur noch zu 60 %). Die Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extrazellulär infolge einer Hormon-

induzierten Hyperosmolaliät sorgt für die Auffüllung des Blutvolumens mit Absenkung des KOD. Die entscheidende Normalisierung der Plasmaprotein-Konzentration und damit des KOD ist nach 24 h bei einem Blutverlust von 30 % zu 80 % erfolgt.

Also wird, auch ohne Flüssigkeitsaufnahme oder Infusion, ein Blutverlust bis 15 % des Blutvolumens innerhalb von 24 h vollständig ersetzt.

Die Befunde am Menschen sind damit direkt vergleichbar.

Werden Probanden einer experimentellen Hypovolämie unterzogen, sind bereits nach 5–10 min 500–700 ml Flüssigkeit von extra- nach intravasal verschoben, auch als „Autotransfusion" bezeichnet [207, 225]. Bei einem Blutentzug von 645 ml (12 % des BV) sind nach 4 Stunden 250 ml, also ca. 40 % des Verlustes durch Volumeneinstrom aus dem EVFV ersetzt [263]. Ein Blutentzug von 900–1000 ml (18–20 % des BV) kann natürlich durch einen 1:1-Ersatz mit 5 % Humanalbumin isovolämisch kompensiert werden, dies gelingt aber auch mit einem 1:2- oder 1:2,5-Ersatz durch RL- oder RA-Lösung, weil es in den folgenden 24 Stunden zu einer intravasalen Normalisierung der Albumin-Konzentration kommt (Synthese und Verschiebung von extravasal) [301, 319]. Die bereits erwähnte hormonell bedingte Hyperosmolalität des Schock-Patienten trägt zur Restitution des extrazellulären und auch des Plasmavolumens bei [37, 119, 171].

Somit kann die Grenze zwischen *fakultativer* kristalliner, extrazellulärer Flüssigkeitszufuhr zum Volumenersatz und eigentlichem kolloidalen, intravasalen Volumenersatz bei etwa 15 % des Blutvolumens, also ca. 750 ml, angesetzt werden: Blutverluste bis 15 % des BV (ca. 750 ml) können noch *fakultativ* mit kristalloiden, balancierten Lösungen, Blutverluste über 15 % des BV aber sollten *obligatorisch* mit kolloidalen, balancierten Lösungen ausgeglichen werden. Darüber hinaus gehende Blutverluste sind in jedem Falle *obligatorisch* mit kolloidalen, balancierten Lösungen zu therapieren. Hier sind – im Sinne eines Volumenersatzes – alle kristalloiden Lösungen zurückhaltend einzusetzen: „Crystalloids should be kept to a minimum, especially as the complications are now well recognized" [337].

8. Differenzierung zwischen Volumen- und Hämotherapie

Jede Volumentherapie findet dann ihre Limitierung, wenn die Sauerstoff-Transportkapaziät des Blutes infolge Hämodilution nicht mehr ausreicht, die Organe und Gewebe ausreichend mit O_2 zu versorgen. Diese Grenze wird heute beim kardiologisch unauffälligen Patienten bei einer Hb-Konzentration von ca. 7 g/dl angesetzt. Kann hingegen unter der Therapie eine strikte Normovolämie des Patienten sichergestellt werden, können Hb-Konzentrationen bis zu Werten von 3 g/dl toleriert werden, insbesondere unter gleichzeitiger Hyperoxie [417]. Als Beispiele seien die akute isovolämische Hämodilution bis zu einer cHb von 5 g/dl bei Probanden erwähnt [402] oder die intraoperative normovolämische Hämodilution unter Hyperoxie bis zu einer cHb von 3 g/dl [109]. Voraussetzung dazu ist allerdings, dass keine weiteren Entgleisungen von Seiten des Elektrolyt- oder des Säure-Basen-Haushaltes auftreten, die ihrerseits die reine Volumentherapie stören.

Als Therapeutika einer Hypovolämie stehen heute zahlreiche kolloidale Volumenersatz-Lösungen zur Verfügung. Dabei finden sich natürliche Kolloide (Humanalbumin, HA) und synthetische (Dextran, DEX, Gelatine, GEL, Hydroxyethylstärke, HES). Obwohl die Arbeiten zu diesem Thema nahezu unübersehbar sind, ist die Wahl des „optimalen" Kolloids mehr denn je umstritten.

8.1. Volumentherapie mit natürlichen Kolloiden (HA)

Von den kommerziell angebotenen Human-Albuminlösungen kann nur die 5 %ige, isoonkotische Lösungen als Volumenersatz zur Diskussion stehen. Obwohl aus gepooltem Plasma gewonnen, gelten heutige Albumin-Präparationen durch das Produktionsverfahren als „immunologisch" sicher. Selbst in einer aktuellen, groß angelegten Multicenterstudie über 28 Tage an 7.000 Patienten haben sich HA 4 % (Na 140, Cl 128 und Octanoat 6,4 mmol/l) und NaCl 0,9 % als weitgehend gleichwertig erwiesen, d. h. für Albumin konnte kein Vorteil nachgewiesen werden

[108]. Eine Analyse der Daten zeigt aber, dass das über 4 Tage infundierte Gesamt-Volumen einerseits und die jeweiligen Anteile an HA bzw. 0,9 % NaCl offensichtlich keine Aussage über die Effektivität der Volumenwirkung beider geprüfter Lösungen zulässt, da bei praktisch gleichen Gesamt-Volumina sowohl die Anteile als auch die Unterschiede der Volumina der Prüfsubtanzen zu gering waren [411]. Ein wichtiger Kritikpunkt an den derzeitigen HA-Präparaten in NaCl-Lösung dürfte neben der Hyperchlorämie auch sein, dass die funktionell wichtige, negative Ladung von HA aus Gründen der Stabilität der Lösungen mit relativ hohen Konzentrationen an Octanoat, Caprylat oder Tryptophanat (metabolisierbare Basen) beseitigt wird.

Fazit: Derzeit kann keine Empfehlung für HA als Volumenersatzmittel ausgesprochen werden, da keine evidenz-basierten Vorteile von Albumin gegenüber den kostengünstigeren synthetischen Kolloiden bestehen, die Albumin, limitiert durch den hohen Preis, als Volumenersatzmittel überflüssig machen [411].

8.2. Volumentherapie mit künstlichen Kolloiden (DEX, GEL, HES)

Die üblichen Kriterien zur Beurteilung eines künstlichen Kolloids sind: Die Konzentration (% [w/v] oder g/l) des Kolloids in der Lösung, das Molekulargewicht (MW), die Parameter der molaren Substitution, die maximale initiale Volumenwirkung (MVW) in Prozent des infundierten Volumens, die Volumenwirkdauer (VWD) als die Zeit, in der das infundierte Volumen zu mindestens 100 % wirksam ist, und die Halbwertszeit der Volumenwirkung (HVW) als die Zeit, in der das infundierte Volumen zu mindestens 50 % wirksam ist [411].

DEX-Lösungen kommen in Europa, abgesehen von den skandinavischen Ländern, kaum noch zum Einsatz. Dies ist vor allem auf die hohe allergene Potenz und die starke Hemmung der Thrombozytenaggregation zurückzuführen.

Bei den HES-Präparaten hat sich die isoonkotische 6 %ige Lösung mit einem MW von 130 kD (Substitutionsgrad 0,4) gegenüber Präparaten mit höherem MW durchgesetzt, in 0,9 %iger Lösung beträgt ihre MVW 120 %, die VWD 4 h und ihre HVW 7 h [411]. Bei den 6 %igen HES-Präparaten in balancierter Lösung gelingt es dem Hersteller im Idealfalle, eine weitgehend balancierte Lösung anzubieten, wenn nicht, ist der Einsatz dieser Lösung eingeschränkt wegen mehr oder weniger deutlicher Hypotonie und/oder des Fehlens des physiologischen Kalziums.

Bezüglich HES in balancierter Lösung werden dazu exemplarisch zwei intraoperative Untersuchungen vorgestellt: Werden Patienten in zwei Kollektiven einmal mit einem HES-Regime in 0,9 % NaCl und einmal in balancierter Lösung therapiert, dann erzeugt dies einmal eine Dilutions-Azidose (BE-Abnahme 7 mmol/l) mit Hyperchlorämie (Chlorid-Konzentration 115 mmol/l), was im anderen Falle ausbleibt (BE-Zunahme 1,2 mmol/l, Chlorid-Konzentration 108 mmol/l) [406]. Wird sowohl das perioperative kristalloide Flüssigkeits- als auch das kolloidale Volumenregime mit HES vollständig von 0,9 % NaCl-Basis auf balancierte Lösung umgestellt, dann verhindert das balancierte Regime jegliche intra- und postoperative Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, keine Hyperchlorämie (117 mmol/l) mehr und keine Dilutionsazidose (BE - 5 mmol/l) [35], ein entscheidender Vorteil für den Arzt.

Das heute gebräuchlichste GEL-Präparat ist eine 4 %ige modifizierte flüssige Gelatine-Lösung (MW 30 kD) mit einer MVW von 100 %, einer VWD von 1,5 h und einer HVW von 5 h [411]. Liegen sie in einer NaCl-Basislösung vor, sind sie eindeutig hypoton. Ein neueres GEL-Präparat in nahezu balancierter Lösung ist leider ebenfalls deutlich hypoton. Es wäre wünschenswert, ein GEL-Präparat in isotoner, balancierter Lösung zu erhalten.

Gelatine hat gegenüber HES und DEX einen prinzipiellen Vorteil insofern, als es sich hier – wie beim Albumin – um ein geladenes Molekül handelt. Daraus ergeben sich mindestens zwei Vorteile: Einmal kann

Gelatine alle Blutzellen mit einem dünnen Film überziehen (coating) und damit mechanisch schützen, zum anderen kann die negative Ladung benutzt werden, den Chloridgehalt einer Infusionslösung zu senken (Ersatz von 20 mmol/l Proteinat-Anionen des Plasmas).

Bezüglich der Volumenwirksamkeit sind zu den HES- und GEL-Präparaten einschränkend folgende Hinweise notwendig:

- Praktisch alle Erfahrungen mit HES-Präparaten resultieren aus Untersuchungen mit nicht balancierten, hyperchlorämischen Präparaten, d. h. ein Teil der Kolloid-Wirkung könnte auf die diuresehemmende Hyperchlorämie zurückzuführen sein.
- Die wesentlichen Erfahrungen mit den aktuellen GEL-Präparaten basieren auf nicht balancierten, hypotonen Präparaten, die möglicherweise mit einer Diuresesteigerung und damit vermehrten Ausscheidung gekoppelt sein könnten.

8.2.1. Besondere Indikation – Erythrozyten-Protektion

Immer dann, wenn Erythrozyten mit rauen Oberflächen in Kontakt kommen, wie dies z. B. in der Herz-Lungen-Maschine, bei Nierenersatzverfahren (Hämo-Dialyse, Hämo-Filtration) oder maschineller intraoperativer Autotransfusion mit Zell-Zentrifugen (sog. Cell Saver) der Fall ist, besteht die Gefahr, dass Erythrozyten (und Thrombozyten) mechanisch alteriert oder sogar hämolysiert werden. Die Erfahrung hat gezeigt, dass eine Mindestkonzentration von ca. 1 % Albumin ausreicht, die Erythrozyten entsprechend zu beschichten (coating) und so zu schützen. Eine sehr effektive Protektion der Erythrozyten gegen mechanischen Stress gelingt sehr elegant mit Gelatine-Präparaten, eine 0,9 %ige NaCl-Lösung hat genau den umgekehrten Effekt, d. h. erhöht die Hämolyserate [363, 365].

8.2.2. Besondere Indikation – Hyperonkotische Lösungen

Hyperonkotische Lösungen, nämlich 10 % HES (MW 130 kD) mit einer initialen MVW von etwa 150 %, sind in der Notfallmedizin als einmalige Gabe zu empfehlen. Die hyperonkotische Lösung ist erforderlich, um bei akutem (nicht chronischem), vital bedrohlichem Volumenmangel die schnellstmögliche Wiederauffüllung des IVFV unter Einbeziehung von Flüssigkeitsreserven des Interstitiums zu erzielen. Voraussetzung ist ein entsprechend vorhandenes interstitielles bzw. auch intrazelluläres Flüssigkeitsvolumen.

Der Vorteil dieser Akut-Therapie der Hypovolämie besteht darin, dass die schnelle physiologische Volumenregulation unterstützt wird, also Flüssigkeits-Verschiebung von extra- nach intravasal mit – abgesehen vom Albumin – physiologisch zusammengesetzter Flüssigkeit einschließlich HCO_3. Im Gegensatz zur physiologischen Reaktion mit Senkung des KOD sorgt eine hyperonkotische Infusionslösung hingegen dafür, dass diese Volumenverschiebung unter Aufrechterhaltung des KOD unterstützt wird. Eine Anwendung über mehrere Tage, wie in einer Studie geschehen [42], ist natürlich kontraindiziert [412]. Beim Einsatz dieser hyperonkotischen Lösung sind Präparate in balancierter Lösung einer NaCl-basierten Lösung natürlich vorzuziehen.

8.2.3. Besondere Limitierung – Nierenfunktion

Es ist nicht zu übersehen, dass zumindest 6 % HES 200/0,62 im Vergleich mit 3 % GEL 30 bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock die Nierenfunktion negativ beeinflusst [338]. Die in einer aktuellen Studie an Sepsis-Patienten erhobenen Befunde zur Nierenschädigung durch 10 % HES (200/0,5) [42] sind deshalb nicht verwertbar, weil ein hyperonkotisches, höhermolekulares HES in hyperchlorämischer Lösung über mehrere Tage erheblich überdosiert appliziert wurde [412].

Trotzdem sind dies klinisch relevante Befunde, die weiterer Aufmerksamkeit bedürfen, und in entsprechenden Studien mit 6 % HES 130/0,4 in balancierter Lösung zu klären sind.

8.3. Hämotherapie mit Erythrozyten-Konzentraten oder Vollblut

Anhand der aktuellen Literatur kann festgestellt werden, dass die Transfusion von Erythrozyten in Form von Erythrozytenkonzentrat (EK) zunehmend kritisch betrachtet wird, am deutlichsten formuliert mit dem Titel eines Editorials des Jahres 2008: New blood, old blood, or no blood? [3].

Diese kritische Betrachtungsweise leitet sich ab aus den Belegen über einen Zusammenhang zwischen der Patienten-Mortalität und der Anzahl und dem Alter transfundierter EK's sowie den Argumenten für oder gegen den Einsatz von EK's oder Vollblut.

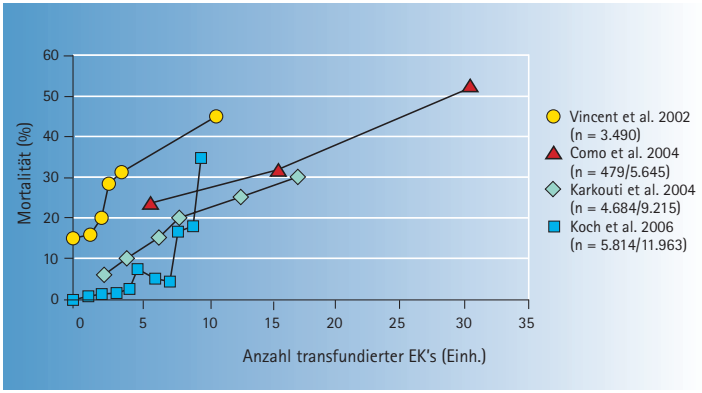


Abbildung 12: Mortalität (%) von 14.467 Patienten aus 4 Studien [64, 178, 190, 384] nach Transfusion von EK-Einheiten.

Die *Anzahl transfundierter EK's* zeigt eine starke Assoziation zur Mortalität der Patienten, wie in der Abb. 12 für knapp 15.000 Patienten aus 4 Studien demonstriert, ohne dass daraus ein kausaler Zusammenhang abgeleitet werden kann.

Dass die Transfusion ein starker unabhängiger Prädiktor der Mortalität ist, wird von vielen Autoren behauptet und gilt für Patienten mit stumpfem Lebertrauma [324] bzw. Trauma [231], der Herzchirurgie [273] oder mit akutem Koronarsyndrom [310] sowie unter koronarer Bypass-Operation [99, 199].

Auch für das *Alter transfundierter EK's* wird eine starke Assoziation zur Mortalität der Patienten nachgewiesen (Abb. 13)

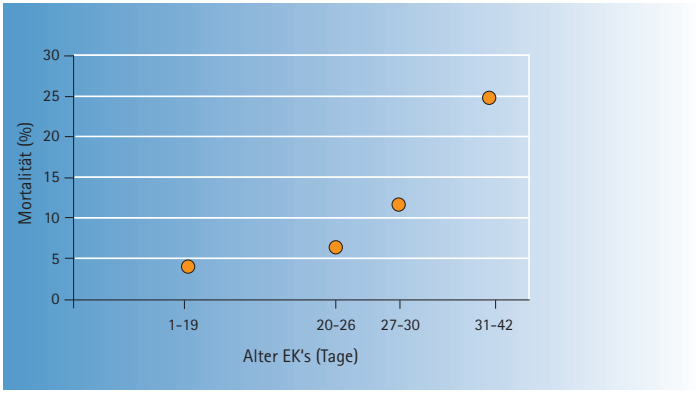


Abbildung 13: Innerklinische Mortalität (%) von 321 herzchirurgischen, reoperierten Patienten in Abhängigkeit vom Alter (Tage) der transfundierten EK's (im Mittel 5,2 ± 4,2 EK's) [25].

Dass das EK-Alter einen Einfluss auf die Mortalität hat, wird außerdem belegt für septische Intensivpatienten [302] und kritisch Kranke [235, 369]. Dieser Befund wird von anderen Autoren nicht bestätigt, dabei dürfte die Anzahl der transfundierten EK's mit 2 [393, 394] bzw. 3 [410], bzw. 4 [379, 380] oder maximal 6 EK's [209, 273] zu gering sein, um diesen Nachweis zu führen. Wenn beispielsweise je ca. 3.000 Patienten nach Herz-Operation nur 2 EK's erhalten, dann ist ein Mortalitätsunterschied kaum zu erwarten, er fällt daher nach 1 Jahr mit 7,4 % (11 Tage alte EK's) vs. 11,0 % (20 Tage alte EK's) auch nur sehr gering aus [191].

Die Frage, ob es sich hierbei um einen kausal begründbaren Zusammenhang handelt, soll wie folgt hinterfragt werden.

Es ist lange bekannt, dass Erythrozyten schon bei der Herstellung ein Basen-Defizit aufweisen, dass theoretisch ca. 20 mmol/l betragen muss, weil das im Blut vorhandene Bikarbonat von 20 mmol/l bei der Herstellung praktisch vollständig eliminiert wird [364, 414].

Während der Lagerung bei 4°C über maximal 42 Tage (6 Wochen) nimmt dieses Basen-Defizit nochmals zu, weil der anaerobe Metabolismus der Erythrozyten mit Bildung von Milchsäure weiterläuft. Entsprechende Messwerte [414] sind in Abb. 14 wiedergegeben.

Dieser Laktat-Anstieg beträgt für EK's bis ca. 3 Wochen ca. 0,6 [339, 364] bis 1 mmol/l/d [414], diese Angaben gelten für mmol/l Gesamt-EK, nicht für das Plasma des EK's allein. Damit haben frische EK's ein BD von 20 mmol/l und 20 Tage alte EK`s ein BD von 40 mmol/l.

20 Tage alte EK`s werden deshalb betrachtet, weil dies in etwa dem mittleren Alter transfundierter EK's für ca. 90.000 Einheiten aus 3 Studien entspricht (West-Europa 16,2 ± 6,7; Niederlande 19,4 ± 7,0; USA 21,2 ± 11,4) [67, 304, 384], also etwa die Hälfte der maximalen Lagerungsdauer. Somit werden dem Patienten mit einer Transfusion von nur 3 EK's (ca. 1 l) 40 mmol H^+-Ionen zugeführt, etwa der Betrag, den die Niere normalerweise pro Tag zu eliminieren hat (50 mmol). Bei intakter Leberfunktion aber, unter Schockbedingungen nur selten erhalten, könnte die Hälfte dieser Säurelast hepatisch umgesetzt werden. Wenn

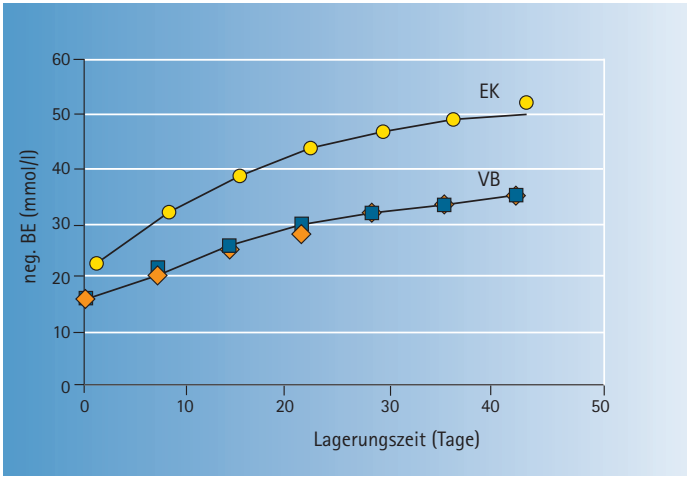


Abbildung 14: Negativer Base Excess (mmol/l) im Verlauf der Lagerung von Erythrozytenkonzentraten (EK) oder Vollblut (VB) mit und ohne Leukozyten-Depletion [414].

nicht, dann wird dem Patienten (75 kg KG, 15 l ECFV) z. B. mit 7 EK's ein Basendefizit von 6 mmol/l aufgezwungen und nicht nur 1 mmol/l wie behauptet [16].

Zum Vergleich wird der Säure-Basen-Status des klassischen Vollblutes beschrieben:

Vollblut zeigt einen Ausgangs-BE von ca. –15 mmol/l (s. Abb. 14) und enthält, im Gegensatz zum EK, den Grossteil des alkalisierenden Zitrats (20 mmol/l) mit einer metabolischen Wirksamkeit von 60 mmol/l. Damit weist das frische Vollblut einen BEpot von +45 mmol/l auf, also ein stark alkalisierendes Blutprodukt. Während der Lagerung über 3 Wochen nimmt der BE infolge anaeroben Metabolismus um ca. 0,7 mmol/l/d zu,

also von −15 auf −30 mmol/l [311, 414]. Damit ist ein Produkt entstanden, dass primär beim Patienten eine Azidose (BE −30 mmol/l) und sekundär bei erhaltener Leberfunktion eine Alkalose erzeugt (BEpot +30 mmol/l).

Diese Betrachtungsweise erklärt sehr einleuchtend die publizierten Befunde aus dem Vietnam-Krieg [63]. Das frische Vollblut zeigt ein Basendefizit von 20–25 mmol/l und nach 15–22 Tagen ein solches von 33–40 mmol/l, letzteres kommt überwiegend zum Einsatz: Bei ca. 10 Vollblutgaben in ca. 2 h bleibt der BE des Patienten praktisch konstant, nur beim Ausgangs-BE von ca. −15 mmol/l wird er etwa halbiert, also verbessert; bei ca. 30 Vollblutgaben in ca. 8 h bleibt der BE praktisch konstant, nur beim Ausgangs-BE von ca. −15 wird er praktisch normalisiert.

Damit ist belegt, dass bei etwa 3 Wochen alten Vollblutproben je nach Anzahl und Geschwindigkeit der Transfusionen die alkalisierende Wirkung überwiegt, was als eindeutiger Vorteil anzusehen ist.

Damit kann die Diskussion der 70er Jahre um eine prophylaktische Bikarbonat-Pufferung unter der Transfusion plausibel erklärt werden: Erwartungsgemäß ist der Säure-Basen-Status nach Transfusion von Vollblut extrem variabel und eine prophylaktische Bikarbonat-Gabe ist abzulehnen [343], selbst dann, wenn die Transfusion sehr schnell erfolgen muss [255].

Das Gleichgewicht zwischen dem säuernden BE (Herstellung und Milchsäure-Bildung) und dem potentiell alkalisierenden BEpot (Wirkung des Zitrats) ändert sich während der Lagerung des Vollblutes: Am Tag 0 BE −15 und BEpot +45 mmol/l bedeutet ein stark alkalisierendes Präparat, am Tag 21 (3 Wochen) BE −30 und BEpot +30 mmol/l, ein je nach Leberfunktion leicht alkalisierendes Präparat.

Beim EK allerdings sehen die Verhältnisse ganz anders aus, weil es praktisch keine alkalisierende Komponente mehr gibt, denn nur 3 mmol/l Zitrat verbleiben im EK.

Die aktuelle Diskussion um die Wiedereinführung des klassischen (Leukozyten-depletierten) Vollblutes rundet diese Betrachtungsweise ab („Resuscitation with fresh whole blood and limited crystalloid" [156]):

Auch wenn in der Herzchirurgie keine Vorteile von autologem und frischem Blut gegenüber kaltem, gelagertem Blut nachgewiesen werden konnten [314] gibt es einige Publikationen, die vor allem in der Kinder-Herzchirurgie den Einsatz von frischem, autologem Vollblut empfehlen, weil es der Komponenten-Therapie zur Korrektur einer Koagulopathie deutlich überlegen ist [115] und damit den Blutverlust signifikant verringert [232]. Auch bei Erwachsenen wird in diesem Sinne berichtet, dass selbst nach vielen Einheiten der Komponententherapie (EK, TK, FFP) die unstillbare Blutung in fast allen Fällen mit ungekühltem, frischem Vollblut zum Stillstand kommt [103].

Im militärischen Bereich gilt frisches, warmes Vollblut von „walking donors" seit Jahrzehnten als optimales Präparat des Verblutungsschocks [71] und neuerdings wird der „walking donor pool" mit Freiwilligen schnellstens genutzt [130, 286].

Fazit: Wegen der Gefahr einer Azidose-Verstärkung hat die Transfusion von Erythrozyten im Gegensatz zur Therapie mit balancierten Kolloiden deutliche Nachteile, weil EK's die Azidose und damit die Koagulopathie verstärken und somit die Blutung kausal unterhalten können. Die erste Regel beim Trauma-Patienten ist daher die Prävention der Koagulopathie infolge Azidose (und Hypothermie) [16], im militärischen Bereich wird die Prävention der Azidose – zurecht – vor die Korrektur gesetzt [153].

8.4. Infusions- und Hämo-Therapie bei Massivblutung

Die Massivblutung wird definiert als Verlust bzw. Austausch eines Blutvolumens innerhalb von 24 Stunden oder die Transfusion von 4 EK's innerhalb von 1 h. Sie ist die größte Herausforderung für die Entscheidung einer richtigen Infusions- und Hämo-Therapie.

Wieder korreliert, vergleichbar dem Polytrauma, die spätere Mortalität hochsignifikant mit dem BE bei Krankenhausaufnahme: Die Art des Traumas bei 3.275 Patienten (ausgewählt aus einem Kollektiv von 14.240 Patienten) bestimmt die spätere Mortalität [375], abgesehen von der Stich- oder Fleischwunde zeigen das stumpfe Trauma und die Schusswunde vergleichbare Werte zum Polytrauma (Abb. 15).

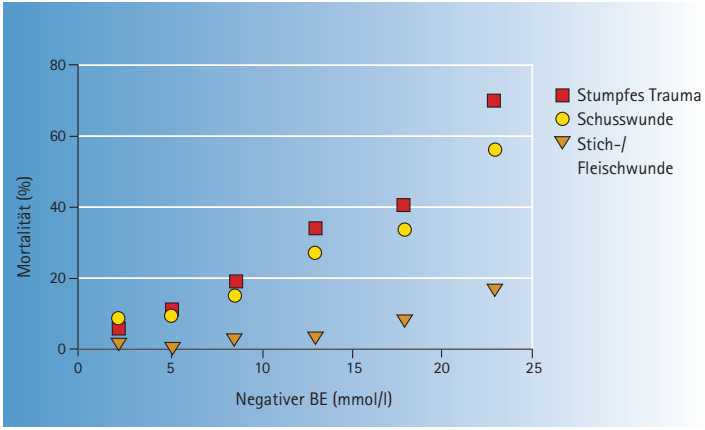


Abbildung 15: Mortalität (%) von Trauma-Patienten unterschiedlicher Blutungsursache als Funktion des BE (mmol/l).

Bei massiv verletzten und transfundierten Patienten wird regelmäßig die „Crux der Koagulopathie" beklagt [16].

Ob ein Trauma-Patient unter Massivtransfusion eine Koagulopathie entwickelt, hängt von seinem Basen-Defizit ab: Patienten mit einem BE von 15 entwickeln keine, aber solche mit einem BE von 21,2 mmol/l sehr wohl [68], diejenigen mit einem BE < 14 entwickeln keine und solche > 14 mmol/l entwickeln eine [262].

Bei Trauma-Patienten mit Massivtransfusion können Überlebende und Verstorbene allein nach ihrem BE (mmol/l) differenziert werden, nämlich 9,0 vs. 16,0 [120], 12,5 vs. 17,1 [61], 13,4 vs. 20,3 [107] und < 20 vs. > 20 [44], also zwischen 12 und 18 mmol/l für immerhin insgesamt über 300 Patienten.

Damit ist klar: Oberstes Ziel der Infusions- und Hämo-Therapie muss sein, jede Azidose zu vermeiden.

Für die größere Blutung gilt heute als akzeptiertes Therapie-Schema: Zuerst Kristalloide, dann Kolloide, dann Erythrozyten und dann Plasma (FFP) [358]. Dieses Schema ist als revisionsbedürftig einzustufen und wie folgt zu verbessern:

- Primär — Balancierte Kolloide anstelle von Kristalloiden, Normovolämie anstreben (IVFV), Sicherung eines normalen BE;
- Sekundär — Plasma als Volumenersatz plus Gerinnungs-Therapeutikum, sofern eine Dilutions-Koagulopathie trotz normalem BE vorliegt;
- Tertiär — Möglichst frische EK's, wenn die kritische cHb unterschritten ist.

Gerinnungs-Therapeutika haben das Manko, dass Ihre Wirkung einen normalen BE zur Voraussetzung hat. Dies führt dazu, dass in internationalen Empfehlungen zum Einsatz von rekombinantem Gerinnungs-Faktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven) eine metabolische Azidose als Ausschlusskriterium gilt [243, 357]. Als Grenzwert gilt ein Basen-Defizit von 12,5 mmol/l (bzw. pH 7,20), die Empfehlung geht so weit, den pH vor Einsatz des Präparates „as near as possible to the physiological level" zu bringen [357]. Die Empfehlung, dieses Präparat „in conjunction with transfusion of 8–10 U of packed RBC zu geben", ist kontraproduktiv, weil die EK's die Azidose ja gerade unterhalten.

Da die Gerinnungsaktivität stark vom BE abhängt, kann der Verdacht geäußert werden, dass auch die Fibrinolyse und die sie modifizierenden Präparate, also auch z. B. Aprotinin (Trasylol) oder Tranexamsäure, vom BE beeinflusst werden. Wenn Aprotinin vom Markt genommen werden musste [106], dann könnte der BE ein die Wirksamkeit limitierender Faktor gewesen sein.

Fazit: Offensichtlich führt die Strategie, die Massiv-Blutung mit Massiv-Transfusion zu therapieren, in eine Sackgasse: Die bestehende metabolische Azidose des Patienten verursacht kausal eine Koagulopathie, die Massiv-Transfusion mit den üblichen 20 Tage alten EK's verstärkt diese Azidose und damit die Koagulopathie. Die für Trauma-Patienten typische metabolische Azidose sollte verhindert und nicht in Kauf genommen oder therapiert werden, weil sie, einmal entstanden, über Stunden ursächlich für das Blutungs-Risiko verantwortlich ist. Die Therapie der Massivblutung ist daher primär am ehesten mit balancierten Kolloiden möglich.

9. Besonderheiten in der Pädiatrie

Säuglinge und Kleinkinder weisen im Vergleich zu Schulkindern und Erwachsenen folgende Besonderheiten auf: Wegen der im Verhältnis zum Körpergewicht größeren Körperoberfläche haben sie höhere insensible Wasserverluste und metabolische Stoffwechselraten; der Flüssigkeitsumsatz ist gegebenenfalls mehr als doppelt so hoch; der renale Plasmafluss und die GFR sind deutlich geringer; die renale Natrium-Ausscheidung ist in den ersten Lebensmonaten eingeschränkt; der Urin kann zwar auf 30–50 mosmol/kg H_2O verdünnt werden, eine Konzentrierung ist jedoch nur bis etwa 800 mosmol/kg H_2O möglich; die Glykogen-Reserven sind geringer und die Fähigkeit zur Glukoneogenese (vornehmlich aus Laktat) ist unzureichend.

Für Säuglinge und Kleinkinder ergeben sich daraus folgende Konsequenzen: Eine engmaschige Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz (durch regelmäßiges Wiegen), der Natrium und der Glukose-Konzentration ist erforderlich, letztere ist bei einer Konzentration < 70 mg/dl (4 mmol/l) durch eine Zufuhr von Glukose zu korrigieren.

Weil ab 1992 über zahlreiche Todesfälle infolge hyponatriämischer Encephalopathie berichtet wurde [11], deren Zahl allein für die USA auf 15.000 pro Jahr geschätzt wurde [14], konzentrierte sich das Interesse schnell auf das korrespondierende perioperative Infusionsregime. Als unter der Therapie einer speziellen Virus-Encephalitis ein hoher Prozentsatz von hyponatriämischen Kindern (Natrium-Konzentration < 132 mmol/l, Osmolalität < 275 mosmol/kg H_2O) mit den Symptomen von Hindrucksteigerung und Herniation auftraten [246], wurde der Verdacht geäußert, dass es sich hierbei um iatrogene Hyponatriämien handelt, zurückzuführen auf den – üblichen – Einsatz von hypotonen Infusionslösungen, „the routine use of hypotonic fluids in hospitalized children can be dangerous" [268]. Auch in Kanada wurde retrospektiv ein hoher Prozentsatz von akuten infusionsbedingten Hyponatriämien diagnostiziert, als Kriterium galt ein Abfall der Natrium-Konzentration

auf < 136 mmol/l innerhalb von 48 h, mit der Folge von Gehirnschwellung und Herniation [138]. Die resultierende Forderung: Statt hypotoner sollten nur noch isotone Lösungen verwendet werden.

In der Folgezeit sprachen sich verschiedene Autoren für die Verwendung von isotoner 0,9 %iger NaCl-Lösung aus [267, 368]. Diese sollte einen Zusatz von 5 % Glukose [90] erhalten, obwohl lange zuvor an Säuglingen demonstriert wurde, dass ein Glukose-Zusatz von 2 % vollkommen ausreicht, jegliche Hyper- und Hypoglykämien sowie Steigerung der Lipolyse perioperativ auszuschließen [279].

Dass neben der Natrium-Problematik auch eine Chlorid-Problematik entsteht, wurde mit einem hohen Prozentsatz von hyperchlorämischen Azidosen bei Kindern belegt, vermutlich auf eine gestörte renale Chlorid-Elimination zurückzuführen [281].

Andere Autoren plädierten eher für eine Restriktion des zugeführten Volumens als für eine Anhebung der Natrium-Konzentration in Infusionslösungen [142, 143].

In Frankreich wurde eine andere Lösung präferiert (Polyionique B66), die mit 120 mmol/l Natrium eine Osmolarität von nur 256 mosmol/l aufweist, die mit einer Glukose-Konzentration von 50,5 mosmol/l auf – in vitro physiologisch – 306,5 mosmol/l angehoben wird und zusätzlich 20,7 mmol/l Laktat enthält [30].

Noch im Jahre 2006 ergab eine Umfrage unter Anästhesisten in UK, dass die deutliche Mehrzahl von ihnen perioperativ am Einsatz der üblichen 4 %igen Glukose-Lösung in 0,18 % NaCl festhält [397], eine Lösung, die dann 2007 in einer Fernseh-Dokumentation in Nordirland für den Tod von Kindern verantwortlich gemacht wurde [360].

Zum vorläufigen Abschluss gebracht wurde die Diskussion um eine optimale isotone Infusionslösung für die Pädiatrie 2007 mit einem Editorial [219], in dem eine isotone Lösung mit einer Natrium-Konzentration sehr nah am Plasmawert und einem Glukose-Zusatz gefordert

wurde. Die Arbeit endet mit einem Appell: „Medical companies, please provide us with this special perioperative infusion fluid as it will definitely have the potential of saving lives!" Die empfohlene „golden compromise solution" mit 0,9 % Glukose und 120 mmol/l NaCl wird allerdings nicht akzeptiert, stattdessen wird eine narrensichere ('fool proof') Lösung vorgeschlagen [362]: Eine isotone Lösung mit möglichst physiologischem Elektrolytmuster, einem Azetat-Zusatz statt Laktat und einer Glukosekonzentration von 1 %.

10. Zusammenfassung

Mit einer wie hier beschriebenen balancierten Lösung als **kolloidale-isotone Lösung zum Volumenersatz** oder als **kristalloide-isotone Lösung zur Flüssigkeitszufuhr** kann definitiv die folgende, eher pessimistische Einschätzung aus 1999 [60] ausgeräumt werden: „Despite > 20 years of animal and human studies, the optimal fluid for resuscitation in a clinical situation remains unclear."

Die Vorteile einer balancierten Lösung mit physiologischem Elektrolytmuster von Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium sowie Chlorid, ihren Beiträgen zur Osmolalität und schließlich mit physiologischem Säure-Basen-Status von metabolisierbaren Anionen als Bikarbonatersatz, hat wesentliche Vorteile in folgenden Punkten:

- Die gleiche balancierte Lösung wird als rein kristalloide oder auch als kolloidale Lösung für die Flüssigkeitszufuhr und den Volumenersatz verwendet.
- Die Infusion kann – außer beim Volumen – keine iatrogenen Störungen des Elektrolythaushaltes verursachen, insbesondere keine Hyperchlorämie mit renaler Vasokonstriktion und Abnahme der Diurese, somit keine Hyperhydratation mit Kompartmentsyndrom und Gewichtszunahme über Tage.
- Eine Lösung mit BEpot von 0 ± 10 mmol/l kann nach Infusion plus Metabolisierung der Anionen keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Status des Patienten ausüben, also weder eine Azidose noch eine Alkalose verursachen. Dies gilt auch für die Dilutions-Azidose, eine iatrogene Störung infolge Bikarbonat-Verdünnung im gesamten Extrazellularraum.
- Azetat weist gegenüber anderen metabolisierbaren Anionen deutliche Vorteile auf, insbesondere gegenüber Laktat, das heute als metabolisierbares Anion abzulehnen ist.

- Eine streng isotone Lösung schließt die Entstehung eines Hirnödems aus, eine Vorgabe, die insbesondere in der Pädiatrie zu berücksichtigen ist.
- Blutverluste bis 15 % des Blutvolumens (ca. 750 ml) können fakultativ noch mit kristalloiden, balancierten Lösungen, Blutverluste über 15 % des Blutvolumens sollten obligatorisch mit kolloidalen, balancierten Lösungen ausgeglichen werden.
- Ein Kolloid kann einen physiologischen kolloidosmotischen Druck aufrechterhalten und damit jedes Ödem, insbesondere Lungenödem, verhindern. Synthetische Kolloide wie Gelatine und HES sind Humanalbumin vorzuziehen.
- Eine balancierte Flüssigkeits- oder Volumentherapie verhindert die Azidose-Entstehung und damit die Koagulopathie, die zusammen mit der Hyopthermie die letale Trias bildet.
- Wegen der Gefahr einer Azidose-Verstärkung hat die Transfusion von Erythrozyten im Gegensatz zur Therapie mit balancierten Kolloiden deutliche Nachteile, weil EK's die Azidose und damit die Koagulopathie verstärken und die Blutung kausal unterhalten können.
- Oberstes Ziel der Infusions- und Hämo-Therapie muss sein, jede Azidose zu vermeiden.

Literatur

1. Abel M, Vogel WM: Osmolalitätsparameter und Nierenfunktion polytraumatisierter Intensivpatienten. Infusionsther 1982; 9: 261-264
2. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R et al.: Lactate clearance and survival following injury. J Trauma 1993; 35: 584-589
3. Adamson JW: New blood, old blood, or no blood? N Engl J Med 2008; 358; 1295-1296
4. Ahlborg G, Hagenfeldt L, Wahren J: Influence of lactate infusion on glucose and FFA metabolism in man. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36: 193-201
5. Aizawa Y, Ohmori T, Imai K et al: Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. Clin Nephrol 1977; 8: 477-480
6. Akanji AO, Bruce MA, Frayn KN: Effect of acetate infusion on energy expenditure and substrate oxidation rates in non-diabetic and diabetic subjects. Eur J Clin Nutr 1989; 43: 107-115
7. Akanji AO, Hockaday TDR: Acetate tolerance and the kinetics of acetate utilisation in diabetic and nondiabetic subjects. Am J Clin Nutr 1990; 51: 112-118
8. Alpert NR, Root WS: Relationchip between excess respiratory metabolism and utilization of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L(-)lactate. Am J Physiol 1954; 177: 455-462
9. Apsner R, Druml W: More on anticoagulation for continuous hemofiltration. N Engl J Med 1998; 338: 131-132
10. Arai K, Mukaida K, Fujioka Y et al.: A comparative study of acetated Ringer's solution and lactated Ringer's solution as intraoperative fluids. Hiroshima J Anesth 1989; 25: 357-363
11. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL: Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. BMJ 1992; 304: 1218-1222
12. Arieff AI, Carroll HJ: Cerebral edema and depression of sensorium in nonketotic hyperosmolar coma. Diabetes 1974; 23: 525-531
13. Arieff AI, Llach F, Massry SG: Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: Correlation with brain water and electrolytes. Medicine 1976; 55: 121-129
14. Arieff AI: Postoperative hyponatraemic encephalopathy following elective surgery in children. Pediatric Anesthesia 1998; 8: 1-4
15. Arieff AI: Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. Chest 1999; 115: 1371-1377

16. Armand R, Hess JR: Treating coagulopathy in trauma patients. Transfus Med Rev 2003; 17: 223-231

17. Asano S, Kato E, Yamauchi M et al.: The mechanism of the acidosis caused by infusion of saline solution. Lancet 1966; 1245-1246

18. Ashworth CJ Jr, Sacks Y, Williams LF Jr et al.: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma: Its importance in surgical problems. Ann Surg 1968; 167: 556-560

19. Azimi G, Vincent JL: Ultimate survival from septic shock. Resuscitation 1986; 14: 245-253

20. Bakay L, Crawford JD, White JC: The effects of intravenous fluids on cerebrospinal fluid pressure. Surg Gynecol Obstet 1954; 99: 48-52

21. Bakker J, Gris P, Coffermils M et al: Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 1996; 224: 97-102

22. Ballard FJ: Supply and utilization of acetate in mammals. Am J Clin Nutr 1972; 25: 773-779

23. Balogh Z, MyKinley B, Cocanour CS et al.: Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. Arch Surg 2003; 138: 637-643

24. Barak M, Rudin M, Vofsi O et al.: Fluid administration during abdominal surgery influences on coagulation in the postoperative period. Curr Surg 2004; 61: 459-462

25. Basran S, Frumento RJ, Cohen A et al.: The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. Anesth Analg 2006; 103: 15-20

26. Baue AE, Tragus ET, Wolfson SK et al.: Hemodynamic and metabolic effects of Ringer's lactate solution in hemorrhagic shock. Ann Surg 1967; 166: 29-38

27. Beard JD, Knott DH, Fink RD: The use of plasma and urine osmolality in evaluating the acute phase of alcohol abuse. South Med J 1974; 67: 271-273

28. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. Intensive Care Med 2003; 29: 352-360

29. Berkelhammer CH, Wood RJ, Sitrin MD: Acetate and hypercalciuria during total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 1988; 48: 1482-1489

30. Berleur MP, Dahan A, Murat I et al.: Perioperative infusions in paediatric patients: Rationale for using Ringer-lactate solution with low dextrose concentration. J Clin Pharm Ther 2003; 28: 31-40

31. Berry MN: The liver and lactic acidosis. Proc R Soc Med 1967; 60: 1260-1262

32. Bertram FW, Wasserman K, van Kessel AL: Gas exchange following lactate and pyruvate injections. J Appl Physiol 1967; 23: 190-194

33. Bevan DR, Dudley HAF, Horsey PJ: Renal function during and after anaesthesia and surgery: significance for water and electrolyte management. Br J Anaesth 1973; 45: 968-975

34. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R et al.: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. Stroke 2000; 31: 2043-2048

35. Boldt J, Schöllhorn T, Münchbach J et al.: A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.42) in patients undergoing major abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol 2007; 24: 267-275

36. Boldt J, Suttner S, Kumle B et al: Cost analysis of different volume replacement strategies in anesthesia. Infus Ther Transfus Med 2000; 27: 38-43

37. Boyd DR, Mansberger AR Jr: Serum water and osmolal changes in hemorrhagic shock: An experimental and clinical study. Amer Surg 1968; 34: 744-749

38. Brill SA, Stewart TR, Brundage SI et al: Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. Shock 2002; 17: 459-462

39. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al.: Acute coagulopathy of trauma: Hyperperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. J Trauma 2008; 64: 1211-1217

40. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al.:Acute traumatic cogulopathy: Initiated by hypoperfusion - modulated through the protein C pathway? Ann Surg 2007; 245: 812-818

41. Bruegger D, Jacob M, Scheingraber S et al.: Changes in acid-base balance following bolus infusion of 20% albumin solution in humans. Intensive Care Med 2005; 31: 1123-1127

42. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358: 125-139

43. Buchalter SE, Crain MR, Kreisberg R: Regulation of lactate metabolism in vivo. Diabetes Metab Rev 1989; 5: 379-391

44. Burch JM, Ortiz VB, Richardson RJ et al.: Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients. Ann Surg 1992; 215: 476-484

45. Byrnes GJ, Pirkle JC Jr, Gann DS: Cardiovascular stabilization after hemorrhage depends upon restitution of blood volume. J Trauma 1978; 18: 623-627

46. Cady LD, Weil MH, Afifi AA et al: Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. Crit Care Med 1973; 1: 75-80

47. Callaway D, Shapiro N, Donnino M et al.: Admission lactate and base excess predict mortality in normotensive elder blunt trauma patients. Acad Emerg Med 2007; 14: 5(Suppl 1) S152

48. Calvin JE, Driedger AA, Sibbalb WJ: The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. Surgery 1981; 90: 61-76

49. Canizaro PC, Prager MD, Shires GT: The infusion of Ringer's lactate solution during shock. Am J Surg 1971; 122: 494-501

50. Cash RA, Toha KMM, Nalin DR et al: Acetate in the correction of acidosis secondary to diarrhoea. Lancet 1969; 2: 302-303

51. Cervera AL, Moss G: Crystalloid distribution following hemorrhage and hemodilution: Mathematical model and prediction of optimum volumes for equilibration at normovolemia. J Trauma 1974; 14: 506-520

52. Cervera AL, Moss G: Crystalloid requirements and distributing when resuscitating with RBC's and noncolloid solutions during hemorrhage. Circ Shock 1978; 5: 357-364

53. Cervera AL; Moss G: Dilutional re-expansion with crystalloid after massive hemorrhage: Saline versus balanced electrolyte solution for maintenance of normal blood volume and arterial pH. J Trauma 1975; 15: 498-503

54. Champion HR, Baker SP, Benner C et al: Alcohol intoxication and serum osmolality. Lancet 1975; 1: 1402-1404

55. Chang MC; Rutherford EJ, Morris JA: Base deficit as a guide to injury severity and volume resuscitation. J Tenn Med Assoc 1993; 86: 59-61

56. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS et al: Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 73-80

57. Cheifetz IM, Kern FH, Schulman SR et al.: Serum lactates correlate with mortality after operations for complex congenital heart disease. Ann Thorac Surg 1997; 64: 735-738

58. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ et al.: Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. Anesthesiology 1994; 81: 376-387

59. Chioléro R, Mavrocordatos P, Burnier P et al.: Effects of infused sodium acetate, sodium lactate, and sodium ß-hydroxybutyrate on energy expenditure and substrate oxidation rates in lean humans. Am J Clin Nutr 1993; 58: 608 – 613

60. Choi PT, Yip G, Quinonez LG et al.: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation. A systematic review. Crit Care Med 1999; 27: 200-210

61. Cinat ME, Wallace WC, Nastanski F et al.: Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. Arch Surg 1999; 134: 964-970

62. Cohen RD, Simpson R, Phil D: Lactate metabolism. Anesthesiology 1975; 43: 661-673

63. Collins JA, Simmons RL, James PM et al.: Acid-base status of seriously wounded combat casualties. II. Resuscitation with stored blood. Ann Surg 1971; 173: 6-18

64. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM et al.: Blood transfusion rates in the care of acute trauma. Transfusion 2004; 44: 809-813

65. Cooper DJ, Wallev KR, Dodek PM et al.: Plasma ionized calcium and blood lactate concentration are inversely associated in human lactic acidosis. Intensive Care Med 1992; 18: 286-289

66. Coran AG, Ballantine TV, Horwitz DL et al.: The effect of crystalloid resuscitation in hemorrhagic shock on acid-base balance: A comparison between normal saline and Ringer's lactate solutions. Surgery 1971; 69: 874-880

67. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al.: The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill - Current clinical practice in the United States. Crit Care Med 2004; 32: 39-52

68. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A et al.: Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: Hypothermia and acidosis revisited. J Trauma 1997; 42: 857-862

69. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J et al.: Damage control hematology: The impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. J Trauma 2008; 64: 1177-1183

70. Cotton BA, Guy JS, Morris Jr JA et al.: The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. Shock 2006; 26:115-121

71. Counts RB, Haisch C, Simon TL et al.: Hemostasis in massively transfused trauma patients. Ann Surg 1979; 190: 91-99

72. Cowan BN, Burns HJ, Boyle P et al.: The relative prognostic value of lactate and haemodynamic measurements in early shock. Anaesthesia. 1984; 39:750-755

73. Daniel AM, Pierce CH, MacLean LD et al.: Lactate metabolism in the dog during shock from hemorrhage, cardiac tamponade or endotoxin. Surg Obstetr Gynecol 1976; 143: 581-586

74. Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J: Cardiovascular function and alveolar gas exchange during isovolemic hemodialysis with acetate in healthy man. Blood Purif 1987; 5: 41-50

75. Daugherty EL, Liang H, Taichman D et al.: Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. J Intensive Care Med 2007: 22: 294-299

76. Davidson WD, Rorke SJ, Guo LSS et al.: Comparison of acetate-1-14C metabolism in uremic and non-uremic dogs. Am J Clin Nutr 1978; 31: 1897-1902

77. Davis J, Kaups KL, Parks SN: Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. J Trauma 1998; 44: 114-118

78. Davis JW, Kaups KL, Parks SN: Effect of alkohol on the utility of base deficit in trauma. J Trauma 1997; 43: 507-510

79. Davis JW, Mackersie RC, Holbrook TI et al.: Base deficit as an indicator of significant abdominal injury. Ann Emerg Med; 1991: 20: 842-844

80. Davis JW, Parks SN, Kaups KL et al.: Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. J Trauma 1996; 41: 769-774

81. De Jonge E, Levi M, Berends F et al.: Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. Thromb Haemost 1998; 79: 286-290

82. De Jonghe B, Cheval C, Misset B et al.: Relationship between blood lactate and early hepatic dysfunction in acute circulatory failure. J Crit Care 1999; 14: 7-11

83. Desch G, Oules R, Mion C et al.: Plasma acetate levels during hemodialysis. Clin Chim Acta 1978; 85: 231-241

84. Dirkmann D, Hanke AA, Görlinger K et al.: Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. Anesth Analg 2008; 106. 1627-1632

85. Dorje P, Adhikary G, Tempe DK: Avoiding iatrogenic hyperchloremic acidosis: Call for a new crystalloid fluid. Anesthesiology 2000; 92: 625-626

86. Drobin D, Hahn RG: Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. Anesthesiology 2002; 96: 1371-1380

87. Drobin D, Hahn RG: Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. Anesthesiology 1999; 90: 81-91

88. Druml W: Warum sind die Infusionslösungen so (schlecht) zusammengesetzt? Eine historische Perspektive. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 67-70

89. Drummer C, Gerzer R, Heer M et al.: Effects of an acute saline infusion in fluid and electrolyte metabolism in humans. Am J Physiol 1992; 262: F744-F754

90. Duke T, Molyneux E: Intravenous fluids for seriously ill children: time to consider. Lancet 2003; 362: 1320-1323

91. Dunham CM, Watson LA, Cooper C: Base deficit level indication major injury is increased with ethanol. J Emerg Med 2000; 18: 165-171

92. Dunn EL, Moore EE, Breslich DJ et al.: Acidosis-induced coagulopathy. Surg Forum 1979; XXX: 471-473

93. Earnest DL, Sadler JH, Ingram RH et al.: Acid base balance in chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Int Org 1968; 14: 434-437

94. Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA et al.: Initial severity of metabolic acidosis predicts development of acute lung injury in severely traumatized patients. Crit Care Med 2000; 28: 125-131

95. Echt M, Düweling J, Gauer OH et al.: Effective compliance of the total vascular bed and the intrathoracic compartment derived from changes in central venous pressure induced by volume changes in man. Circ Res 1974; 34: 61-68

96. Egli GA, Zollinger A, Seifert B et al.: Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. Br J Anaesth 1997; 78: 684-689

97. Ekblad H, Kero P, Takala J: Slow sodium acetate infusion in the correction of metabolic acidosis in premature infants. Am J Dis Child 1985; 139: 708-710

98. Eliahou HE, Feng PH, Weinberg U et al.: Acetate and bicarbonate in the correction of uraemic acidosis. Br Med J 1970; 4: 399-401

99. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A et al.: Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. Ann Thorac Surg 2002; 74: 1180-1186

100. Engstrom M, Schott U, Nordstrom CH et al.: Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. J Trauma 2006; 61: 624-628

101. Engstrom M, Schott U, Nordstrom CH et al.: Increased lactate levels impair the coagulation system - A potential contributing factor to progressive hemorrhage after traumatic brain injury. J Neurosurg Anesthesiol 2006; 18: 200-204

102. Ennis ED, Stahl EJvB, Kreisberg RA: The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. Diabetes Rev 1994; 2: 115-126

103. Erber WN, Tan J, Grey D et al.: Use of unrefrigerated fresh whole blood in massive transfusion. Med J Aust 1996; 165: 11-13

104. Faber ML, de Vries PM, Oe PL et al.: Citrate haemodialysis. Neth J Med 1990; 37: 219-224

105. Falk JL, Rachow EC, Leavy J et al.: Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. Acute Care 1985; 11: 212-215

106. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD et al.: A comparison of Aprotinin and Lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 2008; 358: 2319-2331

107. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK et al.: Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. Am J Surg 1990; 160: 515-518

108. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al.: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350: 2247-2256

109. Fontana JL, Welborn L, Mongan PD et al.: Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. Anesth Analg 1995; 80: 219-225

110. Ford GD, Cline WH, Fleming WW: Influence of lactic acidosis on cardiovascular response to sympathomimetic amines. Am J Physiol 1968; 215: 1123-1129

111. Freundt KJ: On the pharmacokinetics of the ethanol metabolite acetate: Elimination from the blood and cerebrospinal fluid. Arzneimittel-Forsch 1973; 23: 949-951

112. Friedman C, Berlot G, Kahn RJ et al.: Combined measurement of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. Crit Care Med 1995; 23: 1184-1193

113. Fries D, Krismer A, Klingler A et al.: Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: A porcine model. Br J Anaesth 2005; 95: 172-177

114. Fries D, Streif W, Haas T et al.: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39: 745-750

115. Friesen RH, Perryman KM, Weigers KR et al.: A trial of fresh autologous whole blood to treat dilutional coagulopathy following cardiopulmonary bypass in infants. Paediatr Anaesth 2006; 16: 429-435

116. Frohlich ED: Vascular effects of the krebs intermediate metabolites. Am J Physiol 1965; 208: 149-153

117. Funk GC, Doberer D, Heinze G et al.: Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critical illness. Anaesth 2004; 59: 1111-1115

118. Gan TL, Bennett-Guerrero E et al.: Hextend®, a physiological balanced plasma expander for large volume use in major surgery: A randomized phase III clinical trial. Anesth Analg 1999; 88: 992-998

119. Gann DS, Carlson DE, Byrnes GJ et al.: Role of solute in the early restitution of blood volume after hemmorhage. Surgery 1983; 94: 439-446

120. Garrison JR, Richardson JD, Hilakos AS et al.: Predicting the need to pack early for severe intra-abdominal hemorrhage. J Trauma 1996; 40: 923-929

121. Gaudry PL, Duffy C, Bookallil MJ: The pH and titratable acidity of intravenous infusion solutions. Anaesth Intens Care 1972; 1: 41-44

122. Gauer OH, Henry JP, Sieker HO: Changes in central venous pressure after moderate hemorrhage and transfusion in man. Circ Res 1956; 4: 79-84

123. Geigy Scientific Tables. In: Physical Chemistry (Lentner C, ed.), Vol 3, Ciba-Geigy, Basel 1984

124. Gelman S: Venous function and central venous pressure. Anesthesiology 2008; 108: 735-748

125. Gerst PH, Fleming WH, Malm JR: A quantitative evaluation of the effects of acidosis and alkalosis upon the ventricular fibrillation threshold. Surgery 1966; 59: 1050-1060

126. Glasser L, Sternglanz, PD, Combie J et al.: Serum osmolality and its applicability to drug overdose. Am J Clin Path 1973; 60: 695-699

127. Grathwohl KW, Bruns BJ, LeBrun CJ et al.: Does hemodilution exist? Effects of saline infusion on hematologic parameters in euvolemic subjects. South Med 1996; 89: 51-55

128. Greenfield RH, Bessen HA, Henneman PL: Effect of crystalloid infusion on hematocrit and intravascular volume in healthy, nonbleeding subjects. Ann Emerg Med 1989; 18: 51-55

129. Groeneveld AB, Bronsveld W, Thijs LG: Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. Surgery 1986; 99: 140-152

130. Grosso SM, Keenan JO: Whole blood transfusion for exsanguinating coagulopathy in a US field surgical hospital in postwar Kosovo. J Trauma 2000; 49: 145-148

131. Gruber jr CM, Halbeisen WA: A study of the comparative toxic effects of citric acid and its sodium salts. J Pharm Exp Ther 1948; 94: 65-67

132. Gunnerson, KJ, Saul M, He S et al.: Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: A retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit Care 2006; 10: R22

133. Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 1959; 7: 649-657

134. Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. Circ Res 1965; 16: 452-460

135. Hahn RG, Drobin D, Stähle L: Volume kinetics of Ringer's solution in female volunteers. Br J Anaesth 1997; 78: 144-148

136. Hahn RG, Drobin D: Rapid water and slow sodium excretion of acetated Ringer's solution dehydrates cells. Anesth Analg 2003; 97: 1590-1594

137. Hahn RG, Svensén C: Plasma dilution and the rate of infusion of Ringer's solution. Br J Anaesth 1997; 79: 64-67

138. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D: Lesson of the week: Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. BMJ 2001; 322: 780-782

139. Hamada T, Yamamoto M, Nakamura K et al.: The pharmacokinetics of D-lactate, L-lactate and acetate in humans. Masui 1997; 46: 229-236

140. Haraway AW, Becker EL: Clinical application of cryoscopy. JAMA 1968; 205: 506-512

141. Harper PV, Neal WB, Hlavacek GR: Aceate utilization in the dog. Metabolism 1953; 2: 62-68

142. Hatherill M, Waggie Z, Salie S et al.: Hospital-acquired hyponatremia is associated with excessive administration of intravenous maintenance fluid. Pediatrics 2004; 114: 1368

143. Hatherill M: Rubbin salt in the wound. Arch Dis Child 2004; 89: 414-418

144. Hauser CJ; Shoemaker WC, Turpin I et al.: Oxygen transport responses to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. Surg Obstet 1980; 150: 811-816

145. Hayat JC: The treatment of lactic acidosis in the diabetic patient by peritoneal dialysis using sodium acetate. A report of two cases. Diabetologia 1974; 10: 485-487

146. Heird WC, Dell RB, Driscoll JM et al.: Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids. N Engl J Med 1972; 287: 943-948

147. Hems R, Ross BD, Berry MN et al.: Gluconeogenesis in the perfused rat liver. J Biochem 1966; 101: 284-292

148. Hendry EB: Osmolarity of human serum and of chemical solutions of biological importance. Clin Chem 1961; 7: 156-164

149. Hendry EB: The osmotic pressure and chemical composition of human body fluids. Clin Chem 1962; 8: 246-265

150. Henning RJ, Weil MH, Weiner F: Blood lactate as a prognostic indicator of survival in patients with acute myocardial infarction. Circ Shock 1982; 9: 307-315

151. Ho AM, Karmakar MK, Contardi LH et al.: Excessive use of normal saline in managing traumatized patients in shock: A preventable contributor to acidosis. J Trauma 2001; 51: 173-177

152. Hobler KE, Hadaway CE, Bleyl KL et al.: Solute change during hypovolemic shock in the pig. Fed Proc 1978; 37: 775

153. Hoffman M: The cellular basis of traumatic bleeding. Mil Med 2004; 169: 5-7

154. Holbert RD, Paerson JE, Williams RL: Direct renal effects of sodium acetate in the dog. Arch Int Pharmacodyn Ther 1976; 219: 223-229

155. Holbert RD, Pearson JE, Gonzales FM: Effect of sodium acetate infusion on renal function in the dog. Arch Int Pharmacodyn 1976; 219: 211-222

156. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P et al.: Damage control resuscitation: Directly addressing the early coagulopathy of trauma. J Trauma 2007; 62: 307-310

157. Holm C, Melcer B, Hörbrand F et al.: The relationship between oxygen delivery and oxygen consumption during fluid resuscitation of burn-related shock. J Burn Care Rehab 2000; 21: 147-154

158. Holm C, Melcer B, Hörbrand F et al.: Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury. Burns 2000; 26: 25-33

159. Holte K, Jensen P, Kehlet H: Physiologic effects of intravenous fluid adnministration in healthy volunteers. Anesth Analg 2003; 96: 1504-1509

160. Holtfreter B, Bandt C, Kuhn SO et al.: Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 970-977

161. Horn P, Münch E, Vajkoczy P et al.: Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. Neurol Res 1999; 21: 758-764

162. Howland WS, Bellville JW, Zucker MB et al.: Massive blood replaceent. V. Failure to observe citrate intoxication. Surg Gynec Obstet 1957; 105: 529-540

163. Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM et al.: Death in the operating room: An analysis of a multi-center experience. J Trauma 1994; 37: 426-432

164. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS et al.: Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. Am J Surg 2003; 185: 485-491

165. Hyodo A. Heros RC, Tu YK et al.: Acute effects of isovolemic hemodilution with cristalloids in a canine model of focal cerebral ischemia. Stroke 1989; 20: 534-540

166. Iseki K, Onoyama K, Maeda T et al.: Comparison of hemodynamics induced by conventional acetate hemodialysis, bicarbonate hemodialysis and ultrafiltration. Clin Nephrol 1980; 14: 477-481

167. Iselin BM, Willimann PFX, Seifert B et al.: Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. Br J Anaesth 2001; 87: 246-249

168. Jaber BL, Madias NE: Marked dilutional acidosis complicating management of right ventricular myocardial infarction. Am J Kidney Dis 1997; 30: 561-567

169. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K et al.: Determinanten des insensiblen Flüssigkeitsverlustes. Anaesthesist 2007; 56: 747-764

170. Jahrmärker H, Halbritter R, Haider M et al.: Prognostik und prognostische Parameter als Grundlage therapeutischer Entscheidungen in der Intensivmedizin. Internist 1981; 22: 131-149

171. Järhult J: Osmotic fluid transfer from tissue to blood during hemorrhagic hypotension. Acta Physiol Scand 1973; 89: 213-226

172. Jayashree M, Singhi S: Diabetic ketoacidosis: Predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. Pediatr Crit Care Med 2004; 5: 427-433

173. Jenssen T, Nurjhan N, Consoli A et al.: Dose-response effects of lactate infusions on gluconeogenesis from lactate in normal man. Eur J Clin Invest 1993; 23: 448-454

174. Johnson V, Bielanski E, Eiseman B: Lactate metabolism during marginal liver perfusion. Arch Surg 1969; 99: 75-79

175. Johnston TD, Chen Y, Reed RL: Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies. J Trauma 1994; 37: 413-417

176. Jorfeldt L, Juhlin-Dannfelt A: The influence of ethanol on splanchnic and skeletal muscle metabolism in man. Metab Clin 1978; 27: 97-106

177. Kaieda R, Todd MM, Cook LN et al.: Acute effects of changing plasma osmolality and colloid oncotic pressure on the formation of brain edema after cryogenic injury. Neurosurg 1989; 24: 671-678

178. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM et al.: The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. Transfusion 2004; 44: 1453-1462

179. Kasnitz P, Druger GL, Yorra F et al.: Mixed venous oxygen tension and hyperlactatemia: Survival in severe cardiopulmonary disease. JAMA 1976; 236: 570-574

180. Kaukinen L, Pasanen M, Kaukinen S: Outcome and risk factors in severely traumatised patients. Ann Chir Gynaecol 1984; 73: 261-267

181. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: An overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. J Trauma 2006; 60: S3-S11

182. Kelleher SP, Schulman G: Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. Am J Kidney Dis 1987; 3: 235-236

183. Kenney PR, Allen-Rowlands CF, Gann DS: Glucose and osmolality as predictors of injury severity. J Trauma 1983; 23: 712-719

184. Kimura M: Clinical experience with acetate Ringer's solution. Hiroshima J Anesth 1990; 26: 63-70

185. Kincaid, EH, Miller PR, Meredith JW et al.: Elevated arterial base deficit in trauma patients: A marker of impaired oxygen utilisation. J Am Coll Surg 1998; 187: 384-392

186. Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM et al.: Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated Ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled haemorrhagic shock swine model. J Trauma 2006; 61: 57-65

187. Kirkendol PL, Robie NW, Gonzalez FM et al.: Cardiac and vascular effects of infused sodium acetate in dogs. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1978; 24: 714-717

188. Kirkendol PL, Starrs J, Gonzalez FM: The effect of acetate , lactate, succinate and gluconate on plasma pH and electrolytes in dogs. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1980; 26: 323-327

189. Knowles SE, Jarrett IG, Filsell OH et.: Production and utilization of acetate in mammals. Biochem J 1974; 142: 401-411

190. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T et al.: Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 2006; 34: 1608-1616

191. Koch CG, Li L, Sessler DI et al.: Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. N Eng J Med 2008; 358: 1229-1238

192. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE et al.: Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. Ann Intern Med 1983; 98: 817-822

193. Kozek-Langenecker S: Management of massive operative blood loss. Minerva Anesthesiol 2007; 73: 1-15

194. Kramer A, Zygun D, Hawes H et al.: Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. Chest 2004; 126: 1563-1568

195. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C et al.: Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31: 2450-2455

196. Kreisberg RA, Owen WC, Siegal AM: Ethanol-induced hyperlacticacidemia: Inhibition of lactate utilization. J Clin Invest 1971; 50: 166-174

197. Kreisberg RA: Pathogenesis and management of lactic acidosis. Ann Rev Med 1984; 35: 181-193

198. Kretschmer V, Daraktchiev A, Bade S et al.: Does hemodilution enhance coagulability? Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39: 751-756

199. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N et al.: Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27: 592-598

200. Kumar A, Anel R, Bunnell E et al.: Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med 2004; 32: 691-699

201. Kumle B, Boldt J, Piper S et.: The influence of different intravascular volume replacement regimes on renal function in the elderly. Anesth Analg 1999; 89: 1124-1130

202. Kuze S, Ito Y, Miyahara T: Expiration of radioactive carbon dioxide by rats after administration of isotopic lactate and acetate. Acta Medica Biologica 1986; 34: 93-102

203. Kveim M, Nesbakken R: Utilization of exogenous acetate during canine haemorrhagic shock. Scand J Clin Lab Invest 1979; 39: 653-658

204. Kveim MHR, Nesbakken R: Acetate metabolizing capacity in man. J Oslo City Hosp 1980; 30: 101-104

205. Lamke LO, Liljedahl SO: Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. Resuscitation 1976; 5: 93-102

206. Lang W, Zander R: Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. J Appl Physiol 2005; 98: 62-71

207. Länne T, Lundvall J: Very rapid net transcapillary fluid absorption from skeletal muscle and skin in man during promounced hypovolaemic circulatory stress. Acta Physiol Scand 1989; 136: 1-6

208. Lattik R, Couture P, Denault AY et al.: Mitral Doppler indices are superior to two-dimensional echocardiographic and hemodynamic variables in predicting responsiveness of cardiac output to a rapid intravenous infusion of colloid. Anesth Analg 2002; 94: 1092-1099

209. Leal-Noval SR, Jara-López I, Garcia-Garmendia JL et al.: Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. Anesthesiology 2003; 98: 815-822

210. Lefering R, Rixen D: Auszug aus dem Traumaregister der DGU (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie) Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Fakultät für Medizin, Private Universität Witten/Herdecke, Köln 2006

211. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S et al.: Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Carte Med 1998; 157: 1021-1026

212. Levraut J, Ichai C, Petit I et al.: Low exogeneous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactemic critically ill septic patients. Crit Care Med 2003; 31: 705-710

213. Liang CS, Lowenstein JM: Metabolic control of the circulation. Effects of acetate and pyruvate. J Clin Invest 1978; 62: 1029-1038

214. Lindeneg O, Mellemgaard K, Fabricius J et al.: Myocardial utilization of acetate, lactate and free fatty acid after ingestion of ethanol. Clin Sci 1964; 27: 427-435

215. Lipsky SR, Alper BJ, Rubini ME et al.: The effects of alkalosis upon ketone body production and carbohydrate metabolism in man. J Clin Invest 1954; 33: 1269-1276

216. Litwin MS, Smith LL, Moore FD: Metabolic alkalosis following massive transfusion. Surgery 1959; 45: 805-813

217. Lobo DN, Dube MG, Neal KR et al.: Problems with solutions: Drowning in the brine of an inadequate knowledge base. Clin Nutr 2001; 20: 125-130

218. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA et al: Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5 % (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: A double-blind crossover study. Clin Sci 2001; 101: 173-179

219. Lönnqvist PA: Inappropriate perioperative fluid management in children: time for a solution?! Pediatric Anesthesia 2007; 17: 203-205

220. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF et al.: Postoperative fluid overload: Not a benign problem. Crit Care Med 1990; 18: 728-733

221. Lowery BD, Cloutier CT, Carey LC: Electrolyte solutions in resuscitation in human hemorrhagic shock. Surg Gynec Obstet 1971; 15: 273-284

222. Lucas CE, Weaver D, Higgins RF et al.: Effects of albumin versus non-albumin resuscitation on plasma volume and renal excretory function. J Trauma 1978; 18: 564-570

223. Lundquist F, Tygstrup N, Winkler K et al.: Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. J Clin Invest 1962; 41: 955-961

224. Lundquist F: Production and utilization of free acetate in man. Nature 1962; 193: 579-580

225. Lundvall J, Länne T: Large capacity in man for effective plasma volume control in hypovolaemia via fluid transfer from tissue to blood. Acta Physiol Scand 1989; 137: 513-520

226. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y et al.: Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. Intensive Care Med 2002; 28: S241-S247

227. Lyons JH, Moore FD: Posttraumatic alkalosis: Incidence and pathophysiology of alkalosis in surgery. Surgery 1966; 60: 93-106

228. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG et al.: Predictors of mortality in trauma patients. Am Surg 2004; 70: 805-810

229. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG et al.: Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 2003; 55: 39-44

230. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A et al.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med 2006; 32: 1722-1732

231. Malone DL, Dunne J, Tracy JK et al.: Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. J Trauma 2003; 54: 898-905

232. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC et al.: Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. Blood 1991; 77: 930-936

233. Mansell MA, Nunan TO, Laker MF et al.: Incidence and significance of rising blood acetate levels during hemodialysis. Clin Nephrol 1979; 12: 22-25

234. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E et al.: Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. Intens Care Med 1996; 22: 404-408

235. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA 1993; 269: 3024-3029

236. Marik PE: Assessment of intravascular volume: A comedy of errors. Crit Care Med 2001; 29: 1635-1636

237. Marques MB, Huang ST: Patients with thrombotic thrombocytopenic purpura commonly develop metabolic alkalosis during therapeutic plasma exchange. J Clin Apheresis 2001; 16: 120-124

238. Marsiglia JC, Cingolani HE, Gonzalez NC: Relevance of beta receptor blockade to the negative inotropic effect induced by metabolic acidosis. Cardiovasc Res 1973; 7: 336-343

239. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H et al.: A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002; 16: 441-446

240. Martin M, Murray J, Berne T et al.: Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: The physiochemical approach. J Trauma 2005; 58: 238-243 and 2005; 59: 1034-1035

241. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE et al.: Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? J Trauma 2006; 61: 99-106

242. Martini WZ, Dubick MA, Wade CE et al.: Evaluation of tris-hydroxymethylaminomethane on reversing coagulation abnormalities caused by acidosis in pigs. Crit Care Med 2007; 35:1568-1574

243. Martinowitz U, Michaelson M on behalf of the Multidisciplinary rFVIIa Task Force: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: A report by the Isreali Multidisciplinary rFVIIa Task Force. J Thromb Haemost 2005; 3: 640-648

244. Marx G, Pedder S, Smith L et al.: Resuscitation from septic shock with capillary leakage: Hydroxyethyl starch (130 kD), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. Shock 2004; 21: 336-341

245. McFarlane C, Lee A: A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9 % saline for intraoperative fluid replacement. Anaesthesia 1994; 49: 779-781

246. McJunkin JE, De Los Reyes EC, Irazutta JE et al.: La Grosse encephalitis in children. N Engl J Med 2001; 344: 801-807

247. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A et al.: Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. Am J Surg 2001: 182: 481-485

248. Meng, ZH, Wolberg AS, Monroe DM et al.: The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: Implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. J Trauma 2003; 55: 886-891

249. Michalski AH, Lowenstein E, Austen WG et al.: Patterns of oxygenation and cardiovascular adjustment to acute, transient normovolemic anemia. Ann Surg 1968; 168: 946-956

250. Michard F, Alaya S, Zarka V et al.: Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. Chest 2003; 124: 1900-1908

251. Michard F, Boussat S, Chemla D et al.: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 134-138

252. Michard F, Teboul JL: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. Chest 2002; 121: 2000-2008

253. Mikhail J: The trauma triad of death: Hypothermia, acidosis, and coagulopathy. AACN Clin Iss 1999; 10: 85-94

254. Miller LR, Waters JH, Provost C: Mechanism of hyperchloremic metabolic acidosis. Anesthesiology 1996; 84: 482-483

255. Miller RD: Complications of massive blood transfusions. Anesthesiology 1973; 39: 82-93

256. Milzmann D, Boulanger B, Wiles C et al.: Admission lactate predicts injury severity and outcome in trauma patients. Crit Care Med 1992; 20: S94

257. Mion CM, Hegstron RM, Boen ST et al.: Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Org 1964; 10: 110-115

258. Mittelstaedt H, Kerger H: Perioperative Management bei elektiven Leberresektionen. Anästh Intensivmed 2004; 45: 403-413

259. Modig J: Effectiveness of dextran 70 versus Ringer's acetate in traumatic shock and adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1986; 14: 454-457

260. Molnar JI, Scott JB, Frohlich ED et al.: Local effects of various anions and H+ on dog limb and coronary vascular resistances. Am J Physiol 1962; 203: 125

261. Moomey CB, Melton SM, Croce MA et al.: Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. Crit Care Med 1998; 26: 154-161

262. Moore EE: Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. Am J Surg 1996; 172: 405-410

263. Moore FD, Dagher FJ, Boyden CM et al.: Hemorrhage in normal man: I. Distribution and dispersal of saline infusions following acute blood loss. Ann Surg 1966; 163: 485-504

264. Morgan TJ: Clinical Review: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit - effect of fluid administration. Crit Care 2005; 9: 204-211

265. Morin RJ, Guo LSS, Rorke SJ et al.: Lipid metabolism in non-uremic and uremic dogs during and after hemodialysis with acetate. J Dial 1978; 2: 113-129

266. Morissette M, Weil MH, Shubin H: Reduction in colloid osmotic pressure associated with fatal progression of cardiopulmonary failure. Crit Care Med 1975; 3: 115-117

267. Moritz ML, Ayus C: In reply. Pediatrics 2004; 114: 1368-1369

268. Moritz ML, Ayus JC: La Grosse encephalitis in children. N Engl J Med 2001; 345: 148

269. Moss G: Crystalloid support of blood volume. J Surg Oncol 1971; 3: 197-202

270. Mudge GH, Manning JA, Gilman A: Sodium acetate as a source of fixed base. Proc Soc Exp Biol Med 1949; 71: 136-138

271. Munoz R, Laussen PC, Palacio G et al.: Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: An early indicator of morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 155-162

272. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA et al.: Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. Circulation 2007; 116: 2544-2552

273. Murrell Z, Haukoos JS, Putnam B et al.: The effect of older blood on mortality, need for ICU care, and the length of ICU stay after major trauma. Am Surg 2005; 71: 781-785

274. Mythen MG, Webb AR: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. Arch Surg 1995; 130: 423-429

275. Nakayama M, Kawana S, Yamauchi M et al.: Utility of acetated Ringer solution as intraoperative fluids during hepatectomy. Masui 1995; 44: 1654-1660

276. Naylor JM, Forsyth GW: The alkalinizing effects of metabolizable bases in the healthy calf. Can J Vet Res 1986; 50: 509-516

277. Ng KF, Lam CC, Chan LC: In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. Br J Anaesth 2002; 88: 475-480

278. Ng KF, Lo JW: The development of hypercoagulability state, as measured by thrombelastography, associated with intraoperative surgical blood loss. Anaesth Intens Care 1996; 24: 20-25

279. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N et al.: Effects of exogenous intravenous glucose on plasma glucose and lipid homeostasis in anesthetized infants. Anesthesiology 1995; 83: 258-263

280. Nitenberg A, Huyghebaert MF, Blanchet F et al.: Analysis of increased myocardial contractility during sodium acetate infusion in humans. Kidney Int 1984; 26: 744-751

281. O'Dell E, Tibby SM, Durward A et al.: Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. Crit Care Med 2007; 35: 2390-2394

282. O'Malley CMN, Frumento RJ, Bennett-Guerrero E: Intravenous fluid therapy in renal transplant recipients: Results of a US survey. Transplant Proc 2002; 34: 3142-3145

283. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA et al.: A randomized, double blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. Anesth Analg 2005; 100: 1518-1524

284. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW et al.: A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. J Trauma 2005; 58: 1011-1018

285. O'Neill PA: Aging and salt and water balance. Rev Clin Gerontol 1996; 6: 305-313

286. O'Sullivan J, O'Sullivan O: Trauma induced coagulopathy and treatment in Kosovo. Mil Med 2001; 166: 362-365

287. Oda J, Ueyama M, Yamashita K et al.: Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. J Trauma 2006; 60: 64-71

288. Oestern H-J, Trentz O, Hempelmann G et al.: Cardiorespiratory and metabolic patterns in multiple trauma patients. Resuscitation 1979; 7: 169-184

289. Oh MS, Uribarri J, Del Monte ML et al.: A mechanism of hypoxemia during hemodialysis. Am J Nephrol 1985; 5: 366-371

290. Olinger GN, Werner PH, Bonchek LI et al.: Vasodilator effects of the sodium acetate in pooled protein fraction. Ann Surg 1979; 190: 305-311

291. Olmstead EG, Roth DA: The relationship of serum sodium to total serum osmolarity: A method of distinguishing hyponatremic states. Am J Med Sci 1957; 233: 392-399

292. Osman D, Ridel C, Ray P et al.: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. Crit Care Med 2007; 35: 64-68

293. Overbeck HW, Molnar JI, Haddy FJ: Resistance to blood flow through the vascular bed of the dog forelimb: Local effects of sodium, potassium, calcium, magnesium, acetate, hypertonicity, and hypotonicity. Am J Cardiol 1961; 8: 533-541

294. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J et al.: Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. J Appl Physiol 1981; 50: 259-264

295. Pearl RG, Rosenthal MH: Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. Am J Med 1985; 79: 391-393

296. Pearse P, Dawson D, Fawcett J et al.: Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications trial [ISRCTN38797445]. Crit Care 2005; 9: R687-R693

297. Peretz DI, McGregor M, Dossetor JB: Lacticacidosis: A clinically significant aspect of shock. Can Med Assoc J 1964; 90: 673-675

298. Peretz DI, Scott MH, Duff J et al.: The significance of lacticacidemia in the shock syndrome. Ann NY Acad Sci 1965; 119: 1133-1141

299. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H et al.: Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: Functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. Br J Anaesth 2005; 95: 746-755

300. Priestley GS, Davies NJH: Is Hartmann's the solution? Anaesthesia 1997; 52: 1022-1023

301. Pruitt BA, Moncrief JA, Mason AD: Efficacy of buffered saline as the sole replacement fluid following acute measured hemorrhage in man. J Trauma 1967; 7: 767-782

302. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM: Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. Can J Anaesth 1997; 44: 1256-1261

303. Quilley CP, Lin YS, McGiff JC: Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. Br J Pharmacol 1993; 108: 106-110

304. Raat NJ, Berends F, Verhoeven AJ et al.: The age of stored red blood cell concentrates at the time of transfusion. Transfus Med 2005; 15: 419-423

305. Rackow E, Fein AI, Leppo J: Colloid osmotic pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critically ill. Chest 1977; 72: 709-713

306. Rackow EC, Falk JL, Fein IA et al.: Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. Crit Care Med 1983; 11: 839-850

307. Rahilly GT, Berl T: Severe metabolic alkalosis caused by administration of plasma protein fraction in end-stage renal failure. N Engl J Med 1979; 301: 824-826

308. Randle PJ, England PJ, Denton RM: Control of the tricarboxylate cycle and its interactions with glycolysis during acetate utilization in rat heart. Biochemistry 1970; 117: 677-695

309. Randolph L, Takacs M, Davis K: Resuscitation in the pediatric trauma population: Admission base deficit remains an important prognostic indicator. J Trauma 2002; 53: 838-842

310. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA et al.: Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndroms. JAMA 2004; 292: 1555-1562

311. Ratcliffe JM, Elliott MJ, Wyse RKH et al.: The metabolic load of stored blood. Implications for major transfusions in infants. Arch Disc Child 1986; 61: 1208-1214

312. Ratner LE, Smith GW: Intraoperative fluid management. Surg Clin N Am 1993; 73: 229-241

313. Redetzki HM, Koerner TA, Hughes JR et al.: Osmometry in the evaluation of alcohol intoxication. Clin Toxicol 1972; 5: 343-363

314. Reece IJ, Linley GH, Tolia J et al.: Re-inventing the wheel: The use of autologous and fresh donor blood in cardiac surgery. Perfusion 1995; 10: 93-99

315. Reid F, Lobo DN, Williams RN et al.: (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: A randomized double-blind crossover study. Clin Sci 2003; 104: 17-24

316. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C et al.: Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. Intensive Care Med 2002; 28: 392-398

317. Revelly JP, Tappy L, Martinez A et al.: Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. Crit Care Med 2005; 33: 2235-2240

318. Richards RH, Vreman HJ, Zager P et al.: Acetate metabolism in normal human subjects. Am J Kidney Dis 1982; 2: 47-57

319. Riddez L, Hahn RG, Brismar B et al.: Central and regional hemodynamics during acute hypovolemia and volume substitution in volunteers. Crit Care Med 1997; 25: 635-640

320. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345: 1368-1377

321. Rixen D, Raum M, Bouillon B et al.: Base deficit development and its prognostic significance in postrauma critical illness. An analysis by the DGU Trauma Registry. Shock 2001; 15: 83-89

322. Rixen D, Raum M, Bouillon B et al.: Der Base Excess als Prognose-Indikator bei Polytrauma-Patienten. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002; 37: 347-349

323. Roberts I, Alderson P, Bunn F et al.: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Rev 2004: CD000567

324. Robinson WP III, Ahn J, Stiffler A et al.: Blood transfusion is an independent predictor of increased mortality in nonoperatively managed blunt hepatic and splenic injuries. J Trauma 2005; 58: 437-444

325. Rohrer MJ, Natale AM: Effect of hypothermia on the coagulation cascade. Crit Care Med 1992; 20: 1402-1405

326. Rutherford EJ, Morris JA, Reed GW et al.: Base deficit stratifies mortality and dertermines therapy. J Trauma 1992; 33: 417-423

327. Rutherford RB, West RL, Hardaway RM: Coagulation changes during experimental hemorrhagic shock. Ann Surg 1966; 164: 203-214

328. Ruttmann TG, James MF, Aronson I: In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. Br J Anaesth 1998; 80: 612-616

329. Ruttmann TG, James MF, Wells KF: Effect of 20% in vitro haemodilution with warmed buffered salt solution and cerebrospinal fluid on coagulation. Br J Anaesth 1999; 82: 110-111

330. Ruttmann TG, James MFM, Finlayson J: Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. Br J Anaesth 2002; 89: 226-230

331. Ruttmann TG, James MFM, Viljoen JF: Haemodilution induces hypercoagulable state. Br J Anaesth 1996; 76: 412-414

332. Sander O, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Equivalence of hydroxyethyl starch HES 130/0.4 and HES 200/0.5 for perioperative volume replacement in major gynaecological surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47: 1151-1158

333. Saragoca MA, Mulinari RA, Bessa AM et al.: Comparison of the perfusional and metabolic effects of hypertonic sodium acetate and sodium chloride infusions in severe hemorrhage shock. Circ Shock 1986; 18: 339-340

334. Sauaia A, Moore FA, Moore EE et al.: Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. J Trauma 1995; 38: 185-193

335. Schalk HV, Fuchs G: Erhöhter intrakranieller Druck. In: Komplikationen und Gefahren in der Anästhesie (4. Aufl.;) (List WF, Osswald PM, Hornke I, Hrsg.), Springer, Berlin 2003

336. Schell RM, Applegate RL, Cole DJ: Salt, starch, and water on the brain. J Neurosurg Anesth 1996; 8: 179-182

337. Scherer RU, Giebler RM: Perioperative Gerinnungsstörungen. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39: 415-443

338. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al.: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. Lancet 2001; 357: 911-916

339. Schroeder TH, Hansen M: Effects of fresh versus old stored blood in the priming solution on whole blood lactate levels during paediatric cardiac surgery. Perfusion 2005; 20: 17-19

340. Shackford SR, Fortlage DA, Peters RM et al.: Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. Surg Gyn Obstet 1987; 164: 127-136

341. Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH et al.: Hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. Surgery 1983; 94: 41-51

342. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J: Intravenous fluid tonicity: Effect in intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. J Neurosurg 1992; 76: 91-98

343. Sheldon GF, Lim RC, Blaisdell FW: The use of fresh blood in the treatment of critically injured patients. J Trauma 1975; 15: 670-677

344. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC: Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. Crit Care Med 1984; 12: 107-112

345. Shires GT III, Peitzman AB, Albert SA et al.: Response of extravascular lung waters to intraoperative fluids. Ann Surg 1983; 197: 515-519

346. Shires GT, Holman J: Dilution acidosis. Ann Intern Med 1948; 28: 557-559

347. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S et al.: Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. Arch Surg 1990; 125: 498-508

348. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH et al.: Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. Intensive Care Med 1996; 22: 1418-1423

349. Singbartl G, Doßmann H, Frankenberg CH et al.: Dilutionsazidose unter klinischen Bedingungen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995; 30 (Suppl. 1): 58-61

350. Siperstein MD: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 415-432

351. Sitges-Serra A, Arcas G, Guirao X et al.: Extracellular fluid expansion during parenteral refeeding. Clin Nutr 1992; 11: 63-68

352. Sjöstrand F, Edsberg L, Hahn RG: Volume kinetics of glucose solutions given by intravenous infusion. Br J Anaesth 2001; 87: 834-843

353. Skellett S, Mayer A, Durward A et al.: Chasing the base deficit: Hyperchloraemic acidosis following 0.9% saline fluid resuscitation. Arch Dis Child 2000; 83: 514-516

354. Skutches CL, Holroyde CP, Myers RN et al.: Plasma acetate turnover and oxidation. J Clin Invest 1979; 64: 708-713

355. Skutches CL, Sigler MH, Teehan BP et al.: Contribution of dialysate acetate to energy metabolism: Metabolic implications. Kidney Int 1983; 23: 57-63

356. Smith I, Kumar P, Molloy S et al.: Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. Intensive Care Med 2001; 27: 74-83

357. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ et al.: Management of bleeding following major trauma: A European guideline. Crit Care 2007; 11: (R17) 1-22

358. Spahn DR, Rossaint R: Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. Br J Anaesth 2005; 95: 130-139

359. Steffen RP, McKenzie JE, Bockman EL et al.: Changes in dog gracilis muscle adenosine during exercise and acetate infusion. Am J Physiol 1983; 244: H387-395

360. Stewart P: New maintenance fluid guidelines for children: Is 0.9% sodium chloride with 5% glucose a good choice? Anaesthesia 2007; 62: 319-324

361. Stoneham MD, Hill EL: Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. Br J Clin Pract 1997; 51: 82-84

362. Sümpelmann R, Hollnberger H, Schmidt J et al.: Inappropriate perioperative fluid management in children: time for an isotonic solution?! Pediatric Anesthesia 2008; 18: 191

363. Sümpelmann R, Schürholz T, Marx G et al.: Protective effects of plasma replacement fluids on erythrocytes to mechanical stress. Anaesthesia 2000; 55: 976-979

364. Sümpelmann R, Schürholz T, Thorns E et al: Acid-base, electrolyte and metabolite concentrations in packed red blood cells for major transfusion in infants. Paediatr Anaesth 2001; 11: 169-173

365. Sümpelmann R, Zander R: Gelatine schützt Erythrozyten in vitro und in vivo vor mechanischer Belastung. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36 (Suppl. 1): 62-68

366. Takaori M, Safar P: Treatment of massive hemorrhage with colloid and crystallized solutions. JAMA 1967; 199: 297-302

367. Takil A, Eti Z, Irmak P et al.: Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated Ringer's solution during major spine surgery. Anesth Analg 2002; 95: 294-298

368. Taylor D, Durwand A: Pouring salt on troubled water. Arch Dis Child 2004; 89: 411-414

369. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J et al.: Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. Crit Care Med 2002; 30: 2249-2254

370. Thomas DJB, Alberti KGMM: Hyperglycaemic effects of Hartmann's solution during surgery in patients with maturity onset diabetes. Br J Anaesth 1978; 50: 185-188

371. Tobias MD, Wambold D, Pilla MA et al.: Differential effects of serial hemodilution with hydroxyethylstarch, albumin, and 0.9% saline on whole blood coagulation. J Clin Anesth 1998; 10: 366-371

372. Tommasino C, Moore S, Todd MM: Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions. Crit Care Med 1988; 16: 862-868

373. Traverso LW, Hollenbach SJ, Bolin RB et al.: Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: II. Colloid solutions. J Trauma 1986; 26: 176-182

374. Traverso LW, Wyne PL, Langford MJ: Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. J Trauma 1986; 26: 168-175

375. Tremblay LN, Feliciano DV, Rozycki GS: Assessment of initial base deficit as a predictor of outcome: Mechanism of injury does make a difference. Am Surg 2002; 68: 689-693

376. Tuchschmidt J, Fried J, Swinney R et al.: Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. Crit Care Med 1989; 17: 719-723

377. Twigley AJ, Hillman KM: The end of the crystalloid era? A new approach to perioperative fluid administration. Anaesthesia 1985; 40: 860-871

378. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ: D-lactic Acidosis: A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. Medicine 1998; 77: 73-82

379. Vamvakas EC, Carven JH: Length of storage of transfused red cells and postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Transfusion 2000; 40: 101-109

380. Van de Watering L, Lorinser J, Versteegh M et al.: Effects of storage time of red blood cell transfusions on the prognosis of coronary artery bypass graft patients. Transfusion 2006; 46: 1712-1718

381. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345: 1359-1367

382. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 2003; 31: 359-366

383. Venn R, Steele A, Richardson P et al.: Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. Br J Anaesth 2002; 88: 65-71

384. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K et al.: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002; 288: 1499-1507

385. Vincent JL, DuFaye P, Beré J et al.: Serial lactate determinations during circulatory shock. Crit Care Med 1983; 11: 449-451

386. Virgilio RW, Rice CL, Smith DE et al.: Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? Surgery 1979; 85: 129-139

387. Vitek V, Cowley RA: Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. Ann Surg 1971; 173: 308-313

388. Vivien B, Langeron O, Morell E et al.: Early hypocalcemia in severe trauma. Crit Care Med 2005; 33: 1946-1952

389. Waisman Y, Eichacker PQ, Banks SM et al.: Acute hemorrhage in dogs: Construction and validation of models to quantify blood loss. J Appl Physiol 1993; 74: 510-519

390. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS et al.: Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. Br J Anaesth 2005; 95: 634-642

391. Wakim KG: "Normal" 0.9 % salt solution is neither "normal" nor physiological. JAMA 1970; 214: 1710

392. Walsh JC, Zhuang J, Shackford SR: A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. J Surg Res 1991; 50: 284-292

393. Walsh TS, McArdle F, Maciver C et al.: Age of stored red cells does not influence indices of oxygenation after transfusion to critically ill patients: Randomized controlled trial. Eur Soc Intensive Care Med 2001; 27: S247

394. Wasser MH, Houbiers JG, D'Amaro J et al.: The effect of fresh versus stored blood on post-operative bleeding after coronary bypass surgery: A prospective randomized study. Br J Haematol 1989; 72: 81-84

395. Waters JH, Gottlieb A, Schönwald P et al.: Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study. Anesth Analg 2001; 93: 817-822

396. Waters JH, Miller LR, Clack S et al.: Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. Crit Care Med 1999; 27: 2142-2146

397. Way C, Dhamrait R, Wade A et al.: Perioperatigve fluid therapy in children. A survey of current prescribing practice. Br J Anaesth 2006; 97: 371-379

398. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). Circulation 1970; 41: 989-1001

399. Weil MH, Michaels S, Klein D: Measurement of whole blood osmolality. Am J Clin Pathol 1982; 77: 447 -448

400. Weil MH, Michaels S, Rackow EC: Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood. Crit Care Med 1987; 15: 489-490

401. Weil MH, Ruiz CE, Michaels S et al.: Acid-base determinants of survival after cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 1985; 13: 888-892

402. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J et al.: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 1998; 279: 217-221

403. White SA, Goldhill DR: Is Hartmann's the solution? Anaesthesia 1997; 52: 422-427

404. Wilcox CS Peart WS: Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia. Am J Physiol 1987; 253: F734-F741

405. Wilcox CS: Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J Clin Invest 1983; 71: 726-735

406. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M et al.: The effect of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. Anesth Analg 2001; 93: 811-816

407. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA et al.: The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9 % sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. Anesth Analg 1999; 88: 999-1003

408. Wilson RF, Chiscano AD, Quadros E et al.: Some observations on 132 patients with septic shock. J Int Anesth Res Soc 1967; 46: 751-763

409. Wilson RF, Gibson D, Percinel AK et al.: Severe alkalosis in critically ill surgical patients. Arch Surg 1972; 105: 197-203

410. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M et al.: Age of transfused red cells and earyl outcomes after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2008; 86: 554-559

411. Zander R, Adams HA, Boldt J et al.: Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2005; 40: 701-719

412. Zander R, Boldt J, Engelmann L et al.: Studienprotokoll der VISEP-Studie - Eine kritische Stellungnahme. Anaesthesist 2007; 56: 71-77

413. Zander R, Lachtermann E: Laktat: Ein Marker für Gewebehypoxie? Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1999; 34: 724-725

414. Zander R, Sümpelmann R: Säure-Basen-Status gelagerter und gewaschener Erythrozyten. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001: 36 (Suppl. 1): 25-30

415. Zander R: Association between plasma ionized calcium and lactate concentration. Intensive Care Med 1993; 19: 362

416. Zander R: Infusion fluids: Why should they be balanced solutions? EJHP Practice 2006; 6: 60-62

417. Zander R: Physiologie und Pathophysiologie einer Therapie mit Erythrozyten. In: Fortschritt und Fortbildung in der Medizin, Bd. 27, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2003; 149-155

418. Zander R: Base Excess und Laktatkonzentration von Infusionslösungen und Blutprodukten. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002; 37: 359-363

419. Zander R: Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO_3^-. Infusionsther Transfusionsmed 1993; 20: 217-235

420. Zornow MH, Scheller MS, Shackford SR: Effect of a hypertonic lactated Ringer's solution on intracranial pressure and cerebral water content in an model of traumatic brain injury. J Trauma 1989; 29: 484-489

421. Zornow MH, Todd MM, Moore SS: The acute cerebral effects of changes in plasma osmolality and oncotic pressure. Anesthesiology 1987; 67: 936-941