

# Anforderungen an einen optimalen Volumenersatz\*

## Requirements to be met by optimal volume substitution

R. Zander

Physioklin, Mainz

► **Zusammenfassung:** Eine intravenöse Flüssigkeitstherapie hat entweder zum Ziel, das intravasale Blutvolumen (IVFV) zu normalisieren oder das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen (ECFV). In beiden Fällen sollte eine möglichst physiologisch zusammengesetzte Lösung (iso-ionisch) inklusive aller osmotisch wirksamer Komponenten (iso-ton) zum Einsatz kommen. Eine kolloidale Lösung (iso-onkotisch) kann die Hypovolämie zur Sicherung von Hämodynamik und Vitalfunktionen beheben. Der Versuch, dieses mit einer kristalloiden Flüssigkeit zu erreichen, erfordert das 5-fache an Volumen, weil nur ca. 20% dieser Lösung im IVFV verbleiben. Als optimaler Volumenersatz kann daher nur eine sogenannte balancierte kolloidale Lösung in Frage kommen. Hyperchlorämische Lösungen (0,9% NaCl, Ringer-Laktat) expandieren infolge renaler Vasokonstriktion und Abnahme der Diurese das ECFV, was eine erhebliche, langfristige Hyperhydratation über Tage bewirken kann. Lösungen ohne die physiologische Pufferbase Bikarbonat erzeugen eine Dilutionsazidose, Azetat als Bikarbonat-Ersatz gilt heute als erste Wahl, während Laktat als metabolisierbares Anion abzulehnen ist (Verhinderung der Laktat-Diagnostik, Steigerung von O<sub>2</sub>-Verbrauch und Glukoneogenese mit Hyperglykämie beim Diabetiker, Wirkungsverlust im Schock, Ca<sup>2+</sup>-Bindung). Hypotone Lösungen (Ringer-Laktat / -Azetat) können ein Hirnödem erzeugen. Ein optimaler kolloidaler Volumenersatz zeigt das physiologische Elektroytmuster des Plasmas mit Natrium, Kalium und Kalzium sowie Chlorid und ihren Beiträgen zur Osmolalität sowie einen physiologischen Säure-Basen-Status mit Bikarbonat oder ersatzweise metabolisierbaren Anionen. Der Arzt kann mit einer derart balancierten Lösung – außer beim Volumen – keine iatrogenen Störungen des Säure-Basen- und Elektroyt-Haushaltes verursachen. In der Reihenfolge ihrer Bedeutung für den Patienten sollte der optimale Volumenersatz nach dem potenziellen BE der Lösung ( $0 \pm 10$  mmol/l), der in vivo Osmolalität ( $290 \pm 10$  mosmol/l) und dem Elektroytmuster (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) einschließlich Ca<sup>2+</sup>-Konzentration beurteilt werden.

► **Schlüsselwörter:** Volumenersatz – Isoionisch – Isoton – Isoonkotisch – Base Excess.

► **Summary:** The aim of volume substitution is to normalise either the intravascular fluid volume (IVFV) loss or the extracellular fluid volume (ECFV) deficit. In either case a balanced physiological multiple-electrolyte, iso-

ionic, and isotonic solution should be used. A colloidal solution (iso-oncotic) achieves haemodynamic stabilisation by normalising hypovolaemia. An attempt to do that with a crystalloid solution needs five times as much volume, since only 20% remains within the IVFV. An optimal volume replacement solution is therefore defined as a balanced colloidal solution. Due to renal vasoconstriction and decreased diuresis, hyperchloremic solutions (0.9% NaCl, Ringer lactate) expand the ECFV by bringing about renal vasoconstriction and a decrease in diuresis, which can result in an appreciable hyperhydration persisting for days. A potential base excess of 0 mmol/l has no effect on the patient's acid-base balance, and therefore can cause neither acidosis nor alkalosis or dilutional acidosis, an iatrogenic disorder caused by bicarbonate dilution in the ECFV. Solutions with no physiological bicarbonate buffer generate dilutional acidosis. Today, acetate is considered the first-choice as a bicarbonate substitute, while lactate – as a metabolisable anion – is to be rejected (prevention of diagnostic use of lactate as a marker of hypoxia, increased O<sub>2</sub> consumption and gluconeogenesis with hyperglycaemia in diabetics, no metabolism in state of shock, Ca<sup>2+</sup>-binding). Hypotonic solutions (Ringer's lactate or acetate) are associated with the risk of cerebral oedema. A major benefit is that, apart from volume overload, infusion of such balanced volume replacement is devoid of the risk of iatrogenic disruptions in the electrolyte and acid base status including osmolality. In terms of patient benefit, optimal volume replacement should be defined by a BEpot of  $0 \pm 10$  mmol/l, in vivo osmolality ( $290 \pm 10$  mosmol/kg H<sub>2</sub>O) and the electrolyte pattern (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) including calcium.

► **Keywords:** Volume Substitution – Isoionic – Isotonic – Isooncotic – Base Excess.

## Prinzipielle Anforderungen

Die Anforderungen können grundsätzlich sehr einfach formuliert werden: Ein optimaler Volumenersatz enthält das physiologische Elektroytmuster des Plasmas (iso-ionisch) mit Natrium, Kalium und Kalzium sowie Chlorid und ihren Beiträgen zur Osmolalität (iso-ton), den physiologischen kolloid-osmotischen Druck (iso-onkotisch)

\* Rechte vorbehalten

► sowie einen physiologischen Säure-Basen-Status (iso-hydrisch) mit Bikarbonat oder ersatzweise metabolisierbaren Anionen [1,27]. Daraus ergeben sich für den Volumenersatz zwei entscheidende Vorteile: Der Arzt kann erstens mit einer solchen Lösung - außer beim Volumen - keine iatrogenen Störungen des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushaltes verursachen, und er wird zweitens bereits bestehende Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts nur in Richtung "normal" verändern. Dies sind Eigenschaften, die für Arzt und Patient maximale Sicherheit bedeuten.

Dass diese Forderungen nicht neu sind, kann mit einem Zitat von 1970 aus einem Letter to the editor (JAMA) unter dem Titel „Normal“ 0.9% salt saline is neither „normal“ nor physiological“ belegt werden: „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“ [20].

Allerdings wird zu diesem Konzept der physiologisch zusammengesetzten (sog. balancierten) Lösungen auch eine Alternative aufgezeigt, vereinfacht ausgedrückt eine Therapie mit unterschiedlich zusammengesetzten Lösungen mit dem Ziel, physiologische Verhältnisse zu erhalten oder wiederherzustellen [6].

## Deklaration

Infusionslösungen sollten generell so deklariert werden, dass der Anwender möglichst einfach, aber trotzdem umfassend über den Inhalt informiert wird. Die vom Gesetz geforderte Deklaration der Zusammensetzung über die Einwaage (Gewicht) bei Herstellung ist praktisch uninteressant, weil diese etwas vortäuschen kann, was die Lösung nicht (mehr) enthält. Als Beispiel sei erwähnt: Das ursprünglich eingewogene Bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) ist längst als  $\text{CO}_2$  entwichen [24]. Die Zusammensetzung der fertigen Lösung im Behältnis *in vitro* (g/l oder mmol/l) ist dann uninteressant, wenn die Wirkung im Patienten eine andere ist.

Relevant für den Anwender ist daher die mit der Lösung beim Patienten (*in vivo*) erzeugte Wirkung, was an zwei Beispielen erläutert werden soll.

Isoton ist eine Lösung dann, wenn ihre berechnete *in vivo* Osmolalität einen Wert von 290 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  aufweist, *in vivo* bedeutet hier nach Infusion und möglicher Metabolisierung der Inhaltsstoffe: Eine 5%ige Glukose-Lösung zeigt bei der Messung der Osmolalität einen normalen Wert (~ 290 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ), nach schneller Metabolisierung der Glukose aber entspricht die Wirkung dieser Lösung der von reinem Wasser.

Iso-hydrisch, also ohne Einfluss auf den Säure-Basen-Status des Patienten, ist eine Bikarbonat-freie Lösung

dann, wenn der Zusatz von 24 mmol/l Azetat im Patienten zu einer Freisetzung von 24 mmol/l  $\text{HCO}_3^-$  geführt hat. Der BE dieser Lösung *in vitro* beträgt - 24 mmol/l, die Lösung säuert an, der potenzielle Base Excess (BE) dieser Lösung *in vivo* hingegen beträgt 0 mmol/l, die Lösung hat keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Status.

Auch ein optimaler Volumenersatz würde von dieser Art der Deklaration profitieren.

## Spezielle Anforderungen

Bei den speziellen Anforderungen sollen diejenige vorgestellt werden, die derzeit als besonders wichtig eingestuft werden. Diese sind, der normale kolloidosmotischen Druck, das physiologische Elektrolytmuster mit den Besonderheiten Chlorid und Kalzium, die möglichen Wirkungen auf den Säure-Basen-Status des Patienten mit den Folgen für das Gerinnungssystem sowie die Forderung nach Isotonie.

## Iso-onkotischer Volumenersatz

Prinzipiell können als Kolloide zur Erzeugung eines physiologischen kolloidosmotischen (onkotischen) Druckes natürliche (Human-Albumin) und künstliche Kolloide (Dextran, Hydroxyethylstärke (HES) oder Gelatine) zum Einsatz kommen. Für eine ausführliche Darstellung dieser Thematik wird auf entsprechende Publikationen verwiesen [1,27], hier sollen lediglich einige klinisch relevante Feststellungen wiederholt werden.

Für Human-Albumin kann derzeit keine Empfehlung als Volumenersatzmittel ausgesprochen werden, da keine Evidenz-basierten Vorteile von Albumin gegenüber den kostengünstigeren künstlichen Kolloiden bestehen, die Albumin, limitiert durch den hohen Preis, als Volumenersatzmittel überflüssig machen könnten [27].

Dextran-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 [1].

Bei den HES-Präparaten hat sich die iso-onkotische 6%ige Lösung mit einem MW von 130 kD (Substitutionsgrad 0,4) gegenüber Präparaten mit höherem MW durchgesetzt. Im Idealfall gelingt es dem Hersteller, eine weitgehend balancierte, isotone Lösung mit physiologischem Kalzium anzubieten.

Exemplarisch werden dazu 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) [22]. Wird sowohl das perioperative kristalloide Flüssigkeits- als auch das kolloidale Volumenregime mit HES vollständig von 0,9% NaCl-Basis auf balancierte Lösung umgestellt, verhindert das balancierte Regime jegliche intra- und postoperative Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, d.h. keine Hyperchlorämie (117 mmol/l) und keine Dilutionsazidose (BE - 5 mmol/l) [3] mehr, ein entscheidender Vorteil für den Arzt.

Es ist nicht zu übersehen, dass zumindest 6% HES 200/0,62 im Vergleich mit 3% Gelatine 30 kD bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock die Nierenfunktion negativ beeinflusst [15]. Die in einer aktuellen Studie an Sepsis-Patienten erhobenen Befunde zur Nierenschädigung durch 10% HES (200/0,5) [5] sind deshalb nicht verwertbar, weil ein hyperonkotisches, höhermolekulares HES in hyperchlorämischer Lösung über mehrere Tage erheblich überdosiert appliziert wurde [28]. Trotzdem sind dies klinisch relevante Befunde, die weiterer Aufmerksamkeit bedürfen, und in entsprechenden Studien mit 6% HES 130/0,4 in balancierter Lösung zu überprüfen sind.

Das heute gebräuchlichste Gelatine-Präparat ist eine 4%ige modifizierte flüssige Gelatine-Lösung (MW 30 kD). Liegen sie in einer NaCl-Basislösung vor, sind sie eindeutig hypoton. Ein neueres Gelatine-Präparat in nahezu balancierter Lösung ist leider ebenfalls deutlich hypoton. Es wäre daher wünschenswert, ein Gelatine-Präparat in isotoner, balancierter Lösung zu erhalten. Gelatine hat gegenüber HES und Dextran 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 [17], zum anderen kann die negative Ladung benutzt werden, den Chloridgehalt einer Infusionslösung zu senken (Ersatz von 20 mmol/l Proteinat-Anionen des Plasmas).

Hyperonkotische Lösungen, zum Beispiel 10% HES (MW 130/0,4) mit einer initialen Volumenwirkung 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  $\text{HCO}_3^-$ . 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 [5], ist logischerweise kontraindiziert [28]. Beim Einsatz dieser hyperonkotischen Lösungen sind Präparate in balancierter Lösung einer NaCl-basierten Lösung natürlich vorzuziehen.

### Normales Elektrolytmuster

Das physiologische Elektrolytmuster des Plasmas ist weitgehend nachzubilden, und zwar die Kationen entsprechend ihrer Bedeutung Natrium, Kalium, Kalzium und die Anionen Chlorid und insbesondere Hydrogenkarbonat (Bikarbonat) [27].

Natrium bestimmt entscheidend das Volumen des Extrazellulärraumes (ECFV) und damit automatisch auch das effektiv zirkulierende Blutvolumen (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 Intrazellulärraumes (ICFV) ist elektrophysiologisch wirksam, insbesondere bei den Rhythmusstörungen des Herzens. Die normale Plasma-Konzentration beträgt 4,5 mmol/l, woraus eine Kalium-Konzentration für eine balancierte Lösung von 4–5 mmol/l abgeleitet wird.

Zusätzlich zur Bedeutung von Kalzium für die Erregbarkeit von Neuronen und der elektromechanischen Kopplung von Muskelzellen sollte, wegen der Beteiligung von Kalzium an der Blutgerinnung, die normale Plasma-Konzentration von 2,5 mmol/l in etwa eingehalten werden. Fast die Hälfte dieser Konzentration liegt gebunden an Protein vor, vornehmlich Albumin. Für die Gerinnung entscheidend ist die Konzentration des ionisierten (freien)  $\text{Ca}^{2+}$  mit 1,25 mmol/l. Wegen der pH-Abhängigkeit der Proteinbindung nimmt die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Sinne einer positiven Gerinnungsfunktion bei Azidose zu, bei Alkalose ab. Bei einem größeren Blutverlust dürfte die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration abnehmen. Als schwere Hypokalzämie, 10 % der Trauma-Patienten zeigen diese, wird eine therapiebedürftige  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration  $<0,9$  mmol/l [19] bezeichnet. Für Laktat wird eine  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindung, also Verminderung des freien Kalziums, beschrieben, die 0,05 mmol/l pro 1 mmol/l Laktat ausmacht [19,23]:

► Bei einer Laktat-Konzentration von 10 mmol/l wird das ionisierte Kalzium von normal 1,25 auf 0,75 mmol/l reduziert, also eine therapiebedürftige Hypokalzämie. Somit ist die Gabe Laktat-haltiger Infusionslösungen (Ringer-Laktat) bei akuter Blutung zu vermeiden, weil eine Hypokalzämie erzeugt oder verstärkt wird. Ein optimaler Volumenersatz sollte daher die physiologische  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration von mindestens 1,25 mmol/l aufweisen, höhere Werte bis 2,5 mmol/l sichern auch den physiologischen Pool des Albumin-gebundenen Kalziums.

Neben dem Kation Natrium ist Chlorid das bedeutendste Anion des Extrazellulärraumes. Es macht ein Drittel der extrazellulär osmotisch wirksamen Teilchen aus und ist damit nach Natrium bestimmend für das Volumen des Extrazellulärraumes. 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, sogenannte 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 hat mit 130 mmol/l eine zu niedrige Natrium- und mit 112 mmol/l eine zu hohe Chlorid-Konzentration. Argumente gegen eine zu hohe Chlorid-Konzentration einer Infusionslösung gibt es zahlreich. Aus verschiedenen Tierexperimenten kann abgeleitet werden, dass eine Hyperchlorämie des Extrazellulärraumes, nicht die Hypernatriämie, eine spezifisch renale Vasokonstriktion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, also der Diurese, verursacht. Schon 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. Natürlich sind zur Erzeugung einer Hyperchlorämie größere Volumina einer hyperchlorämischen Infusionslösung notwendig.

Auch am Menschen wurde die Problematik der Hyperchlorämie demonstriert [7]: 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. Somit ist die Hyperchlorämie einer Lösung zu vermeiden.

## Isotonie – normale Osmolalität in vivo

Eine obligatorische Forderung lautet [27]: Jede Infusionslösung sollte isoton sein, d.h. ihre kryoskopisch (Gefrierpunktserniedrigung, GPE) gemessene (reale) Osmolalität sollte in einem Bereich von 280 - 300 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  liegen, deklariert wird die Isotonie mit der berechneten realen Osmolalität (mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) 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. Die Begründung dafür ist, dass die Messung der Osmolalität, nur diese kann gemessen werden, im Beisein von Kolloiden mit Fehlern behaftet ist. Damit ist bis auf weiteres die optimale Information des Arztes mit der Kennzeichnung eines Volumenersatzes über die berechnete In-vivo-Osmolalität (mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) gegeben.

Auf die Bezeichnungen Osmolarität (mosmol/l) und Osmolalität (mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) soll hier nur kurz eingegangen werden: 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 Wasser gleich sind. Daher ist der Bezug auf ein Kilogramm Wasser, also Osmolalität (mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) 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 in keinem Falle eine Abweichung der Osmolalität von mehr als 1 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  vom Plasmawert eines Probanden aufweisen [9].

Für das Plasma ergibt sich per Zufall, dass die theoretische Osmolarität von 291 mosmol/l (Addition aller osmotisch wirksamen Substanzen) unter Berücksichtigung des Wassergehaltes von 94% und des osmotischen Koeffizienten von 92,6% in eine reale Osmolalität von 287 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  umgerechnet werden kann, also praktisch den gleichen Zahlenwert.

Über die Gefrierpunktserniedrigung (GPE) wurde der Normalwert des Plasmas mit  $288 \pm 5$  mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  ermittelt.

Zwischen der in vitro (Labor) gemessenen Osmolalität einer Infusionslösung und ihrer Wirkung in vivo (Patient) kann ein Unterschied bestehen, wie bereits am Beispiel der 5%igen Glukose-Lösung erläutert. ►

► Enthält eine Volumenersatzlösung 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. Der Messwert in vitro entspricht daher 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.

## Hypotone Lösungen sind obsolet

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 Extrazellulärraum führen, eine hypotone Lösung umgekehrt zu einer Wasserverschiebung in den Intrazellulärraum. 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<sub>2</sub>O (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: 1.340 ml (g) Gehirn, 120 ml Blut, 140 ml Liquor. Jede Volumen-Änderung eines der drei Kompartimente muss mit einer identischen Änderung eines anderen Raumes beantwortet werden (Hirnödem, intrazerebrale Blutung, subdurales Hämatom, Tumor etc.). Eine Abnahme der Plasma-Osmolalität um ca. 3 %, z.B. von 288 auf 280 mosmol/kg H<sub>2</sub>O muss zu einer Zunahme des Gehirnvolumens um ebenfalls 3% führen, was eine Abnahme des Blut- und/oder Liquor-Volumens um beträchtliche etwa 30 % bedingt. Es ist lange bekannt, dass größere Volumina von Ringer-Laktat einen vorübergehenden Anstieg des ICP verursachen, allerdings nicht so stark wie nach Infusion größerer Volumina 5%iger Glukose-Lösung. Tatsache ist auch, dass die Plasma-Osmolalität durch Infusion von Ringer-Laktat gesenkt werden kann. Daraus ist der Schluss zu ziehen: Die Infusion größerer Volumina hypotoner Lösungen ist zu vermeiden, insbesondere bei intrakraniell raumfordernden Prozessen, isotonen Lösungen ist daher in jedem Fall der Vorzug zu geben.

Dies gilt insbesondere für die Pädiatrie: Die Diskussion über eine optimale isotone Infusionslösung für die Pädiatrie mündete 2007 in ein Editorial [12], in dem eine isotone Lösung mit einer Natrium-Konzentration sehr

nah am Plasmawert und einem Glukose-Zusatz gefordert wurde. Diese 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 2008 eine narrensichere ('fool proof') Lösung vorgeschlagen [18]: Eine isotone Lösung mit einem möglichst physiologischen Elektrolytmuster, einem Zusatz von Azetat statt Laktat und einer Glukosekonzentration von 1 %.

## Normaler Säure-Basen-Status

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

Die wenig 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, beschreibt diejenige Menge an HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/l), die notwendig ist, den pH-Wert der Lösung unter Laborbedingungen (pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg) auf den pH des Patienten von 7,40 zu bringen. Damit hat jede Infusionslösung ohne HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> automatisch einen BE von - 24 mmol/l oder größer, je nach Titrationsazidität.

Der potenzielle Base Excess (BEpot, mmol/l) einer Infusionslösung als diejenige Menge an HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, die nach Infusion plus Verstoffwechselung der metabolisierbaren Anionen im Patienten (pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg) potenziell 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 wurde schon 1993 [24] definiert und 2002 auf Infusionslösungen angewandt [25]. Eine optimale Lösung für den Volumenersatz hat demnach einen BEpot von 0 ± 10 mmol/l. Die Abweichung von 10 mmol/l würde im Patienten von 75 kg KG mit einem ECFV von 15 l (20% des KG) eine Änderung seines BE von weniger als 1 mmol/l (genau 0,7 mmol/l) verursachen, wenn 1 l dieser Lösung infundiert worden wäre.

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  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration (Pufferbase) des gesamten ECFV verdünnt, also vermindert wird, während der  $\text{CO}_2$ -Partialdruck (Puffersäure) konstant gehalten wird. Dazu sind allerdings sehr große Volumina erforderlich, wie das folgende Beispiel belegt: Wenn bei Patienten intraoperativ in knapp 2 h über eine Infusion von 5,7 l einer 0,9% NaCl-Lösung (Urinausscheidung 0,8 l) eine Dilution des ECFV um 35 % erzeugt wird [4], dann ist mit einer vermeidbaren, ausgeprägten iatrogenen Dilutions-Azidose zu rechnen; die  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration fällt von 24 auf 17,8 mmol/l, was einem Basendefizit (neg. BE) von 8,5 mmol/l entspricht. Da die Dilutions-Azidose nachweislich sowohl mit hyperchlorämischen als auch chloridfreien Lösungen (z.B. Mannitol) erzeugt werden kann, ist sie als reine  $\text{HCO}_3^-$ -Verdünnung zu interpretieren [11].

Eine Dilutions-Azidose kann verhindert werden durch den Einsatz sogenannter metabolisierbarer Anionen in entsprechender Konzentration als Ersatz für  $\text{HCO}_3^-$ . 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  $\text{H}^+$ -Ionen und Sauerstoff das fehlende  $\text{HCO}_3^-$  freisetzen. Bei Azetat, Glukonat und Laktat sind dies 1 mol/mol, bei Malat 2 mol/mol und bei Zitrat 3 mol/mol.

Azetat, ab 1964 in der Hämodialyse verwendet, hat heute das Laktat weitgehend ersetzt, das, 1932 als Ringer-Laktat-Lösung eingeführt, lange als Standard-Anion gegolten hatte. Als deutliche Vorteile von Azetat gegenüber Laktat werden genannt: Die Bikarbonat-Bildung erfolgt sehr viel schneller, der dazu notwendige  $\text{O}_2$ -Verbrauch ist geringer, alle Organe metabolisieren Azetat auch im Schock, die Gefahr der Hyperglykämie bei Diabetes-Patienten entfällt, ebenso die Bindung von ionisiertem Kalzium und die Störung der Laktat-Diagnostik.

## Base Excess und Mortalität von Trauma-Patienten

Als bester Indikator einer Quantifizierung eines akuten Blutverlustes hat sich im Tierversuch das Basen-Defizit BD (negativer Base Excess BE) des arteriellen Blutes erwiesen und war damit 27 anderen hämodynamischen und laborchemischen Messwerten überlegen [21]. Auch an ca. 8.000 Polytrauma-Patienten wurde seit 1990 in vier klinischen Studien 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 [26]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine mögliche

Zunahme des Basen-Defizits (neg. BE), sogenannte BE-Clearance, von der Krankenhaus- zur Intensivstations-Aufnahme als valide Abschätzung des späteren Risikos anzusehen ist. Natürlich können diese Daten allein nicht belegen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Größen besteht, also in dem Sinne, dass der Base Excess die Mortalität bestimmt. Dass hier tatsächlich eine Kausalität besteht, wird unter BE und Koagulopathie belegt. In diesem Zusammenhang wird auf die vergleichsweise hohe Mortalität der Lakt-Azidose hingewiesen, wie sie für Trauma-Patienten infolge Hypoxie typisch ist: An einem großen retrospektiv untersuchten Kollektiv von 851 Patienten (aus dem 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 % [8].

Ob hier eine Kausalität zwischen Laktat mit Bindung von Kalzium und einer Koagulopathie besteht, muss noch geklärt werden.

## Base Excess und Koagulopathie bei Trauma-Patienten

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 [14]. Daher scheint die aggressive Therapie der „letalen Trias“, also Koagulopathie plus metabolischer Azidose plus Hypothermie, das größte Potential zu besitzen, die Mortalität schwer verletzter Patienten zu senken [10].

Die Grundlage dieser Kausalität ist die Tatsache, dass neben der Temperatur auch der pH- bzw. BE-Wert die Gerinnungsaktivität sehr stark beeinflusst. 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 [13]. Dieser Befund wurde auch für Patienten nachgewiesen: Ein hochsignifikanter ( $p < 0,001$ ) Zusammenhang besteht 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.

Aus diesen Befunden im Labor und am Patienten ist 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. ►

Tab. 1: Charakteristika aktueller Infusionslösungen (Angaben in mmol/l bzw. mosmol/l). Stand: Juni 2009

Lösung	Hersteller	Anion	Chlorid	Osmol.*	BE	BEpot
0,9 % NaCl		0	154	286	- 24	- 24
Ringer-Laktat/ -Azetat		27 L/ A	112	256	- 24	+ 3
Tutofusin	BAX	0	153	280	- 24	- 24
Sterofundin ISO	BBM	24 A / 5 M	127	292	- 29	+ 5
Deltajonin	DS	45 A	106	278	- 24	+ 21
Jonosteril	FK	37 A	110	270	- 24	+ 13
E 153	SWB	50 A	105	281	- 26	+ 24
Expafusin	BAX	20 L	125	280	- 24	- 4
Tetraspan	BBM	24 A / 5 M	118	292	- 24	+ 10
Volulyte	FK	34 A	110	278	- 24	+ 10
Vitafusal	SWB	27 A	113	269	- 24	+ 3
Gelafundin	BBM	0	120	262	- 24	- 24
Gelafusal	SWB	27 A	85	268	- 25	+ 2
Haemaccel	DS	0	145	288	- 24	- 24

\* Berechnete In-vivo-Osmolalität (mosmol/kg H<sub>2</sub>O).

Hersteller: Baxter, BAX; B. Braun Melsungen, BBM; DeltaSelect, DS; Fresenius Kabi, FK; Serumwerk Bernburg, SWB.

► Eine experimentell erzeugte Azidose (HCl- oder Milchsäure-Zusatz) führt in vitro zu einer reversiblen Hypokoagulopathie. Nicht reversibel ist sie in verschiedenen Tierversuchsstudien, d.h. die Koagulopathie persistiert trotz erfolgter Azidose-Therapie für mehrere Stunden. Damit ist für die tägliche Praxis klar: Jede Azidose unter der Therapie einer Blutung muss verhindert werden, die Verstärkung derselben, als Dilutions-Koagulopathie oder Azidose, ist zu vermeiden.

Ein weiterer Aspekt betrifft die Hämotherapie mit Erythrozyten-Konzentraten (EK) als logische Fortsetzung einer Volumentherapie. Die Herstellung und Lagerung von EKs ergibt frische EKs mit einem BD von 20 mmol/l und 20 Tage alte EKs mit einem BD von 40 mmol/l. Plasma (FFP) hingegen wirkt stark alkalisierend wegen seines Citrat-Gehalts. Das mittlere Alter von EKs beträgt zum Zeitpunkt der Transfusion weltweit ca. 20 Tage, damit erzeugen nur 3 EKs (ca. 1 l) beim Patienten ein BD von ca. 3 mmol/l.

Allein die Anzahl transfundierter EKs hat einen Einfluss auf die Mortalität (8.500 Patienten aus 3 Studien), ebenso eindeutig das Alter der EKs. Damit zeigt die übliche Hämotherapie Mängel, die die optimierte balancierte Volumentherapie nicht aufweist.

Folglich lautet der Titel eines kritischen Editorials aus 2008 demgemäß: "New blood, old blood, or no blood?" [2]. Das bisher akzeptierte Schema zur Volumen- bzw. Hämotherapie [16] ist damit revisionsbedürftig geworden: Nicht zuerst Kristalloide, dann Kolloide, dann Erythrozyten-Konzentrate (EKs) und dann Plasma (FFP), sondern zuerst balancierte Kolloide, dann Plasma (Volumen, Gerinnungs-Faktoren, Azidose-Prävention) und erst dann frische EKs.

## Vergleich aktueller Volumenersatz-Lösungen

Die derzeit am Markt befindlichen kolloidalen Volumenersatzlösungen sind in Tabelle I aufgeführt, die ihrerseits auch mit den kristalloiden Lösungen verglichen werden einschließlich obsoleter Lösungen wie 0,9% NaCl und Ringer-Laktat bzw. -Azetat. Unter klinischen Gesichtspunkten sollte die Auswahl der optimalen Variante in der Reihenfolge BEpot, Osmolalität und Chlorid-Konzentration erfolgen. Einige Lösungen enthalten kein Ca<sup>2+</sup> (0,9% NaCl, Volulyte, Gelafundin) (Tab. 1).

## Klinisches Fazit

Ein optimaler balancierter Volumenersatz ist isoonkotisch und isoton mit einem physiologischen Elektrolytmuster von Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid sowie einem physiologischen Säure-Basen-Status mit metabolisierbaren Anionen als Bikarbonatersatz. Die Infusion dieser Lösung kann – außer beim Volumen – keine iatrogenen Störungen des Elektrolythaushaltes verursachen, insbesondere keine Hyperchlorämie mit renaler Vasokonstriktion und Abnahme der Diurese. Hat die Lösung einen BEpot von 0 ± 10 mmol/l, dann kann sie nach Infusion plus Metabolisierung der Anionen keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Status des Patienten ausüben, also weder in Richtung Azidose noch Alkalose. Dies gilt auch für die Dilutions-Azidose, eine iatrogene Störung infolge Bikarbonat-Verdünnung im gesamten Extrazellularraum. Ein Volumenersatz mit Azetat weist gegenüber anderen metabolisierbaren Anionen deutliche Vorteile auf, insbesondere gegenüber Laktat, das heute als metabolisierbares Anion abzulehnen ist. Ein streng isotoner Volumenersatz (290 ± 10 mosmol/kg H<sub>2</sub>O) schließt die Entstehung eines Hirnödems aus, eine Vorgabe, die insbesondere ►

► in der Pädiatrie zu berücksichtigen ist. Eine optimale Volumentherapie verhindert über die Azidose-Vermeidung eine Koagulopathie, die zusammen mit der Hypothermie die letale Trias des Trauma-Patienten bildet. Oberstes Ziel der Volumentherapie muss es sein, jede Azidose zu vermeiden, was bei der Hämotherapie kaum zu erfüllen ist.

#### Interessenkonflikt

Der Autor ist als wissenschaftlicher Berater zum Konzept „balancierte Infusionslösungen“ für B. Braun Melsungen AG tätig. Trotzdem ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

#### Literatur

- Adams HA.** Volumen- und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästh Intensivmed* 2007; 48: 448-460 (Teil I); 48: 518-540 (Teil II).
- Adamson JW.** New blood, old blood, or no blood? *N Engl J Med* 2008; 358: 1295-1296.
- 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.
- 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.
- 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.
- Druml W.** Warum sind die Infusionslösungen so (schlecht) zusammengesetzt? Eine historische Perspektive. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 67-70.
- 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.
- 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.
- Hendry EB.** The osmotic pressure and chemical composition of human body fluids. *Clin Chem* 1962; 8: 246-265.
- 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.
- Lang W, Zander R.** Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol* 2005; 98: 62-71.
- Lönnqvist PA.** Inappropriate perioperative fluid management in children: time for a solution?! *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 203-205.
- 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.

- Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al.** Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-193.
- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al.** Effects of hydroxyethylstarch and gelatine on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. *Lancet* 2001; 357: 911-916.
- Spahn DR, Rossaint R.** Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005; 95: 130-139.
- Sümpelmann R, Schürholz T, Marx G, et al.** Protective effects of plasma replacement fluids on erythrocytes to mechanical stress. *Anaesthesia* 2000; 55: 976-979.
- Sümpelmann R, Hollnberger H, Schmidt J, et al.** Inappropriate perioperative fluid management in children: time for an isotonic solution?! *Pediatric Anesthesia* 2008; 18: 191.
- Vivien B, Langeron O, Morell E, et al.** Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005; 33: 1946-1952.
- Wakim KG.** "Normal" 0.9% salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA* 1970; 214: 1710.
- 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.
- 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.
- Zander R.** Association between plasma ionized calcium and lactate concentration. *Intensive Care Med* 1993; 19: 362.
- Zander R.** Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 217 - 235.
- Zander R.** Base Excess und Laktatkonzentration von Infusionslösungen und Blutprodukten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 359-363.
- Zander R.** Diagnostische und therapeutische Bedeutung von Base Excess und Laktatkonzentration. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 343 - 346.
- Zander R, Adams HA, Boldt J, et al.** Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfall Schmerzther* 2005; 40: 701 - 719.
- Zander R, Boldt J, Engelmann L, et al.** Studienprotokoll der VISEP-Studie - Eine kritische Stellungnahme. *Anaesthesist* 2007; 56: 71-77.

Das Thema wird unter [www.Physioklin.de](http://www.Physioklin.de) ausführlich dargestellt.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Rolf Zander  
 Physioklin  
 Luisenstraße 17  
 55124 Mainz  
 Deutschland  
 Tel.: 0 61 31 - 97 190 97  
 Fax: 0 61 31 - 97 191 97  
 E-Mail: [zander@physioklin.de](mailto:zander@physioklin.de)