

Volumen- und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil II)*,1

Volume and fluid replacement – Physiology, pathophysiology, pharmacology and clinical use (Part 2)

H.A. Adams

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



... NEU ...
3 CME-PUNKTE

PIN-Nr.: 100704

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

zur Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks ist bei pathologischen Albumin-Verlusten sowie bei Patienten mit beherrbarer Albumin-Synthesestörung zu erwägen.

► **Schlüsselwörter:** Renale Nebenwirkungen – Gerinnungseffekte – Immunologische Effekte – Volumeneffekte – Klinische Empfehlungen.

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

* Rechte vorbehalten

¹ Teil I dieses Beitrags finden Sie in Anästh Intensivmed 2007;48:448-460

► renal and haemostatic side effects and the need of haptan-prophylaxis, dextrane-solutions have become uncommon at least in Germany. Because of cost saving, low concentrated albumin solutions are not indicated for volume replacement. High concentrated albumin solutions may be indicated in patients with pathological losses and temporarily impaired synthesis.

► **Keywords:** Renal Side Effects – Hemostatic Effects – Immunological Effects – Volume Effects – Clinical Recommendations.

Spezielle klinisch-pharmakologische Aspekte

Metaanalysen zum Einsatz von Kristalloiden und Kolloiden

Seit dem Jahr 1998 wurden mehrere Metaanalysen (nachträgliche Bewertungen) von Untersuchungen zum Einsatz von Kristalloiden und Kolloiden publiziert, um durch kritische Gesamtschau der vorliegenden Befunde und der dahinter stehenden großen Patientenzahlen eigenständige evidenzbasierte Erkenntnisse zu gewinnen. Das Ergebnis einer noch so sorgfältigen Metaanalyse kann aber nur so gut sein wie die Einzelbefunde – insgesamt ist damit allenfalls ein gewisses Optimum erreichbar.

- Erste Metaanalysen zum Vergleich von kristalloiden und kolloidalen Lösungen erbrachten zunächst Hinweise auf eine erhöhte Mortalität bei den mit diversen künstlichen Kolloiden [129] oder HA [27] behandelten Patienten, was u. a. wegen der Bewertung der einzelnen Gruppen durch die Autoren der Metaanalysen zu einer scharfen Diskussion führte [63]. Weitere Analysen konnten in der Folge ebenfalls keinen Vorteil, aber auch keine eindeutige Erhöhung der Mortalität durch Kolloide – insbesondere HA – im Vergleich mit Kristalloiden belegen [24,125,160].
- Eine weitere Metaanalyse [137] zum Einfluss von HA bzw. PPL vs. Kristalloiden auf die Mortalität von 8.452 Intensivpatienten mit 1.632 Todesfällen brachte erneut keine Vorteile von HA, wobei die Autoren einen Nutzen von HA bei definierten Subgruppen jedoch nicht ausschlossen und der Vergleich mit künstlichen Kolloiden fehlt.
- Einen weiterführenden Ansatz mit dem Zielpunkt Morbidität - statt Mortalität - wählten Vincent et al. [150]. Bei Auswertung von 71 Studien mit 3.782 stationären Patienten aller Disziplinen wiesen die mit HA behandelten Patienten eine signifikant geringere Gesamtmorbidität als die Kristalloid-Gruppe auf; dies insbesondere dann, wenn in der

Kontrollgruppe vollständig auf eine Albumin-Zufuhr (auch in Form von GFP) verzichtet wurde. Ein positiver Trend fand sich bei Brandverletzten, aber nicht bei sonstigen traumatologischen Patienten. Allerdings fehlt auch hier der Vergleich mit künstlichen Kolloiden.

- Der Vergleich von HA mit verschiedenen künstlichen Kolloiden – bei 3.659 Patienten und wiederum mit dem Endpunkt Mortalität – führte zu keinem eindeutigen Ergebnis, so dass die Autoren für größere Studien plädierten [21].

Der Einsatz von HA hat gegenüber Kristalloiden und künstlichen Kolloiden in den meisten klinischen Situationen – mit evtl. Ausnahme des Brandverletzten – keine Vorteile, ist aber mit deutlich höheren Kosten verbunden.

Spezielle Vergleiche von Kristalloiden und Kolloiden

Über die oben dargelegten Ergebnisse – mit ihren unspezifischen Zielparametern Mortalität oder Morbidität – hinaus liegen eine Reihe von differenzierteren Befunden vor.

Im Tierversuch wurde nach Hämodilution mit Ringer-Lösung eine Verminderung der Gewebepfusion mit Abfall des Sauerstoff-Partialdrucks (pO_2) im Gewebe nachgewiesen, die in der Kontrollgruppe mit 6 % DEX 60 weitgehend ausblieb [48]. Negative Effekte eines Volumenersatzes mit Ringer-Laktat konnten auch im Schockmodell des Schweins bei einem 50 %igen Blutverlust nachgewiesen werden; im Vergleich mit 4 % SC-GEL 30 wurde in der Kristalloid-Gruppe ein höheres systemisches und intestinales Laktat, eine geringere intestinale Sauerstoff-Sättigung (sO_2) und ein verminderter intestinaler pO_2 festgestellt [73]. Diese Befunde wurden beim Schwein nach Hämodilution mit Ringer-Laktat vs. 6 % HES 200/0,5 insgesamt bestätigt [109]; in der Kristalloid-Gruppe fanden sich neben ungünstigeren hämodynamischen Parametern ein signifikanter Abfall des pH der Magenschleimhaut, ein Anstieg der Laktat-Konzentration im Plasma sowie vermehrte Myokardläsionen in der Elektronenmikroskopie. Als Ursache der intestinalen Veränderungen kommt insbesondere eine Überwässerung in Frage, was Konsequenzen für den Einsatz am Patienten im Hinblick auf die Darmmotilität und den intraabdominellen Druck hat.

Beim vergleichenden Einsatz von künstlichen Kolloiden und Kristalloiden am Patienten fanden Boldt et al. [14] bei kardiochirurgischen Patienten mit akuter normovolämischer Hämodilution nach der extrakorporalen Zirkulation in der Kristalloid-Gruppe im Vergleich mit der Kolloid-Gruppe (6 % HES ►

▶ 450/0,7) ein signifikant höheres extravaskuläres Lungenwasser mit deutlich vermindertem arteriellem Sauerstoff-Partialdruck (paO_2). Bei Patienten mit großen abdominalchirurgischen Eingriffen [85] stieg der im M. deltoideus gemessene Gewebe- pO_2 bei einer am zentralen Venendruck (ZVD) orientierten Infusionstherapie (mittlere Volumina 2.920 ml 6 % HES 130/0,4 bzw. 11.740 ml Ringer-Laktat) und vergleichbarer Hämodynamik in der HES-Gruppe signifikant an, während er in der Kristalloid-Gruppe signifikant abfiel. Der paO_2 und paCO_2 blieben vergleichbar, was trotz der hohen Volumina in der Kristalloid-Gruppe einen weitgehend ungestörten pulmonalen Gasaustausch belegt.

Auch zum HA liegen Einzelbefunde vor. Martin et al. [102] fanden bei Beatmungspatienten mit einem Gesamteiweiß $< 6,0$ g/dl nach Zufuhr von Furosemid und HA – im Vergleich mit Furosemid und Placebo – eine signifikant bessere Oxygenierung und Ausschwemmung. Dubois et al. [39] konnten bei Patienten mit einem Serum-Albumin $< 3,0$ g/dl durch Zufuhr von HA eine relative und eher dezente Verbesserung der respiratorischen, kardiovaskulären und zentralnervösen Komponenten im Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score mit besserer Diurese erreichen. Während in diesen beiden Studien der Vergleich mit künstlichen Kolloiden fehlt, fanden Boldt et al. [17] bei Patienten über 70 Jahren mit großen Abdominaleingriffen und Zufuhr von 5 % HA (mittlere Zufuhr 3.960 ml) bzw. 6 % HES 130/0,4 (mittlere Zufuhr 3.500 ml) bis zum 1. postoperativen Tag keine relevanten Unterschiede der hämodynamischen Parameter sowie der Gerinnungs- und Nierenfunktion. Verheij et al. [149] wiederum konnten bei prospektiv-randomisierter Anwendung von 0,9 % NaCl, 4 % GEL, 6 % HES (GEL und HES nicht näher spezifiziert) bzw. 5 % HA bei insgesamt 67 Patienten einen besseren Volumeneffekt der Kolloide mit höherem Herzindex nachweisen, wobei die Kolloide untereinander vergleichbar waren.

Die in den Jahren 2001 - 2003 auf 16 Intensivstationen in Australien und Neuseeland durchgeführte SAFE-Study [138] umfasst mit 6.997 internistischen und chirurgischen Intensivpatienten (ohne Verbrennungen, kardiochirurgische Eingriffe und Leber-Transplantation) das weitaus größte Kollektiv. Die Patienten erhielten zum Volumenersatz doppelblind randomisiert entweder 4 % HA oder 0,9 % NaCl. Zielgröße war die 28-Tage-Mortalität. Es fand sich weder ein allgemein positiver noch ein allgemein negativer Effekt von HA, bei Patienten mit schwerer Sepsis allerdings ein Trend zugunsten von HA – der Vergleich mit künstlichen Kolloiden fehlt.

Der Volumenersatz mit Kristalloiden führt zu einer interstitiellen Überwässerung mit verminderter Gewebeoxygenierung, ohne dass sich dies unmittelbar auf Mortalität oder Morbidität der Patienten auswirken muss.

Renale Nebenwirkungen der Kolloide

Steigende Retentionswerte und akutes Nierenversagen (ANV) zählen zu den typischen Folgen des hypovolämischen Schocks und der Sepsis; zusätzliche renale Noxen sind bei diesen Patienten daher dringend zu vermeiden. In diesem Zusammenhang haben die renalen Nebenwirkungen der künstlichen Kolloide zunehmendes Interesse gefunden.

Als Pathomechanismus der Nierenschädigung durch künstliche Kolloide wird eine onkotisch bedingte Läsion der Tubuli nach Rückresorption rasch ausgeschiedener kleinerer Moleküle mit erhöhter Urinviskosität und bei vermindertem Urinfluss diskutiert [113]. Histopathologisch wird eine osmotische Nephrose mit Vakuolisierung der Tubulusepithelien beschrieben [50].

Bei Dextran-Lösungen führt insbesondere die schnelle Ausscheidung der kleineren Moleküle von DEX 40 zu einem stark viskosen Urin mit Verminderung der GFR bis zur Anurie [75]. Relevante Störungen der Nierenfunktion durch Infusion von Gelatine-Lösungen sind dagegen – auch bei genauer Auswertung der von Davidson erfassten Studien [32] – nicht gesichert, so dass Gelatine als nephrologisch unbedenklich gelten kann [113].

Anders stellt sich die Situation bei HES dar. Ein erster Warnhinweis der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Jahr 1992 bezog sich auf das ANV bei längerfristiger Hämodilution mit HES und beruhte wesentlich auf Einzelfällen [7]. Cittanova et al. [26] fanden in der Folge bei Nierenempfängern, deren Spender zur Volumentherapie HES 200/0,62 und zusätzlich ggf. Gelatine-Lösung erhalten hatten, gegenüber dem Vergleichskollektiv mit ausschließlicher Einsatz von Gelatine einen häufigeren Einsatz von Nierenersatzverfahren und höhere Kreatinin-Konzentrationen im Serum. Die in Nierenbiopsien festgestellten histologischen Veränderungen wurden als einer osmotischen Nephrose ähnlich beschrieben. Weitere Befunde trugen Dehne et al. [34] bei, die bei operativen Intensivpatienten im Vergleich von 10 % HES 200/0,5 mit einer nicht genau spezifizierten Kontrollgruppe durch Bestimmung differenzierter renaler Parameter (α_1 -Mikroglobulin, N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase) einen negativen Effekt der untersuchten HES-Lösung auf die Tubuli beschrieben. Schortgen et al. [132] wiesen dann in einer multi- ▶

► zentrischen randomisierten Studie bei 129 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nach, dass die Zufuhr von 6 % HES 200/0,62 im Vergleich mit 3 % SC-GEL 35 mit signifikanten höheren Spitzenwerten für das Plasma-Kreatinin (225 $\mu\text{mol/l}$ vs. 169 $\mu\text{mol/l}$) sowie höheren Inzidenzen von Oligurie (56 % vs. 37 %) und ANV (42 % vs. 23 %) einherging (Abb. 1). Die untersuchte HES stellte einen unabhängigen Risikofaktor für das ANV dar. Diese Befunde wurden in der VISEP-Studie [121] bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock im Vergleich von 10 % HES 200/0,5 (n = 262) und einer modifizierten Ringer-Laktat-Lösung (n = 275) insgesamt bestätigt. Die Inzidenz des ANV und der Einsatz von Nierenersatzverfahren lagen in der HES-Gruppe signifikant höher als im Vergleichskollektiv und korrelierten mit der kumulativen HES-Dosis. Dagegen fanden Sakr et al. [128] in einer multizentrischen Beobachtungsstudie an 3.147 Intensivpatienten keinen unabhängigen Einfluss von HES auf die Nierenfunktion oder den Einsatz von Nierenersatzverfahren; die Aussagekraft der Studie ist jedoch durch den nicht-randomisierten Ansatz, das geringe mittlere Infusionsvolumen (555 ml/d), den hohen Anteil nichtoperativer Patienten (51,7 %) sowie die kurze Behandlungsdauer (Medianwert 3 Tage) stark limitiert.

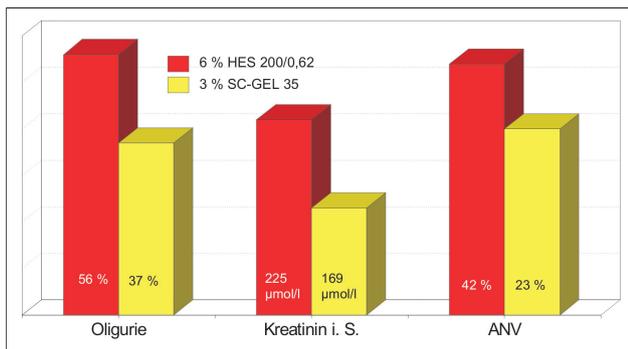


Abb. 1: Renale Effekte von 6 % HES 200/0,62 und 3 % SC-GEL 35 bei 129 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock [132]. ANV = Akutes Nierenversagen.

Die renalen Nebenwirkungen von HES bei Intensivpatienten sind von der verzögerten Elimination von HES [36,69] oder auch Gelatine [9] zu unterscheiden, weil Intensivpatienten vital gefährdet sind und auch geringe zusätzliche Noxen vermieden werden müssen. Allgemeine perioperative Untersuchungen [13,82] werden dem Problem daher nicht gerecht. Alle Kolloide erscheinen ab einem bestimmten MG im Primärharn, wo sie ausgeschieden oder rückresorbiert werden. Für HES ist jedoch zusätzlich eine Speicherung im renalen RES gesichert [50], was zum Bild der osmotischen Nephrose führt und ein

ANV – über die onkotischen und rheologischen Effekte hinaus – weiter begünstigt. Letztlich tragen führende Hersteller von HES den renalen Nebenwirkungen der Substanz dahingehend Rechnung, indem sie als Gegenanzeigen für 6 % HES 130/0,4 (Voluven® Fresenius Kabi) und 6 % HES 130/0,42 (Tetraspan® B. Braun; Vitafusal Serumwerke Bernburg, VitaHES® Serumwerke Bernburg) Nierenversagen bzw. Niereninsuffizienz mit Oligo- oder Anurie angeben [126].

Dextran hat besonders starke nierenschädliche Effekte, die bei Gelatine und HA praktisch fehlen. Für HES 200/0,62 und HES 200/0,5 sind nierenschädliche Effekte gesichert, und ein nierenschädlicher Substanzeffekt von HES ist nicht auszuschließen.

Nebenwirkungen der Kolloide auf das Gerinnungssystem

Neben den renalen Nebenwirkungen der künstlichen Kolloide wurden insbesondere die Effekte auf das Gerinnungssystem untersucht, wobei vor allem vergleichende Untersuchungen verschiedener Kolloide relevant sind.

Von den künstlichen Kolloiden hat Dextran die schwersten Effekte auf die Gerinnung [107]; sie nehmen mit dem MG und dosisabhängig zu [75]. Die Substanz beeinträchtigt die Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten durch Umhüllung und reduziert darüber hinaus die Aktivität der Faktoren II, V und VIII [56, 57]. Die über den Dilutionseffekt hinausgehenden Einflüsse von Gelatine auf das Gerinnungssystem sind insgesamt gering und klinisch nicht relevant. HES beeinträchtigt die Thrombozytenfunktion durch Blockade von Glykoprotein (GP) II b- und III a-Fibrinogen-Rezeptoren und vermindert die Aktivität des von Willebrand-Faktors (vWF) und von Faktor (F) VIII. Der vWF, ein subendothelial und in Thrombozyten vorkommendes Glykoprotein, vermittelt die Adhäsion von Thrombozyten an das verletzte Gefäßendothel und schützt den F VIII vor vorzeitiger Proteolyse; eine entsprechende Störung verlängert u. a. die PTT (Partielle Thromboplastinzeit). Weiter wurde nachgewiesen, dass der Abfall von F VIII und vWF nach Infusion von 6 % HES 200/0,62 bei Patienten mit Blutgruppe 0 besonders ausgeprägt ist [64]. Die F VIII-Aktivität wird durch Infusion von 0,3 $\mu\text{g/kg}$ KG Desmopressin (DDAVP) wieder erhöht, womit eine gewisse Therapieoption für diese Koagulopathie besteht [30].

Zu den Einflüssen von HES auf das Gerinnungssystem liegen zahlreiche vergleichende Studien vor, die eine differenzierte Bewertung der einzelnen Präparate erfordern. Harke et al. [57] fanden nach Infusion von 1.000 ml 3,5 % HV-GEL und 5,5 % ►

► OP-GEL keinen Einfluss auf die plasmatische Gerinnung; eine geringe Hemmung der thrombozytären Aggregationsgeschwindigkeit war insgesamt schwächer ausgeprägt als bei 6 % HES 450/0,7 sowie DEX 40 und DEX 60. Die Infusion von 1.000 ml 10 % HES 200/0,5 führte neben einer moderaten Verlängerung der PTT zu einer deutlichen Verminderung der F II- und F V-Aktivität sowie einer ausgeprägten Abnahme der kollageninduzierten thrombozytären Aggregationsgeschwindigkeit [56]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis wurde nach rascher Infusion von etwa 900 ml 10 % HES 200/0,5 ein mittlerer Abfall der F VIII-Aktivität um 45 % bestimmt [117]. In einer weiteren Untersuchung an Patienten mit intraoperativer Kolloid-Zufuhr von etwa 2.100 ml fand sich im Vergleich von 3 % SC-GEL und 6 % HES 200/0,5 eine höhere Inzidenz abnormer Blutungszeiten mit höherem Blutverlust im HES-Kollektiv [106]. Mardel et al. [100] stellten bei In-vitro-Hämodilution im Vergleich von succinylierter und harnstoffvernetzter Gelatine mit Ringer-Laktat eine verminderte Festigkeit und Elastizität der Thromben mit geringerer Vernetzung der Fibrin-Fäden fest, wobei ein Vergleich mit Dextran oder HES fehlt. Diesen Vergleich lieferten Mortier et al. [107]; in der Thrombelastographie (TEG) fanden sie nach 50 %iger in-vitro-Hämodilution mit 10 % DEX 40 stärkste Effekte bis zur fehlenden Fibrin-Bildung, deutliche Verlängerungen der einschlägigen Parameter in den mit 6 % HES 200/0,5 diluierten Proben und keine negativen Effekte in den mit 4 % SC-GEL diluierten Proben. Die Befunde stimmen insgesamt mit denen von Egli et al. [40] überein, die nach In-vitro-Hämodilution mit 4 % SC-GEL und 6 % HES 200/0,5 in der TEG einen deutlich geringeren Einfluss der Gelatine auf die Gerinnungszeit fanden. Zu ähnlichen Ergebnissen führten vergleichende TEG-Untersuchungen von 4 % SC-GEL, 5,5 % OP-GEL, 10 % DEX 40, 6 % DEX 60, 6 % HES 70/0,5, HES 200/0,5 (3 %, 6 % und 10 %) sowie 6 % HES 450/0,7 und Ringer-Lösung durch Petroianu et al. [112]: Ringer-Lösung hatte keinen Einfluss auf die untersuchten Variablen (insbesondere die Gerinnungszeit), während von den Kolloiden die Gelatine-Lösungen die geringsten Effekte aufwiesen, alle untersuchten HES-Lösungen sowie 6 % DEX 60 vergleichbar waren und 10 % DEX 40 zu den stärksten Nebenwirkungen führte.

Erste vergleichende In-vitro-Untersuchungen nach Hämodilution mit 6 % HES 200/0,5 und 6 % HES 130/0,4 zeigten zunächst keine Unterschiede in der TEG, sondern insgesamt verlängerte Zeiten und eine verminderte Amplitude [67]. Haisch et al. [54] fanden dann bei Patienten mit großen Abdominaleingriffen im Vergleich von 6 % HES 130/0,4 und 4 % SC-GEL

30 einen insgesamt vergleichbaren, weitgehend unauffälligen Gerinnungsstatus. Andere Autoren konnten bei orthopädischen Patienten im Vergleich von 6 % HES 130/0,4 und 6 % HES 200/0,5 - im Gegensatz zur Aussage im Titel der Publikation - keine relevanten Unterschiede in den Gerinnungsparametern nachweisen [86]. In einer weiteren TEG-Studie wurde dann von der Innsbrucker Arbeitsgruppe [47] - im Gegensatz zum Beitrag von Jamnicki et al. [67] - gezeigt, dass nach einer In-vitro-Hämodilution von 20 %, 40 % und 60 % mit Ringer-Laktat, 4 % SC-GEL 30, 6 % HES 130/0,4 sowie 6 % HES 200/0,5 die negativen Effekte auf die TEG in der Reihenfolge Ringer-Laktat, SC-GEL, HES 130 und HES 200 zunehmen (Abb. 2) - dies auch bei einer 1:1-Verdünnung der Kolloid-Proben mit Ringer-Laktat, wie es etwa der klinischen Praxis entspricht. Diese In-vitro-Befunde konnten von derselben Arbeitsgruppe bei Patienten mit Kniegelenkersatz im Vergleich von 6 % HES 200/0,5, 4 % SC-GEL 30 und Ringer-Laktat insgesamt bestätigt werden [65]: Die untersuchten TEG-Parameter wiesen in der Kristalloid-Gruppe die geringsten Veränderungen auf, während die maximale Gerinnselfestigkeit durch 6 % HES 200/0,5 mehr vermindert wurde als durch 4 % SC-GEL 30 - eine Gruppe mit HES 130 fehlt in dieser Studie. Van der Linden et al. [145] konnten bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich von 3,5 % HS-GEL und 6 % HES 200/0,5 einen signifikant höheren Blutverlust mit erhöhtem Fremdblutbedarf nachweisen. Dieselbe Arbeitsgruppe [146] fand dann beim Einsatz von 6 % HES 130/0,4 und 4 % SC-GEL 30 - erneut bei kardiochirurgischen Patienten - vergleichbare Werte für Quick, PTT, Thrombozytenzahl, Blutverlust und Fremdblutbedarf; dies allerdings bei berichteten Therapiekosten von 92 US-\$ in der HES- und 40 US-\$ in der Gelatine-Gruppe. Beim Vergleich von 4 % HA, 4 % SC-GEL und 6 % HES 200/0,5 ►

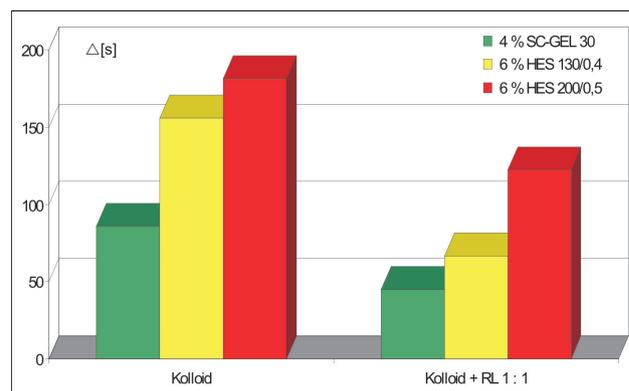


Abb. 2: Gerinnungseffekte von GEL und HES [47]. Änderungen der Gerinnungszeit in der Thrombelastographie bei 40 % Dilution von Vollblut mit Kolloid oder Kolloid und Ringer-Laktat-Lösung (RL) 1:1.

► fanden Niemi et al. [108] bei kardiochirurgischen Patienten einen Abfall der maximalen Gerinnselfestigkeit in den Gruppen mit künstlichen Kolloiden, der in der HA-Gruppe ausblieb, während die Fibrin-Bildung und die Gerinnselfestigkeit im HES-Kollektiv stärker beeinträchtigt wurden als in der Gelatine-Gruppe. In einer weiteren kontrollierten Untersuchung an chirurgischen Patienten [22] fand sich nach Infusion von jeweils 20 ml/kg KG 6 % HES 130/0,4 bzw. 6 % HES 200/0,5 in der Durchflussszytometrie in beiden Kollektiven eine geringere Expression von u. a. Glykoprotein IIb- und IIIa-Rezeptoren und damit der Thrombozytenaggregation, die sich jedoch im Kollektiv mit 6 % HES 130/0,4 schneller zurückbildete. Letztlich wurden 6 % HES 130/0,42 in balancierter Trägerlösung und 6 % HES 130/0,4 in konventioneller Trägerlösung vergleichend in vitro untersucht [19]; die von den Autoren bei hochgradiger Hämodilution beschriebene Überlegenheit von HES 130/0,42 in balancierter Trägerlösung kann wegen der differierenden HES-Präparationen jedoch nicht zwingend der Trägerlösung zugeschrieben werden.

Einige Untersuchungen befassen sich mit der Frage, welche Eigenschaften des HES-Moleküls für die negativen Gerinnungseffekte verantwortlich sind. Im Schweinmodell wurden die Effekte von jeweils 20 ml/kg KG 6 % HES mit einem mMG von 130, 500 und 900 kD und einem Substitutionsgrad von 0,42 auf Prothrombinzeit (Quick), PTT, vWF und TEG-Parameter untersucht [97]. Alle untersuchten Gerinnungsparameter wurden gleichmäßig beeinträchtigt, so dass hier trotz längerer intravasaler HWZ der höhermolekularen HES kein Zusammenhang mit dem mMG nachgewiesen werden konnte. Dieselbe Arbeitsgruppe [127] untersuchte dann in vitro sechs verschiedene HES-Präparationen mit einem mMG von jeweils 700 kDa und verschiedenen Substitutionsgraden (0,51 und 0,41) und -mustern ($C_2:C_6$ -Verhältnis von 2,7, 7 und 14) bei 20 %, 40 % und 60 % Dilution. Der höhere Substitutionsgrad (0,5) wies in der TEG die größten Gerinnungseffekte auf und das kleinste $C_2:C_6$ -Verhältnis die geringsten. Weiter führte der höhere Substitutionsgrad zu einem geringeren Anstieg der Prothrombinzeit und einem höheren Abfall der F VIII-Konzentration, während die PTT vergleichbar blieb. Damit führte das Substitutionsmuster bei gleichem Substitutionsgrad nicht zu relevanten Unterschieden, so dass das $C_2:C_6$ -Verhältnis vermutlich kein eigenständiger Faktor für die Gerinnungseffekte von HES ist, der Einfluss des Substitutionsgrades überwiegt und in diesem Ansatz – bei einem mMG von 700 kD – die Lösung mit einem Substitutionsgrad von 0,42 und einem $C_2:C_6$ -

Verhältnis von 2,7 die geringsten Gerinnungseffekte hatte. Bei hochgradiger Hämodilution zeigte sich dann im Schweinmodell [140] im Vergleich von 6 % HES 650/0,42 und 6 % HES 130/0,42 ($C_2:C_6$ -Verhältnis jeweils 5:1) in beiden Gruppen eine verminderte Gerinnungsfähigkeit, wobei 6 % HES 650/0,42 stärkere Effekte auf PTT und TEG-Parameter hatte als 6 % HES 130/0,42. Bezogen auf die HES-Konzentration im Plasma gab es jedoch keinen Unterschied. Hier tut sich ein gewisser Widerspruch zur erstgenannten Studie dieser Arbeitsgruppe [97] auf, in der bei geringerer Hämodilution (20 ml/kg KG) kein Einfluss des mMG nachgewiesen werden konnte. Offensichtlich gewinnt das mMG bei höherer Hämodilution an Einfluss, was sich mit der längeren Verweildauer dieser Moleküle erklären lässt.

Von den künstlichen Kolloiden hat Dextran die stärksten und Gelatine die geringsten Nebenwirkungen auf das Gerinnungssystem. Für Gelatine ist darüber hinaus keine HEMD zu beachten. Die negativen Gerinnungseffekte von HES scheinen mit der Plasma-HWZ zu korrelieren, so dass hier derzeit die HES 130-Präparationen - mit entsprechend kurzer Verweildauer und damit auch begrenzter HWZ - die relativ günstigsten sind.

Zur Bewertung der verschiedenen Studien bei mehr-tägiger Hämodilution sei angefügt, dass diese Untersuchungen nicht ohne weiteres auf Patienten mit hypovolämischem oder septischem Schock und massivem Volumenersatz übertragbar sind, deren Gerinnungssystem ohnehin stark alteriert ist – daher bleiben diese Arbeiten (z. B. [142]) außer Betracht.

Effekte der künstlichen Kolloide auf das Immunsystem

Speicherung im RES

Trotz der vorwiegend renalen Elimination der künstlichen Kolloide ist die Harnausscheidung bei allen Substanzen unvollständig. Das Erfassungsdefizit im Urin beträgt bei Gelatine 25 - 30 %, bei Dextran um 50 % und bei HES 35 - 60 % [45,46]. Förster [45] erklärt dies damit, dass alle künstlichen Kolloide zunächst vorübergehend in das RES gelangen und dort zu erheblichen Teilen durch lysosomale Enzyme abgebaut werden. Diese Speicherung ist für Gelatine wegen der geringen Unterschiede zu anderen Eiweißen analytisch kaum fassbar und darüber hinaus wegen der guten Abbaubarkeit nur von kurzer Dauer. Dextran und HES sind dagegen nicht nur kurzfristig im RES nachweisbar [50].

Im Mittelpunkt des Interesses steht die langfristige Speicherung von HES-Molekülen im RES, die von der vorübergehenden Aufnahme mit raschem ►

► enzymatischem Abbau zu unterscheiden ist. Sowohl HES 450/0,7 [68] als auch HES 200/0,5 [134] werden beim Menschen nicht nur in das RES aufgenommen, sondern sind in Biopsien von Leber, Milz, Darm, Muskel oder Haut dosisabhängig noch nach Jahren nachweisbar [134].

In engem Zusammenhang mit der Speicherung von HES im RES stehen die Berichte über starken und langanhaltenden Juckreiz nach der Infusion von HES-Lösungen, was zu mehreren Mitteilungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geführt hat [8]. Sharland et al. [133] haben bei 100 Intensivpatienten, die 10 % HES 200/0,5 erhalten hatten, eine Nachbefragung durchgeführt. Von 73 antwortenden Patienten berichteten 34 % über Juckreiz, davon 44 % über schweren, bis zu einem Jahr persistierenden und gegenüber der üblichen Therapie resistenten Juckreiz - allerdings hatten drei Patienten mit Juckreiz kein HES erhalten, und auch Patienten mit HES-Infusion waren beschwerdefrei geblieben. Obwohl damit auch andere Faktoren diskutiert werden müssen, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HES-Dosis und dem Auftreten von Juckreiz. Auch Sirtl et al. [134] berichteten, dass eine ausgeprägte Speicherung mit Juckreiz einhergeht. Andere Autoren [105] fanden bei kardiochirurgischen Patienten nach Zufuhr von HES 200/0,62 eine Inzidenz von 22 %, während in der Kontrollgruppe kein Juckreiz auftrat. Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung [71], die zur Hämodilution 10 % HES 200/0,5 erhalten hatten, berichteten 54 % über Juckreiz, der im Median 15 Wochen anhielt und bei einer Infusion > 5.000 ml häufiger war als bei geringeren Volumina.

Eine besonders aussagekräftige Studie haben Reiman et al. [120] durchgeführt. Die Autoren haben Hautbiopsien von 120 Patienten untersucht, von denen 93 Patienten verschiedene HES-Präparationen (27 x HES 70/0,5, 59 x HES 200/0,5, 3 x HES 450/0,7, 4 x unbekannte Präparation), 22 Patienten DEX 40 und 5 Patienten kein Kolloid erhalten hatten. Die Infusionen erfolgten 86 x aus rheologischer Indikation und 7 x bei Hypovolämie. 51 % der HES-Patienten gaben sehr starken Juckreiz an; er trat bei 49 % generalisiert und bei 51 % zunächst lokal und danach generalisiert auf. Der Juckreiz trat meist attackenweise (anfänglich etwa 15 x pro Tag) auf und dauerte 3 - 30 min. Die minimale Schwellendosis für Juckreiz betrug 150 g HES, der Mittelwert 236 g HES. In den Hautbiopsien aller 93 HES-Patienten zeigte sich eine charakteristische Vakuolisierung der perivaskulären Histozyten der Haut, die teilweise das gesamte Zytoplasma ausfüllte und bei den Dextran-Patienten und der Kontrollgruppe ausblieb. Die Vakuolisierung war schon vier Tage nach einmaliger

Zufuhr von 30 g HES nachweisbar und nahm mit höherer Dosis zu. Größe und Ausmaß der Speichervakuolen korrelierten positiv mit der Infusionsmenge. HES war noch nach über vier Jahren in den Speichervakuolen nachzuweisen.

Es stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung der Speicherungsphänomene. Massive oder längerfristige Speicherungseffekte mit der von Reiman et al. [120] beschriebenen nahezu vollständigen Vakuolisierung von Makrophagen sind unerwünscht, weil die Aufnahmefähigkeit und damit die Klärfunktion des RES im Sinne der Sanarelli-Shwartzman-Reaktion limitiert sind. Eine entsprechende Blockade des RES mit herabgesetzter Immunkompetenz wird insbesondere bei schwerstkranken Patienten im Schock oder bei Sepsis relevant, die einer Fülle von zirkulierenden Mediatorsubstanzen und Medikamenten-Interaktionen ausgesetzt sind. In-vitro-Studien und Untersuchungen an Probanden und im Tiermodell haben daher nur orientierenden Charakter.

Schildt et al. [130] fanden bei Mäusen mit Verbrennungstrauma nach Infusion von HES, Dextran und Gelatine über mehrere Stunden eine erhöhte Endotoxin-Empfindlichkeit, die als Sanarelli-Shwartzman-Reaktion gewertet werden kann. Lenz et al. [93] beobachteten bei Probanden 2 h nach Infusion von jeweils 10 ml/kg KG 6 % HES 450/0,7 oder 5,5 % OP-GEL anhand der intravasalen Lipid-Clearance eine deutlich gesteigerte Phagozytose-Aktivität in der HES-Gruppe, die in der Gelatine-Gruppe geringer ausfiel - hier ist eine unspezifische initiale Phagozytose-Stimulation mit Übergang in eine Sättigungsphase zu diskutieren. Dafür sprechen auch Befunde von Deschner et al. [35], die in vitro bei höheren, klinisch erreichbaren Konzentrationen von HES und Dextran eine deutliche Reduktion der monozytären Phagozytose-Aktivität fanden, die bei Zusatz von Gelatine weitgehend ausblieb. In einer Studie von Jaeger et al. [66] hat die untersuchte 3 % SC-GEL im Vergleich mit verschiedenen HES-Lösungen die Phagozytose-Aktivität von Neutrophilen und Monozyten (bei Aufnahme Fluoreszin-Isothiozyanat-markierter, opsonierter Bakterien) in vitro zwar vermindert, dies aber nur in einem Bereich von 6 - 11 % und mit starken Streuungen.

Alle künstlichen Kolloide werden zumindest initial in das RES aufgenommen. Die damit verbundene Aktivierung von Phagozyten kann derzeit klinisch nicht bewertet werden. Im Unterschied zu Gelatine wird HES auch langfristig im RES gespeichert, was mit einer erheblichen Inzidenz von Juckreiz einhergeht und Fragen bezüglich der Auswirkungen auf die Immunkompetenz des Organismus aufwirft.

► Fibronektin

Fibronektin ist ein Glykoprotein und fördert als unspezifisches Oponin die Bindung von Antigenen an Phagozyten. Weiter verstärkt Fibronektin die Zelladhäsion – hier insbesondere von Thrombozyten und Fibroblasten – und damit Gerinnung und Wundheilung.

Bereits 1981 [6] wurde berichtet, dass Fibronektin *in vitro* an Gelatine-Lösungen bindet. Bei Probanden beobachteten Brodin et al. [20] nach Infusion von 500 ml 3,5 % HV-GEL 35 einen Abfall der Fibronektin-Konzentration im Plasma, der jedoch nur am 2. und 3. Tag nach der Infusion signifikant und insgesamt gering war. Unmittelbar nach der Gelatine-Infusion stieg das Fibronektin dagegen leicht an, während zu diesem Zeitpunkt in der Kontrollgruppe mit 6 % DEX 70 eine signifikante Verminderung eintrat. Nach Damas et al. [31] ist die Bindung von Fibronektin an SC-GEL geringer als die an HV-GEL. Bei der Ratte verstärkt eine mittels Gelatine-Infusion durchgeführte Depletion des Plasma-Fibronektins die Effekte einer intraperitonealen Endotoxin-Applikation [161]. Während Lackner et al. [83] nach einmaliger präoperativer Hämodilution mit 6 % HES 200/0,5 keinen wesentlichen Einfluss auf verschiedene Plasma-Oponine einschließlich Fibronektin fanden, stellten Treib et al. [143] bei neurologischen Patienten nach mehrtägiger Hämodilution mit HES 200/0,62 einen deutlichen Abfall des Fibronektin-Spiegels fest und werteten dies als Hinweis auf eine Depression des RES. Innerhofer et al. [65] fanden bei Patienten mit Kniegelenkersatz bei Einsatz von Ringer-Laktat sowie 6 % HES 200/0,5 und 4 % SC-GEL in der Ringer-Laktat- und HES-Gruppe signifikant häufiger einen Abfall von Fibronektin unter den Normalbereich sowie in der HES-Gruppe einen stärkeren Abfall der Fibronektin-Konzentration – dies jeweils im Vergleich mit der Gelatine-Gruppe.

Die Effekte der künstlichen Kolloide auf Fibronektin sind substanzspezifisch verschieden und nicht auf ein Kolloid beschränkt. Die klinische Bedeutung für Oponierung und Wundheilung ist unklar, während spezifische Effekte auf die Gerinnung angesichts der sonstigen Gerinnungsinteraktionen nicht relevant erscheinen.

Sonstige Befunde

Über die dargestellten Effekte auf Fibronektin hinaus liegen weitere Einzelbefunde zu Interaktionen von künstlichen Kolloiden mit immunrelevanten Mediatorsubstanzen vor. Nach ersten Untersuchungen zum Einfluss von HES auf einzelne Parameter der endothelialen Aktivierung *in vitro* [29] oder am

Patienten [15] kamen Studien hinzu, die derzeit kaum einzuordnen sind. So reduzierte 6 % HES 200/0,5 im Vergleich mit 0,9 % NaCl im Sepsismodell der Ratte die intestinalen Konzentrationen von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-6 und anderen proinflammatorischen Mediatoren [96]. Bei Patienten mit großen Abdominaleingriffen wurde im Vergleich von 5 % HA mit 6 % HES 130/0,4 höhere Konzentrationen von IL-6 und bestimmten löslichen Adhäsionsmolekülen in der HA-Gruppe festgestellt [17]. Weiter senkte HES 130/0,4 im Vergleich mit Ringer-Laktat und 3,5 % OP-GEL den Plasmaspiegel der Matrixmetalloproteinase MMP-9 bei abdominalchirurgischen Patienten. Allerdings ist die klinische Bedeutung dieses Befundes auch nach Ansicht der Autoren offen [151]; dies auch angesichts der unklaren klinischen Bedeutung von MMP-9 allgemein sowie hinsichtlich spezieller Interaktionen (MMP-9 wird auch als Gelatinase B bezeichnet).

Eine Reihe von Studien hat sich mit einer hypothetischen kapillarversiegelnden Wirkung (sealing) von HES bei Sepsis und Kapillarleck befasst. Die Aussagekraft der Befunde bei einem Hitzetrauma des Dünndarms der Ratte [168] bzw. bei Ischämie- und Reperusionsversuchen an Extremitäten der Ratte [170], dem Myokard des Hundes [111,169] und am isolierten Rattenmuskel [110] ist begrenzt, weil in den genannten Publikationen vorwiegend relative Änderungen angegeben sind und gemessene Werte in absoluten Zahlen weitgehend fehlen. Darüber hinaus fallen sehr unterschiedliche Gruppengrößen auf [111,169]. Eine ähnliche Untersuchung bei kotiger Peritonitis des Schweins [155] ist wegen der Gruppengrößen (2 x 3 Tiere) kaum aussagekräftig und enthält, wie ein weiterer Beitrag dieser Arbeitsgruppe [154], wiederum Relativangaben. Ein bei Mutterschafen nach Endotoxin-Zufuhr sowie Infusion von Plasma und verschiedenen HES-Präparationen beobachteter verminderter pulmonaler Lymphfluss in einer HES-Gruppe [141] kann auch durch unterschiedliche KOD-Effekte *in vivo* erklärt werden. In einem weiteren Untersuchungsansatz zur protektiven Wirkung verschiedener HES-Präparationen auf die Funktion der Blut-Hirn-Schranke der Ratte nach Applikation einer hyperosmolaren Lösung war der Effekt nur am Großhirn nachweisbar und blieb an Cerebellum und Pons aus [23]. Insgesamt erscheint die Vorstellung, durch Infusion künstlicher Kolloide eine Versiegelung geschädigter Kapillaren zu bewirken, außerordentlich mechanistisch. Diese Möglichkeit würde u. a. eine weitgehende Uniformität der Lecks erfordern, die es aber in Abhängigkeit von Toxinen, Mediatoren, Perfusion und Organstruktur nicht gibt. Weiter ist zu fragen, wieviele HES-Moleküle zur Abdichtung der gesamten Endstrom- ►

► bahn während eines protrahierten und dynamischen SIRS (systemic inflammatory response syndrome) erforderlich wären. Insgesamt ist es naheliegend, auf die intravasale Persistenz der infundierten Moleküle und die damit verbundene Erhöhung des KOD zu setzen, die auch ohne die hypothetische Abdichtung von Kapillarlecks zur Vermeidung bzw. Verminderung des interstitiellen Ödems führt (siehe „Vergleichende Untersuchungen zum Volumeneffekt der Kolloide“).

Derzeit liegen keine praxisrelevanten Erkenntnisse zur Interaktion von künstlichen Kolloiden mit immunologisch relevanten Faktoren vor.

Unverträglichkeitsreaktionen

Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Volumenersatzmittel werden als Unverträglichkeitsreaktionen (UVR) zusammengefasst und in die Schweregrade 0 - 4 unterteilt [144].

- Als Ursache der UVR auf Gelatine-Präparate gilt die Freisetzung von Histamin [95].
- Von Dextran ausgelöste UVR [89] beruhen in der Regel auf der Reaktion des Kolloids mit präformierten zirkulierenden Antikörpern. Es liegt eine Kreuzreaktion mit antigenen Strukturen von Bakterienkapseln und Nahrungsbestandteilen vor, so dass auch bei der Erstinfusion eine schwere UVR auftreten kann. Durch die obligatorische Vorinjektion von monovalentem Hapten-Dextran werden vorhandene Antikörper blockiert und so die Bildung großer Antigen-Antikörper-Komplexe mit nachfolgender Mediatoren-Freisetzung usw. weitgehend, jedoch nicht mit letzter Sicherheit, verhindert.
- Durch HES ausgelöste UVR können durch Antikörper [37,78] oder auch durch Histamin-Freisetzung [55] ausgelöst werden. Die Inzidenz der Antikörperbildung wurde mit etwa 1 ‰ angegeben [37].
- Bei Verwendung von HA wurden neben Sofort- auch Spätreaktionen beobachtet und auf die in den HA-Lösungen enthaltenen Aggregate und Stabilisatoren zurückgeführt [124].

In den Jahren 1977 [123] und 1994 [90] publizierte große Vergleichsuntersuchungen sind heute insbesondere wegen neuer und veränderter Präparate – aber auch wegen methodischer Restriktionen [4] – kaum noch verwertbar. Bei einer Inzidenz aller UVR von 0,3 ‰ [123] bzw. 2,2 ‰ [90] konnten in beiden Untersuchungen letztlich keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Präparaten gesichert werden. Über diese Befunde hinaus wurde in einem Kollektiv von 1.004 Patienten in zwei Fällen nach

HES 200/0,5 eine leichte UVR Grad 1 mitgeteilt [37] sowie sporadisch über stärkere Reaktionen des Grades 2 nach 6 ‰ HES 200/0,5 [148] oder des Grades 3 nach 6 ‰ HES 670/0,75 [55] berichtet.

Die Inzidenz von UVR ist bei allen Kolloiden außerordentlich gering. Signifikante Unterschiede zwischen den Kolloiden sind nicht gesichert.

Vergleichende Untersuchungen zum Volumeneffekt der Kolloide

Daten zum Volumeneffekt der künstlichen Kolloide wurden in einigen Studien vergleichend überprüft oder können aus diesen entnommen werden.

- Beyer et al. [12] benötigten bei Patienten mit großen Hüfteingriffen intraoperativ und bis 24 h postoperativ mittlere Infusionsvolumina von 2.400 ml 3 ‰ SC-GEL 35 bzw. 2.500 ml 6 ‰ HES 200/0,5; der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die hämodynamischen Effekte einschließlich ZVD und der KOD waren ebenfalls vergleichbar.
- Kumle et al. [82] berichteten über Patienten mit großen Abdominaleingriffen, die zur Erreichung bestimmter hämodynamischer Zielparameter (arterieller Mitteldruck > 65 mm Hg; ZVD 10 - 14 mm Hg) 6 ‰ HES 70/0,5, 6 ‰ HES 200/0,5 sowie SC-GEL 35 erhielten. Die Infusionsvolumina der Kolloide waren weitgehend vergleichbar; es wurde kein signifikanter Unterschied mitgeteilt.
- Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Haisch et al. [54], die bei Patienten mit großen abdominalchirurgischen Eingriffen den Volumenersatz mit 6 ‰ HES 130/0,4 und 4 ‰ SC-GEL 30 bei einem Zielwert des ZVD von 10 - 14 mm Hg verglichen. Es wurden mittlere Volumina von 2.830 ml Gelatine- bzw. 2.430 ml HES-Lösung infundiert und kein signifikanter Unterschied mitgeteilt.
- Auch Innerhofer et al. [65] benötigten bei Patienten mit Kniegelenkersatz bei Zufuhr von 6 ‰ HES 200/0,5 und 4 ‰ SC-GEL 30 insgesamt vergleichbare Infusionsmengen.
- Diese Befunde wurden durch eine weitere Arbeitsgruppe bestätigt, die bei kardiochirurgischen Patienten einen vergleichbaren Volumeneffekt von 3,5 ‰ HS-GEL und 6 ‰ HES 200/0,5 [145] bzw. von 6 ‰ HES 130/0,4 und 4 ‰ SC-GEL 30 [146] fanden.

Über diese vorwiegend intraoperativ gewonnenen Ergebnisse hinaus liegen einige Studien zum Volumeneffekt der Kolloide bei Sepsis vor.

- Ernest et al. [42] benötigten bei septischen Patienten zur Erzielung eines PAOP (pulmonary arterial occlusion pressure) von 15 mm Hg dop- ►

- ▶ pelt soviel 0,9 % NaCl wie 5 % HA. 0,9 % NaCl erhöhte den EZR um das infundierte Volumen, wobei etwa 21 % im IVR blieben und der größere Teil in das Interstitium gelangte. 5 % HA verteilte sich dagegen gleichmäßig auf IVR und Interstitium – was das Kapillarleck belegt – und erhöhte den EZR um das Doppelte des zugeführten Volumens. Dieser auffällige Befund wurde von den Autoren als Abstrom aus dem IZR gedeutet. Insgesamt war der intravasale Volumeneffekt von 5 % HA trotz des offenkundigen Kapillarlecks größer als der des Kristalloids.
- Marx et al. [103] fanden im Sepsismodell des Schweins im Vergleich von 4 % SC-GEL, 8 % SC-GEL, 6 % HES 200/0,5 und Ringer-Laktat in der Kristalloid-Gruppe einen starken Rückgang des Plasmavolumens um 46 %, während das Plasmavolumen in der HES-Gruppe erhalten blieb und in den Gruppen mit 4 % SC-GEL und 8 % SC-GEL um 4 % bzw. 23 % zunahm. Der KOD stieg in den Kolloid-Gruppen – im Unterschied zum Rückgang in der Kristalloid-Gruppe – an. Die Verschwinderate für HA aus dem IVR nahm in allen Gruppen deutlich zu, was das Kapillarleck beweist. Trotz des Kapillarlecks konnte in diesem Modell der KOD und das intravasale Volumen durch die zugeführten Kolloide erhalten bzw. gesteigert werden, was den zumindest teilweisen Verbleib der künstlichen Kolloide im IVR belegt.
- Wiederum im Sepsismodell des Schweins [104] wurde im Vergleich von 6 % HES 200/0,5 und 6 % HES 130/0,42 der Albuminverlust aus dem IVR durch 6 % HES 130/0,42 stärker vermindert als durch 6 % HES 200/0,5. Beide Kolloide stabilisierten das Plasmavolumen und den KOD, was wiederum für ihren zumindest teilweisen intravasalen Verbleib spricht.
- Feng et al. [44] fanden im Sepsismodell der Ratte beim Vergleich von HES 130/0,4 (ohne Angabe der Konzentration), 4 % SC-GEL (ohne Angabe des mMG) und 0,9 % NaCl eine dosisabhängige Verminderung des pulmonalen Kapillarlecks durch beide Kolloide und in der HES-Gruppe eine zusätzliche Verminderung bestimmter proinflammatorischer Mediatoren.

Die Volumeneffekte von HES- und Gelatine-Lösungen sind im klinischen Einsatz insgesamt vergleichbar. Der Volumeneffekt von künstlichen und natürlichen Kolloiden ist auch bei manifestem Kapillarleck dem von Kristalloiden überlegen und ein günstiger Effekt auf die interstitielle Überwässerung wahrscheinlich.

Klinische Empfehlungen

Gefäßzugänge und Kontrolle der Volumentherapie

- Leistungsfähige Gefäßzugänge sind Voraussetzung einer suffizienten Volumenzufuhr. Zur präklinischen Versorgung von Patienten im manifesten hypovolämischen Schock sind mindestens zwei großlumige Venenzugänge erforderlich. Es werden weitlumige Venen an den oberen Extremitäten, die V. jugularis externa oder ggf. auch die V. femoralis punktiert, die eine ausreichende Flussrate gewährleisten.
- Zu den vorrangigen Maßnahmen bei der klinischen Erstversorgung [5] gehört die Anlage eines Mehrlumen-ZVK (zentraler Venenkatheter) mit hoher Flussrate, der eine adäquate Volumenzufuhr und darüber hinaus die Bestimmung des ZVD und der zentralvenösen sO_2 erlaubt.
- Eine invasive arterielle Druckmessung zur Schlagzu-Schlag-Überwachung des Kreislaufs und (ggf. wiederholten) arteriellen Blutgasanalyse wird innerklinisch so früh wie möglich angelegt, ohne dass die Arterienpunktion die Versorgung des Patienten wesentlich verzögern darf. Ein Schockzustand wird durch die arterielle Messung nicht gebessert und muss kausal angegangen werden. Atmungsabhängige Schwankungen der arteriellen Druckkurven-Amplitude weisen auf einen Volumenmangel hin (Volumenmangelkurve; Abb. 3).
- Auch bei hohem Handlungsdruck ist auf die Einhaltung der hygienischen Grundregeln zu achten. Dies gilt für periphervenöse Zugänge (korrekte Hautdesinfektion, Abklebung und Fixierung, blutfreie Verschraubung der Verbindungen) und ▶



Abb. 3: Atmungsabhängig undulierende arterielle Druckkurve bei Volumenmangel (Volumenmangelkurve). Zur vollständigen Interpretation der gezeigten Konstellation, hier insbesondere des angezeigten ZVD von 14 mm Hg, wäre u. a. auch der eingestellte positive endexpiratorische Druck (PEEP) zu beachten – dieser geht jedoch nicht linear-additiv in den ZVD ein.

- ▶ insbesondere für invasivere Maßnahmen wie die Anlage eines ZVK in Seldinger-Technik. Schockpatienten sind potentiell immungeschwächt und dürfen keiner vermeidbaren Antigenlast ausgesetzt werden.

Neben der klinischen Beobachtung des Patienten (einschließlich einfacher Tests wie Verbringen in die Schocklage), dem Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz sowie wiederholten Hb-Bestimmungen dient zunächst der ZVD zur Abschätzung des intravasalen Volumenstatus sowie der rechtsventrikulären Vorlast und Compliance. Der klinische Zielwert des ZVD beträgt 5 - 10 mm Hg. Ein Unterschreiten des Zielwerts (ZVD < 5 mm Hg) belegt regelmäßig einen Volumenmangel, während das Erreichen des Zielwerts (ZVD > 10 mm Hg) keine Gewähr für eine ausreichende Vorlast bietet und zur Optimierung des HZV - etwa bei chronischer Rechtsherzbelastung - höhere Werte erforderlich sein können. Bei beatmeten Patienten ist auch der PEEP (positive endexpiratory pressure; positiver endexpiratorischer Druck) zu beachten - dieser geht jedoch nicht linear-additiv in den ZVD ein.

Eine erweiterte Kreislaufüberwachung mittels Pulsokturanalyse, Echokardiographie oder auch Pulmonalarterienkatheter ist im Rahmen der Volumenersatztherapie nur in Ausnahmesituationen erforderlich, wenn durch adäquate Volumenzufuhr keine Stabilisierung erreicht werden kann.

Akute Hämodilution und kritische Interventionsgrenzen

Die Transportkapazität des Kreislaufs für Sauerstoff hängt hauptsächlich von der aktuellen Hb-Konzentration und dem daran chemisch gebundenen Sauerstoff, dem physikalisch gelösten Sauerstoff und dem HZV ab. Darüber hinaus sind Größe und Geschwindigkeit des Blutverlustes sowie die Kompensationsfähigkeit von Kreislauf und Atmung limitierend.

Bei strikter Normovolämie kann das Sauerstoff-Angebot an die Gewebe in einem bestimmten Bereich auch ohne Zufuhr von Sauerstoff-Trägern gesichert werden; eine allgemeine Erhöhung des Sauerstoff-Angebots durch Hämodilution ist jedoch nicht möglich [164].

Der entscheidende Ansatz in der Therapie des hypovolämischen Schocks ist daher zunächst die Sicherung der Normovolämie durch rasche Zufuhr von Volumenersatzmitteln im Sinne der kontrollierten Hämodilution, um eine adäquate Steigerung des HZV und damit ein ausreichendes Sauerstoff-Angebot an die Gewebe zu ermöglichen.

Eine im Ausnahmefall indizierte permissive Hypotonie bei unstillbarer Blutung [1,5] wird hier nicht näher erörtert.

Rechnerisch kann ein Hb-Wert von 1,5 g/dl bei intaktem Myokard, physiologischer Koronarreserve, Normovolämie und Hyperoxie (inspiratorische Sauerstoff-Fraktion 1,0) noch kompensiert werden [165]. Limitierend ist die Sauerstoff-Versorgung des Myokards und nicht die des ZNS, da das koronare Gefäßbett die größte arteriovenöse Sauerstoff-Differenz ($avDO_2$) aufweist. Bei extremer Hämodilution wird neben dem verbleibenden Sauerstoff-Angebot auch die Dilutionsazidose und drohende Laktazidose bedeutsam - eine Azidose senkt die SVR und damit den arteriellen Druck und beeinträchtigt die Katecholamin-Wirkung [165].

Im Einzelfall ist die Kompensationsfähigkeit des Organismus auch bei Normovolämie von vielen zusätzlichen Faktoren abhängig, so dass die Definition kritischer Interventionsgrenzen für die Zufuhr von Blutkomponenten schwierig ist. Die Zufuhr von Blutkomponenten soll jedoch restriktiv erfolgen [122], wobei neben der Beachtung bestimmter Laborparameter strikte Normovolämie vorausgesetzt wird und Vorerkrankungen wie eingeschränkte kardiopulmonale Reserve, stenosierende Gefäßprozesse oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung zu beachten sind. Insgesamt werden für Patienten im hypovolämischen Schock folgende Interventionsgrenzen und Maßnahmen empfohlen [1,114]:

- Bei einem Hb-Wert < 7 g/dl ist die unverzügliche Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) - zur Zufuhr von Sauerstoff-Trägern - erforderlich, während bei einem Hb-Wert > 10 g/dl die Transfusion nur in Ausnahmefällen indiziert ist. Stets sind engmaschige Kontrollen erforderlich und die klinische Gesamtsituation mit ihrer Blutungsdynamik (unversorgte Blutungsquelle, erwartbare Blutverluste) vorausschauend zu beachten.
- Die Transfusion von Gefrierplasma (GFP) - zur Substitution der plasmatischen Gerinnungsfaktoren - ist bei einer Restaktivität dieser Faktoren von 30 - 40 % erforderlich. Als Anhalt können eine Verlängerung der PTT auf das 1,5fache des Normalwerts und ein Abfall des Quick-Werts (bzw. Anstieg der INR; International Normalized Ratio), der Antithrombin (AT) III-Aktivität und der Fibrinogen-Konzentration sowie der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % dienen. Da dieser Grenzbereich - insbesondere bei Massivtransfusion, vorbestehender Antikoagulation sowie anderweitiger manifester Blutungsneigung - schwer zu erfassen ist, wird klinisch ▶

- ▶ unter den genannten Umständen häufig nach 4 EK eine Einheit GFP transfundiert und die Relation bei anhaltender Blutung bis auf 1 : 1 gesteigert. Lyophilisiertes Humanplasma ermöglicht eine rasche Initialtherapie, weil es nicht aufgetaut werden muss.
- Die Indikation zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) – zur Substitution der zellulären Gerinnungskomponente – hängt von der Ursache des Thrombozytenmangels bzw. der Thrombozytenfunktionsstörung ab. Bei manifester Blutung oder Gerinnungsstörung ist bei einer Thrombozytenzahl < 50.000/μl die Transfusion von TK zwingend indiziert, während Konzentrationen > 100.000/μl regelmäßig keine Substitution erfordern. Eine Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern, die klinische Gesamtsituation und logistische Aspekte können eine frühere Transfusion erfordern.
- Eine Verdünnungs-koagulopathie ist keine Indikation zur isolierten Zufuhr von AT III, da die pro- und antikoagulatorischen Faktoren durch Zufuhr von GFP ausgewogen ersetzt werden können. Ausnahmen sind Patienten mit – sehr seltenem – angeborenem AT III-Mangel sowie eine gegenüber dem Quick-Wert deutlich verminderte AT III-Aktivität.
- Rekombinanter F VIIa dient in Ausnahmesituationen mit vital bedrohlicher diffuser Blutung sowie unter bestimmten Voraussetzungen – ausreichendes plasmatisches Gerinnungspotential, ausreichende Thrombozytenzahl, Ausgleich einer Azidose, bestmögliche Sicherung der Normothermie, normale Konzentration des ionisierten Kalziums im Plasma – als Ultima Ratio. Die Wirkung erfolgt im Komplex mit dem Tissue factor (F III, Gewebsthromboplastin) und damit bevorzugt am Ort der Gewebeläsion. Wichtigste Nebenwirkung ist die Induktion von koronaren und zerebralen Thrombosen.
- Zum Erhalt der Gerinnungsfunktion ist vorrangig auf Normothermie und Azidose-Ausgleich zu achten – diese Parameter werden in ihren negativen Auswirkungen auf die Gerinnung häufig unterschätzt.

Das Idealkonzept

Die genannten Interventionsgrenzen können zu einem didaktischen Idealkonzept mit Zuordnung der einzusetzenden Substanzen zusammengefügt werden:

- Volumenverluste bis etwa 30 % erfordern ausschließlich die Aufrechterhaltung der Normovolämie durch Zufuhr von künstlichen Kolloiden sowie Kristalloiden.
- Akute Volumenverluste ab etwa 40 % (entsprechend etwa 9 g/dl Hb) erfordern zusätzlich die Substitution der Sauerstoff-Träger durch Zufuhr von EK.
- Akute Volumenverluste über 60 - 70 % erfordern darüber hinaus die Substitution der plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch GFP oder lyophilisiertes Humanplasma.
- Akute Volumenverluste über 80 % erfordern letztlich auch die Substitution der zellulären Gerinnungskomponente durch Zufuhr von TK.

Differenzialindikationen der Flüssigkeits- und Volumenersatzmittel

Allgemeine Empfehlungen

Insbesondere bei Zufuhr höherer Volumina – etwa bei septischen Patienten und Schwerbrandverletzten – sollen nur balancierte Lösungen mit Zusatz von Azetat und ggf. zusätzlich von Malat verwendet werden, die sowohl eine Chlorid-Überladung mit negativen Auswirkungen auf Nierenfunktion und Blutdruck als auch eine Dilutionsazidose vermeiden.

Ringer-Laktat-Lösung sowie konventionelle Kristalloide und Trägerlösungen für Kolloide sollen allenfalls noch bei geringem Infusionsbedarf verwendet und insgesamt besser vermieden werden.

Allgemeines Ziel der Kreislauftherapie [1] ist ein systolischer arterieller Druck > 90 mm Hg bei einer Herzfrequenz < 100/min. Bei Patienten mit SHT ist zur Sicherung eines ausreichenden zerebralen Perfusionsdrucks ein systolischer arterieller Druck > 120 mm Hg anzustreben. Bei permissiver Hypotonie ist ein systolischer arterieller Druck von 70 - 80 mm Hg (oder ein arterieller Mitteldruck > 50 mm Hg) anzustreben.

Hämorrhagischer und traumatisch-hämorrhagischer Schock

Bei Patienten im hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schock steht die unverzügliche Wiederherstellung eines ausreichenden intravasalen Volumens im Vordergrund, sofern nicht bei unstillbarer Blutung die permissive Hypotonie indiziert ist [1,5].

- Der Volumenersatz erfolgt vorrangig mit künstlichen Kolloiden, weil diese im Vergleich zu Kristalloiden über eine längere intravasale Verweildauer mit höherer Volumenwirkung verfügen. Besonders geeignet sind 10 % HES 130/0,42 in balancierter Lösung oder auch 6 % HES ▶

- ▶ 130/0,4, weil ihre MVW die schnelle Auffüllung des Kreislaufs ermöglicht und negative Gerinnungseffekte wegen der hohen HEMD (3 g/kg KG/d) klinisch kaum relevant werden. Bei Erreichen der HEMD von HES 130 ist bei Patienten mit akutem Volumenmangel regelmäßig der Einsatz von GFP oder lyophilisiertem Humanplasma indiziert. Darüber hinaus kann ein nach Erreichen der HEMD von HES 130 anhaltendes Volumendefizit durch Zufuhr von Gelatine-Lösungen ersetzt werden, sofern nicht die Indikation zur Transfusion von EK gegeben ist. Ältere HES-Präparationen sollen wegen der höheren Gerinnungseffekte möglichst vermieden werden. Negative renale Effekte von HES treten in der initialen Behandlungsphase des hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schocks in den Hintergrund; hier ist zunächst die schnellstmögliche Wiederherstellung des renalen Perfusionsdrucks (bei anderweitig meist noch nicht bedrohter Nierenfunktion) erforderlich.
- Bei schwerster Hypotonie ist die initiale Zufuhr hyperosmolarer bzw. hyperosmolar-hyperonkotischer NaCl-Lösungen indiziert, an die sich unverzüglich die Infusion kolloidaler und kristalloider Lösungen anschließen muss.
- Balancierte Kristalloide werden nach initialer Auffüllung des Kreislaufs mit Kolloiden im weiteren Verlauf etwa im Verhältnis 1 : 1 zu Kolloiden eingesetzt, um das interstitielle Defizit infolge des Flüssigkeitsabstroms in den IVR auszugleichen. Ein ausschließlicher Volumenersatz mit Kristalloiden ist wegen der Gefahr der interstitiellen Überwässerung mit ihren Folgen für den pulmonalen Gasaustausch, die allgemeine Gewebeoxygenierung und den intraabdominellen Druck abzulehnen.

Hypovolämischer Schock im engeren Sinne

Bei Patienten mit hypovolämischem Schock im engeren Sinne und noch ausreichender Kreislauf-funktion – z. B. erhaltener Ansprechbarkeit – sind protrahiert entstandene Volumendefizite sukzessive und nicht schlagartig zu ersetzen [1].

- Der Flüssigkeits- und Volumenersatz erfolgt durch vorsichtige Zufuhr von balancierten Kristalloiden. Insbesondere bei alten Patienten mit eingeschränkter kardialer Reserve besteht die Gefahr der intravasalen Volumenüberladung.
- Kolloidale Lösungen kommen allenfalls zur initialen Therapie einer schwersten Hypotonie zum Einsatz. Da es sich um Patienten mit bedrohter Nierenfunktion handelt, ist eine Gelatine-Lösung zu verwenden.

- Die Verwendung hyperosmolarer bzw. hyperosmolar-hyperonkotischer NaCl-Lösungen ist wegen des vornehmlich interstitiellen Flüssigkeitsdefizits kontraindiziert.
- Wegen der häufigen koexistenten Elektrolyt-Störungen ist eine engmaschige Kontrolle dieser Parameter erforderlich.

Traumatisch-hypovolämischer Schock

Bei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen oder Verätzungen und einer verbrannten Körperoberfläche (VKOF) > 10 % besteht grundsätzlich Schockgefahr [1]. Im betroffenen Areal ist der Plasmaverlust in das Interstitium mit konsekutiver Ödembildung in den ersten 8 h nach dem Trauma am stärksten und nimmt in den folgenden 8 - 24 h ab. Ab etwa 20 % VKOF tritt auch außerhalb der nicht direkt betroffenen Areale ein generalisiertes Ödem als Folge eines SIRS mit Kapillarleck und Abfall des KOD auf. Zusätzlich weisen die Patienten eine mediatoreninduzierte Myokarddepression auf.

Die Berechnung des Volumenbedarfs mittels Parkland-Formel nach Baxter ($4 \text{ ml} \times \text{kg KG} \times \% \text{VKOF}/24 \text{ h}$) ist insbesondere für Katastrophensituationen geeignet, wobei nur zweit- und drittgradige Verbrennungen einbezogen und die Hälfte der errechneten Menge in den ersten 8 h nach dem Trauma infundiert werden soll. Das errechnete Volumen stellt eine Schätzung zur Einleitung der Schocktherapie dar, die sich in der Folge am tatsächlichen Bedarf (Urinproduktion, Hämatokrit) orientieren muss.

Infolge der sympathoadrenergen Reaktion auf den Volumenmangel und die frühzeitige Mediatoren-Freisetzung sind systolischer arterieller Druck, Herzfrequenz und ZVD keine verlässlichen Indikatoren des Volumenstatus. Die Herzfrequenz liegt trotz ausreichender Vorlast häufig über 100/min, während – insbesondere bei jungen Patienten – der systolische arterielle Druck auch bei Volumenmangel erhöht sein kann.

- Die initiale Volumensubstitution des eigentlichen Verbrennungstraumas erfolgt vornehmlich mit balancierten Kristalloiden, die als mobilisierbare Base Azetat und ggf. zusätzlich Malat enthalten. Bei bedrohlicher Hypotonie kann initial auch Gelatine-Lösung infundiert werden.
- Etwa 24 h nach dem Trauma wird eine Anhebung des KOD angestrebt, die neben der weiteren hämodynamischen Stabilisierung zur Rückresorption der lokalen und systemischen Verbrennungsödeme beitragen soll. Dazu wird vorwiegend 20 % HA benutzt, um damit gleichzeitig den Albuminverlust über die Verbrennungs-

- wunde [92,153] zu ersetzen. Dieses Vorgehen ist jedoch ebenso wie der Verzicht auf den Einsatz künstlicher Kolloide nicht validiert.

Bei Brandverletzten mit schwerwiegenden Begleitverletzungen und entsprechenden Volumenverlusten erfolgt die initiale Kreislaufstabilisierung mit künstlichen Kolloiden sowie ggf. mit hyperosmolaren bzw. hyperosmolar-hyperonkotischen NaCl-Lösungen wie bei Patienten mit traumatisch-hämorrhagischem Schock.

Septischer Schock

Wesentliche Ursachen des septischen Schocks [1] sind der Flüssigkeitsverlust in das Interstitium infolge erhöhter Gefäßpermeabilität (Kapillarleck), die periphere Vasodilatation mit verminderter SVR bei sinkender kardialer Inotropie sowie zusätzliche Volumenverluste in den dritten Raum (z. B. in die Darmschlingen bei Darmatonie). Es besteht ein ausgeprägter intravasaler Volumenmangel, der in der Akutphase einen Volumenersatz von mehreren Litern erfordern kann.

Primäres Ziel der Kreislauftherapie des septischen Schocks ist die Wiederherstellung eines ausreichenden zirkulierenden Blutvolumens, um eine suffiziente kardiale Vorlast mit adäquatem HZV zu ermöglichen. Vasokonstriktorische (Noradrenalin) und positiv-inotrope Substanzen (Dobutamin, ggf. Adrenalin) werden erst eingesetzt, wenn trotz optimierter Vorlast ein unzureichender arterieller Mitteldruck (unterer Grenzwert etwa 65 mm Hg) persistiert.

Die Art des Volumenersatzes ist umstritten. Kolloide können infolge des Kapillarlecks in das Interstitium übertreten, dort Flüssigkeit binden und so das interstitielle Ödem verstärken, während Kristalloide sich a priori gleichmäßig auf IVR und Interstitium verteilen.

- Für den Volumenersatz beim septischen Schock mit Kapillarleck wird der Einsatz balancierter Kristalloide empfohlen; die Zufuhr soll so lange erfolgen, wie sich das HZV damit steigern lässt.
- Bei vital bedrohlicher Hypotonie ist initial auch die rasche Zufuhr von Gelatine-Lösung oder auch von hyperosmolarer bzw. hyperosmolar-hyperonkotischer NaCl-Lösung indiziert. HA ist wegen der unsicheren Wirkung bei Kapillarleck [101] vor allem aus Kostengründen nicht angezeigt.

Wegen der negativen Niereneffekte ist der primäre Einsatz von HES bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zu vermeiden.

Sonstige Schockformen

- Bei Patienten mit kardialen Schock [1] gilt ein ZVD < 10 mm Hg als Anhaltswert für die Indikation zur Volumensubstitution. Bei ausgeprägtem Volumenmangel (z. B. ZVD < 5 mm Hg) wird zunächst der IVR durch titrierende Zufuhr von iso- oder leicht hyperonkotischen Kolloiden (4 % GEL 30, 6 % HES 130) aufgefüllt. Balancierte Kristalloide werden ergänzend zum Ersatz des interstitiellen Defizits eingesetzt, bei leichteren Formen auch allein zum Ausgleich eines intravasalen und interstitiellen Volumenmangels. Die Volumenzufuhr soll unter engmaschiger Kontrolle des ZVD und ggf. des HZV erfolgen.
- Bei Patienten mit anaphylaktischem Schock [1] wird die relative Hypovolämie durch forcierte Zufuhr von balancierten Kristalloiden behandelt, um das theoretische Risiko einer UVR auf Kolloide zu vermeiden. Bei unzureichender Wirkung ist der zusätzliche Einsatz von Adrenalin indiziert, dass die β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren und in höherer Dosis auch die α -Adrenozeptoren stimuliert.
- Bei Patienten mit neurogenem Schock [1] wird die relative Hypovolämie durch Zufuhr von iso- oder leicht hyperonkotischen Kolloiden (4 % GEL 30, 6 % HES 130) sowie balancierten Kristalloiden behandelt. Bei unzureichender Wirkung ist der zusätzliche Einsatz von Noradrenalin zur Stimulation der α -Adrenozeptoren indiziert.

Besonderheiten bei Kindern

Die Therapie der verschiedenen Schockformen bei Kindern erfolgt grundsätzlich mit denselben Substanzen wie bei Erwachsenen.

Es werden balancierte Kristalloide mit metabolisierbaren Anionen empfohlen, denen zur Prophylaxe einer Hypoglykämie 1 - 2 % Glukose zugesetzt wird [135]. Halb- oder Drittel-Elektrolytlösungen sowie elektrolytfreie Lösungen wie Glukose 5 % sind wegen mangelnder Volumenwirkung und der Gefahr von Hyponatriämie, Hirnödemen, Hyperglykämie und osmotischer Diurese kontraindiziert [1,135]. Gelatine- und HES-Lösungen können auch bei Früh- und Neugeborenen eingesetzt werden [135].

Zusammenfassende klinische Bewertung

- Balancierte Kristalloide kommen durch ihren verminderten Chlorid-Anteil sowie den Zusatz von Azetat bzw. Malat der physiologischen Zusammensetzung des EZR nahe. In Bezug auf die Chlorid-Intoleranz der Niere und der Vermeidung einer Dilutionsazidose sind sie konventionellen kristalloiden Lösungen überlegen. Ringer-Laktat- ▶

- ▶ Lösung weist deutliche Nachteile auf, weil sie hypoton ist, die Metabolisierung des Laktat-Anteils mit einem überproportional hohen Sauerstoff-Verbrauch einhergeht und die Laktat-Diagnostik beeinträchtigt wird.
- Unter den künstlichen Kolloiden ist HES insbesondere für den präklinischen und perioperativen Volumenersatz zu empfehlen. HES 130 ist wegen der geringeren Gerinnungseffekte den höhermolekularen HES-Präparaten überlegen; die HEMD von HES 130 wird im klinischen Einsatz kaum noch relevant. Die Unterschiede zwischen 6 % HES 130/0,4 und 6 % HES 130/0,42 sind gering. Allerdings ist derzeit nur HES 130/0,42 in einer hyperonkotischen 10 %igen Zubereitung in balancierter Trägerlösung verfügbar. Eine hyperonkotische HES-Lösung ist insbesondere in der Primärtherapie des hämorrhagischen und traumatisch-hämorrhagischen Schocks bei Patienten mit ausreichendem interstitiellem Volumen indiziert. Im Bedarfsfall kann durch Parallelinfusion eines Kristalloids eine isoonkotische Wirkung erreicht werden.
- Wesentliche Vorteile der Gelatine-Lösungen sind die weitgehende Gerinnungsneutralität und insbesondere die fehlenden renalen Nebenwirkungen. Die mehrfach belegten negativen Niereneffekte bestimmter HES-Präparationen, die bis zum Beweis des Gegenteils einen Substanzeffekt nicht ausschließen lassen, legen den Verzicht auf den Einsatz von HES bei Patienten mit Oligo- oder Anurie sowie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nahe. Damit sind wesentliche Restriktionen für die Verwendung von HES bei Intensivpatienten verbunden, so dass hier der Einsatz von Gelatine-Lösungen in den Vordergrund tritt. Darüber hinaus liegen ausreichende Hinweise auf eine insgesamt gute und den HES-Präparaten gleich- oder nahekommende Volumenerwirkung der Gelatine-Lösungen vor. Allerdings ist bislang kein hyperonkotisches Gelatine-Präparat verfügbar.
- Dextran-Präparate sind wegen ihrer vergleichsweise hohen negativen Gerinnungs- und Niereneffekte sowie den durch die Hapten-Prophylaxe erschwerten praktischen Einsatz zumindest in Deutschland ungebräuchlich geworden.
- 5 % HA ist aus Kostengründen nicht zum Volumenersatz indiziert und kann praktisch vollständig durch künstliche Kolloide ersetzt werden [43]. Der Einsatz von 20 % HA zur Erhöhung des KOD ist bei pathologischen Verlusten – insbesondere bei Schwerbrandverletzten sowie bei Patienten mit beherrschbarer Synthesestörung etwa vor einer Lebertransplantation – zu erwägen, ohne

dass dafür eine klare Evidenz besteht und insbesondere die Überlegenheit über hyperonkotische Lösungen künstlicher Kolloide gesichert wäre. Verteilungsstörungen stellen wegen des schon physiologisch stark ausgeprägten Wechsels zwischen IVR und Interstitium keine Indikation zum Einsatz von HA dar.

Literatur

1. Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Ebener C, Emmel M, Geiger S, et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2005.
2. Adams HA, Hempelmann G. Therapie mit Volumenersatzmitteln. *Anästh Intensivmed* 1991;32:277-283.
3. Adams HA, Michels R, Hempelmann G. Die Indikation zum Einsatz von Humanalbumin in Anästhesie und Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993;28:66-74.
4. Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G. Volumenersatzmittel – Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:2-17.
5. Adams HA, Trentz O - unter Mitarbeit der IAG Schock der DIVI. Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten. *Anästh Intensivmed* 2007;48:73-94.
6. Adelmann-Grill BC. Independence of reciprocal attachment sites on denatured collagen and fibronectin from antigenic sites, and binding of gelatine-based plasma substitutes to plasma fibronectin. *Collagen Rel Res* 1981;1:367-375.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneimittel-Schnellinformationen: 1. Akutes Nierenversagen nach Infusion von Hydroxyethylstärke im Rahmen einer Hämodilutionstherapie. *Dtsch Ärztebl* 1992;89:B2745.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „JAW-News“ - International: Hydroxyethylstärke (HES) - Juckreiz. *Dtsch Ärztebl* 2000;97:B2447.
9. Bambauer R, Stolz D, El-Saadi R, Stelzer K, Jutzler GA. Verhalten von Oxypolygelatine (Gelifundol®) bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. *Infusionsther* 1984;11:157-160.
10. Behne M, Thomas H, Bremerich DH, Lischke V, Asskali F, Förster H. The pharmacokinetics of acetyl starch as a plasma volume expander in patients undergoing elective surgery. *Anesth Analg* 1998;86:856-860.
11. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Hypertonic saline (7,2 %) in 6 % hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:2912-2917.
12. Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O, Zielmann S, Mielck F, Kazmaier S, et al. Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1997;78:44-50.
13. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Lang J, Kumle B, Werling C. Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: Comparison of a new starch preparation with gelatine. *Intensive Care Med* 2003;29:763-769.
14. Boldt J, Kling D, Bormann B v, Hempelmann G. Präoperative normovolämische Hämodilution in der Herzchirurgie. Pulmonale Veränderungen bei Anwendung neuerer Techniken. *Anaesthesist* 1989;38:294-301.
15. Boldt J, Müller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann G. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996;24:385-391.
16. Boldt J, Schöllhorn T, Dieterich HJ. Volumetherapie in Deutschland - Eine Ist-Analyse anhand einer Fragebogenaktion. *Anästh Intensivmed* 2006;47:309-317.
17. Boldt J, Schöllhorn T, Mayer J, Piper S, Suttner S. The value of an albumin-based intravascular volume replacement strategy ▶

- ▶ in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2006;103:191-199.
18. **Boldt J, Schöllhorn T, Münchbach J, Pabsdorf M.** 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.
19. **Boldt J, Wolf M, Mengistu A.** A new plasma-adapted hydroxyethylstarch preparation: In vitro coagulation studies using thrombelastography and blood aggregometry. *Anesth Analg* 2007;104:425-430.
20. **Brodin B, Hesselvik F, Schenck Hv.** Decrease of plasma fibronectin concentration following infusion of a gelatin-based plasma substitute in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1984;44:529-533.
21. **Bunn F, Alderson P, Hawkins V.** Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 1. Art No CD001319.
22. **Chen G, Yan M, Lu QH, Gong M.** Effects of two different hydroxyethyl starch solutions (HES 200/0.5 vs. HES 130/0.4) on the expression of platelet membrane glycoprotein. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1089-1094.
23. **Chi OZ, Lu X, Wei HM, Williams JA, Weiss HR.** Hydroxyethyl starch solution attenuates blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Anesth Analg* 1996;83:336-341.
24. **Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ.** Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic Review. *Crit Care Med* 1999;27:200-210.
25. **Christ F, Niklas M. Dextran.** In: Boldt J (Hrsg): Volumenersatztherapie. Stuttgart: Thieme; 2001: 61-74.
26. **Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P.** Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *The Lancet* 1996;348:1620-1622.
27. **Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers.** Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-240.
28. **Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, et al.** Preparation and properties of serum and plasma proteins. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459-475.
29. **Collis RE, Collins PW, Gutteridge CN, Kaul A, Newland AC, Williams DM, Webb AR.** The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study. *Intensive Care Med* 1994;20:37-41.
30. **Conroy JM, Fishman RL, Reeves ST, Pinosky ML, Lazarchick J.** The effects of desmopressin and 6 % hydroxyethyl starch on factor VIII:C. *Anesth Analg* 1996;83:804-807.
31. **Damas P, Adam A, Buret J, Renard C, Lamy M, Foidart JB, et al.** In-vivo studies on Haemaccel-fibronectin interaction in man. *Eur J Clin Invest* 1987;17:166-173.
32. **Davidson IJ.** Renal impact of fluid management with colloids: A comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:721-738.
33. **Degrémont AC, Ismaïl M, Arthaud M, Oulare B, Mundler O, Paris M, et al.** Mechanisms of postoperative prolonged plasma volume expansion with low molecular weight hydroxyethyl starch (HES 200/0,62, 6%). *Intensive Care Med* 1995;21:577-583.
34. **Dehne MG, Mühling J, Sablotzki A, Papke G, Kuntzsch U, Hempelmann G.** Einfluß von Hydroxyethylstärke-Lösung auf die Nierenfunktion bei operativen Intensivpatienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32:348-354.
35. **Deschner N, Krueger WA, Schulze J, Schroeder TH, Dieterich HJ.** Einfluss künstlicher kolloidaler Volumenersatzmittel auf die Phagozytosekapazität humaner Monozyten in vitro. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32(Suppl 1):S99.
36. **Dieterich HJ.** Einsatz von Hydroxyäthylstärke bei Patienten mit Niereninsuffizienz. *Anaesthesist* 1996;45:995.
37. **Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C, Laubenthal H, Schimetta W, Pölz W, et al.** Hydroxyethyl starch antibodies in humans: Incidence and clinical relevance. *Anesth Analg* 1998;86:1123-1126.
38. **Drummer C, Gerzer R, Heer M, Molz B, Bie P, Schlossberger M, et al.** Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992;262:F744-754.
39. **Dubois M-J, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al.** Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006;34:2536-2540.
40. **Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR.** Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 1997;78:684-689.
41. **Eichner W, Sommermeyer K.** Large scale production of RH-albumin expressed in the milk of transgenic cattle - An economic and technical challenge. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999;34:777-778.
42. **Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM.** Distribution of normal saline and 5 % albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med* 1999;27:46-50.
43. **Expertengruppe Humanalbumin Universitätsspital Zürich (Pasch T, Bucher HU, Keller E, Künzi W, Salomon F, Spahn DR, Stocker R):** Indikationen für Humanalbumin-Lösungen: ein Expertenbericht. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:516-522.
44. **Feng X, Liu J, Yu M, Zhu S, Xu J.** Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage. *Anesth Analg* 2007;104:624-630.
45. **Förster H.** Speicherung von HES als mögliche Ursache von Nebenwirkungen J Anästh Intensivbeh 1997;3(2. Quartal):24-33.
46. **Förster H, Wicarkzyk C, Dudziak R.** Bestimmung der Plasmaelimination von Hydroxyäthylstärke und von Dextran mittels verbesserter analytischer Methodik. *Infusionsther* 1981;8:88-94.
47. **Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, et al.** The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: An in vitro study using Thrombelastograph® coagulation analysis (ROTEG®). *Anesth Analg* 2002;94:1280-1287.
48. **Funk W, Baldinger V.** Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995;82:975-982.
49. **Giebel O.** Verweildauer, Verteilung und Ausscheidung von Plasmaersatzpräparaten. In: Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis. Symposium in Hamburg am 12. Januar 1968. Horatz K (Hrsg) Stuttgart: Thieme; 1968:15-24.
50. **Ginz HF, Gottschall V, Schwarzkopf G, Walter K.** Exzessive Gewebespeicherung von Kolloiden im retikuloendothelialen System. *Anaesthesist* 1998;47:330-334.
51. **Gössi B, Kleinert D, Gössi U.** Ein weiterer Fall von Analbuminämie. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:583-589.
52. **Grönwall A, Ingelman B.** Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. II. *Acta Physiol Scand* 1945;9:1-27.
53. **Habler O, Pape A, Meier J, Zwißler B.** Künstliche Sauerstoffträger als Alternative zur Bluttransfusion. *Anaesthesist* 2005;54:741-754.
54. **Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A.** The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6 % HES 130/0,4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;92:565-571.
55. **Hall BA, Frigas E, Matesic D, Gillet MD, Sprung J.** Case report: Intraoperative anaphylactoid reaction and hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution (Hextend®). *Can J Anesth* 2006;53:989-993.
56. **Harke H, Pieper C, Meredig J, Rahmann S, Rüssler P.** Rheologische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen nach Infusion von HÄS 200/0,5 und Dextran 40. *Anaesthesist* 1980;29:71-77.
57. **Harke H, Thoenies R, Margraf I, Momsen W.** Der Einfluss verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombocytenfunktion während und nach operativen Eingriffen. *Anaesthesist* 1976;25:366-373. ▶

- **58. Hecht G, Weese H.** Periston, ein neuer Blutflüssigkeitsersatz. *Münch Med Wochenschr* 1943;90:11-15.
- 59. Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Søreide E, Sørli E, Håheim LL:** Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:920-931.
- 60. Hercher F.** Die Behandlung der Gefäßatonie mit hypertotonischer physiologischer Salzlösung. *Münch Med Wochenschr* 1916;49:1740-1742.
- 61. Hogan JJ.** The intravenous use of colloidal (Gelatine) solutions in shock. *J Amer Medical Assoc* 1915;64:721-726.
- 62. Holte K, Jensen P, Kehlet H.** Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003;96:1504-1509.
- 63. Horsey P.** The Cochrane 1998 albumin review - not all it was cracked up to be. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:701-704.
- 64. Huraux C, Ankri A, Eyraud D, Sevin O, Ménégau F, Coriat P, Samama CM.** Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch: The influence of AB0 blood group. *Anesth Analg* 2001;92:1396-1401.
- 65. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, et al.** The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002;95:858-865.
- 66. Jaeger K, Jüttner B, Heine J, Ruschulte H, Scheinichen D, Piepenbrock S.** Effects of hydroxyethyl starch and modified fluid gelatine on phagocytic activity of human neutrophils and monocytes - Results of a randomized, prospective clinical study. *Infus Ther Transfus Med* 2000;27: 256-260
- 67. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR.** Compromised blood coagulation: An in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0,4 and hydroxyethyl starch 200/0,5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998;87:989-993.
- 68. Jesch F, Hübner G, Zumtobel V, Zimmermann M, Messmer K.** Hydroxyäthylstärke (HÄS 450/0,7) in Plasma und Leber. Konzentrationsverlauf und histologische Veränderungen beim Menschen. *Infusionsther* 1979;6:112-117.
- 69. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF.** The Pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0,4 (6 %, 500 ml) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002;95:544-551.
- 70. Kilian J, Spilker D, Borst R.** Wirkung von 6%iger Hydroxyäthylstärke, 4,5%igem Dextran 60 und 5,5%iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf bei Versuchspersonen. *Anaesthesist* 1975;24:193-197.
- 71. Kimme P, Jannsen B, Ledin T, Gupta A, Vegfors M:** High incidence of pruritus after large doses of hydroxyethyl starch (HES) infusions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 686-689
- 72. Klinke R, Silbernagl S** (Hrsg). *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Thieme; 1996.
- 73. Knotzer H, Pajk W, Maier S, Dünser MW, Ulmer H, Schwarz B, et al.** Comparison of lactated Ringer's, gelatine and blood resuscitation on intestinal oxygen supply and mucosal oxygen tension in haemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 2006;97:509-516.
- 74. Köhler H, Kirch W, Pitz H.** Volumenzweiteffekt nach einmaliger Infusion von Hydroxyäthylstärke. *Klin Wochenschr* 1978;56:977-983.
- 75. Köhler H, Zschiedrich H, Clasen R, Linfante A, Gamm H.** Blutvolumen, kolloidosmotischer Druck und Nierenfunktion von Probanden nach Infusion mittelmolekularer 10% Hydroxyäthylstärke 200/0,5 und 10% Dextran 40. *Anaesthesist* 1982;31:61-67.
- 76. Köhler H, Zschiedrich H, Linfante A, Appel F, Pitz H, Clasen R.** Die Elimination von Hydroxyäthylstärke 200/0,5, Dextran 40 und Oxypolygelatine. *Klin Wochenschr* 1982;60:293-301.
- 77. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S.** Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med* 1983;98(Part 2):817-822.
- 78. Kreimeier U, Christ F, Kraft D, Lauterjung L, Niklas M, Peter K, et al.** Anaphylaxis due to hydroxyethyl-starch-reactive antibodies. *Lancet* 1995;346:49-50.
- 79. Kreimeier U, Peter K, Meßmer K.** Small volume - large benefit? *Anaesthesist* 2001;50:442-449.
- 80. Kröll W, Gerner P, Pözl W.** Vergleichende Untersuchung zur Volumenwirkung körperfremder Kolloide. *Perfusion* 1993;6:286-299.
- 81. Kuhn F.** Zur Technik der Kochsalzinfusionen. *Zentralbl Chir* 1913;39:301-304.
- 82. Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S.** The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg* 1999;89:1124-1130.
- 83. Lackner FX, Graninger W, Ilias W, Panzer S, Schulz E.** Präoperative Eigenblutspende, der Einfluß von Hydroxyäthylstärke auf Retikuloendothelialsystem und Opsonine. *Infusionsther* 1990;17:276-279.
- 84. Landerer A.** Ueber Transfusion und Infusion. *Virchows Arch* 1886;105:351-372.
- 85. Lang K, Boldt B, Suttner S, Haisch G.** Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;93:405-409.
- 86. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P.** Voluven®, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-862.
- 87. Latta T.** Letter from Dr. Latta, of Leith, detailing three cases, of which one was successful. *Lancet* Vol 18, Issue 460, 23 June 1832, 370-373.
- 88. Laubenthal H.** BSE und Heparin- bzw. Gelatinepräparate. *Anaesthesist* 1997;46:253-254.
- 89. Laubenthal H, Peter K, Richter W, Kraft D, Selbmann HK, Meßmer K.** Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen auf Dextran: Pathomechanismus und Prophylaxe. *Diagnostik und Intensivtherapie* 1983;8:4-14.
- 90. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L.** Réactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: Incidence, facteurs de risque, mécanismes. *Enquête prospective multicentrique française*. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:301-310.
- 91. Lehmann G, Boll M, Hilgers R, Förster H, Burmeister M-A.** HES 130/0.42/6:1 increase blood volume to the same extent but disappears faster from the circulation than HES 130/0.4/9:1. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(Suppl 117):22(Abstract).
- 92. Lehnhardt M, Jafari HJ, Druce D, Steintraesser L, Steinau HU, Klatt W, et al.** A qualitative and quantitative analysis of protein loss in human burn wounds. *Burns* 2005;31:159-167.
- 93. Lenz G, Hempel V, Junger H, Werle H, Buckenmaier P.** Auswirkungen von Hydroxyäthylstärke, Oxypolygelatine und Humanalbumin auf die Phagozytosefunktion des Retikuloendothelialen Systems (RES) gesunder Probanden. *Anaesthesist* 1986;35:423-428.
- 94. Lescot T, Degos V, Zouaoui A, Préteux F, Coriat P, Puybasset L.** Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006;34:3029-3033.
- 95. Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, et al.** Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Lancet* 1994;343:933-940.
- 96. Lv R, Zhou ZQ, Wu HW, Jin Y, Zhou W, Xu JG:** Hydroxyethyl starch exhibits antiinflammatory effects in the intestines of endotoxemic rats. *Anesth Analg* 2006;103:149-155.
- 97. Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M, Fisch A, et al.** Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? *Br J Anaesth* 2005;94:569-576.
- 98. Madjdpour C, Thyse C, Buclin T, Frascarolo P, von Roten I, Fisch A, et al.** Novel starches. Single-dose pharmacokinetics and effects on blood coagulation. *Anesthesiology* 2007;106:132-143.
- 99.** Malignat cholera. Documents communicated by the central board of health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *Lancet* Vol 18, Issue 457, 2 June 1832, 274-280.
- 100. Mardel SN, Saunders F, Ollerenshaw L, Edwards C, Baddeley D.** Reduced quality of in-vitro clot formation with gelatine-based plasma substitutes. *Lancet* 1996;347:825.
- 101. Margaron MP, Soni NC.** Effects of albumin supplementen- ►

- tation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 2002;92:2139-2145.
- 102. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR.** A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1681-1687.
- 103. Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz KF, Hecker H, et al.** Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatine maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002;28:629-635.
- 104. Marx G, Peder S, Smith L, Swaraj S, Grime S, Stockdale H, et al.** Attenuation of capillary leakage by hydroxyethyl starch (130/0.42) in a porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:3005-3010.
- 105. Morgan PW, Berridge JC.** Giving long-persistent starch as volume replacement can cause pruritus after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:696-699.
- 106. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermeylen J, van Aken H, et al.** Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatine on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995;81:1235-1242.
- 107. Mortier E, Ongenaes M, De Baerdemaeker L, Herregods L, Den Blaauwen N, Van Aken J, et al.** In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6 %, modified fluid gelatine 4 % and dextran 40 10 % on coagulation profile measured by thrombelastography. *Anaesthesia* 1997;52:1061-1064.
- 108. Niemi TT, Suojäranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH.** Gelatine and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:998-1006.
- 109. Otsuki DA, Fantoni DT, Margarido CB, Marumo CK, Intelizano T, Pasqualucci CA, et al.** Hydroxyethyl starch is superior to Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2007;98:29-37.
- 110. Oz MC, Fitzpatrick MF, Zikria BA, Pinsky DJ, Durán WN.** Attenuation of microvascular permeability dysfunction in post-ischemic striated muscle by hydroxyethyl starch. *Microvasc Res* 1995;50:71-79.
- 111. Oz MC, Zikria BA, McLeod PF, Popilkis SJ.** Hydroxyethyl starch macromolecule and superoxide dismutase effects on myocardial reperfusion injury. *Am J Surg* 1991;162:59-62.
- 112. Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF.** The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastograph®. *Anesth Analg* 2000;90:795-800.
- 113.** Plasmaersatzmittel. *Arzneimittelbrief* 1990;24:9-12.
- 114.** Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-747.
- 115.** Public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:183-190.
- 116. Quilley CP, Lin YSR, McGiff JC.** Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol* 1993;108:106-110.
- 117. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, Griffel M, Falk JL, Weil MH.** Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989;17:394-398.
- 118. Raum D, Rixen D, Linker R, Gregor S, Holzgraefe B, Neugebauer E, die AG Schock und Trauma:** Beeinflussung der Plasma-Laktatkonzentration durch laktathaltige Infusionslösungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:356-358.
- 119. Rehm M, Orth V, Scheingraber S, Kreimeier U, Brechtelsbauer H, Finsterer U.** Acid-base changes caused by 5 % albumin versus 6 % hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology* 2000;93:1174-1183.
- 120. Reimann S, Szépfalusi Z, Kraft D, Luger T, Metzke D.** Hydroxyethylstärke-Speicherung in der Haut unter besonderer Berücksichtigung des Hydroxyethylstärke-assoziierten Juckreizes. *Dtsch med Wochenschr* 2000;125:280-285.
- 121. Reinhart K, Bloos F, Engel C, for the German Competence Network Sepsis:** Hydroxyethyl starch and Ringer's lactate for fluid resuscitation in patients with severe sepsis - results from the VISEP study. *Intensive Care Med* 2006;32(Suppl 1):S 213.
- 122.** Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) - aufgestellt von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut - Gesamtnovelle 2005. *Bundesanzeiger* 2005;57(Nr. 209a):1-36.
- 123. Ring J, Meßmer K.** Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;309:466-469.
- 124. Ring J, Richter W.** Wirkungsmechanismus unerwünschter Reaktionen nach Hydroxyethylstärke (HÄS) und Humanalbumin. *Intensivbehandlung* 1980;5:85-92.
- 125. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G.** Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Issue 4:Art No: CD000567
- 126.** Rote Liste Win® 2007/I Version 4.5. Aulendorf: Rote Liste® Service GmbH; 2007.
- 127. Roten Iv, Madjdpour C, Frascarolo P, Burmeister M-A, Fisch A, Schramm S, et al.** Molar substitution and C2/C6 ratio of hydroxyethyl starch: influence on blood coagulation. *Br J Anaesth* 2006;96:455-463.
- 128. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, et al.** Effects of hydroxyethylstarch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216-224.
- 129. Schierhout G, Roberts I.** Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-964.
- 130. Schildt B, Bouveng R, Sollenberg M.** Plasma substitute induced impairment of the reticuloendothelial system function. *Acta Chir Scand* 1975;141:7-13.
- 131. Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg).** Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Heidelberg: Springer; 2005.
- 132. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hmery F, Lemaire F, et al.** Effects of hydroxyethylstarch and gelatine on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2001;357:911-916.
- 133. Sharland C, Huggett A, Nielson MS, Friedmann PS.** Persistent pruritus after pentastarch infusion in intensive care patients. *Anaesthesia* 1999;54:500-501.
- 134. Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jurecka W.** Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): Dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 1999;82:510-515.
- 135. Sumpelmann R, Hollnberger H, Schmidt J, Strauß JM.** Empfehlungen zur perioperativen Infusionstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. Vom Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästhesiol Intensivmed* 2006;47:616-619.
- 136. Sumpelmann R, Zander R.** Gelatine schützt Erythrozyten in vitro und in vivo vor mechanischer Belastung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(Suppl. 1):S62-S68.
- 137.** The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G): Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Issue 4:Art No CD001208
- 138.** The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
- 139. Thompson WL, Britton JJ, Walton RP.** Persistence of starch derivatives and dextran when infused after hemorrhage. *J Pharmacol Exp Ther* 1962;136:125-132.
- 140. Thyges C, Madjdpour C, Frascarolo P, Buclin T, Bürki M, Fisch A, et al.** Effect of high- and low-molecular-weight low-substituted hydroxyethyl starch on blood coagulation during acute normovolemic hemodilution in pigs. *Anesthesiology* 2006;105:1228-1237.
- 141. Traber LD, Brazeal BA, Schmitz M, Toole J, Coffey J, Flynn JT, et al.** Pentafraction reduces the lung lymph response after ▶

- ▶ endotoxin administration in the ovine model. *Circ Shock* 1992;36:93-103.
142. **Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K.** All medium starches are not the same: Influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrhheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 1996;36:450-455.
143. **Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K.** Decrease of fibronectin following repeated infusion of highly substituted hydroxyethyl starch. *Infusionsther Transfusionsmed* 1996;23:71-75.
144. **Tryba M.** Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Consensuskonferenz. *Anaesthesist* 1994;43:211-222.
145. **Van der Linden PJ, De Hert SG, Daper A, Trenchant A, Schmartz D, Defrance P, et al.** 3.5% urea-linked gelatine is as effective as 6% HES 200/0.5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anesth* 2004;51:236-241.
146. **Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, Cromheecke S, De Decker K, De Paep R, et al.** Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatine for volume expansion in cardiac surgery patients: The effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 2005;101:629-634.
147. **Vangerow B, Adams HA.** Gelatine. In: Boldt J (Hrsg). *Volumenersatztherapie*. Stuttgart: Thieme; 2001:74-80.
148. **Vercauteren MP, Coppejans HC, Sermeus L.** Anaphylactoid reaction to hydroxyethylstarch during cesarean delivery in a patient with HELPP syndrome. *Anesth Analg* 2003;96:859-861.
149. **Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HMT, de Jong JR, Girbes ARJ, et al.** Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006;32:1030-1038.
150. **Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes M.** Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004;32:2029-2038.
151. **Volta CA, Alvisi V, Campi M, Marangoni E, Alvisi R, Castellazzi M, et al.** Influence of different strategies of volume replacement on the activity of matrix metalloproteinases. *Anesthesiology* 2007;106:85-91.
152. **Waters JH, Bernstein CA.** Dilutional acidosis following hetastarch or albumin in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000;93:1184-1187.
153. **Waxmann K, Rebello T, Pinderski L, O'Neal K, Khan N, Tourangeau S, et al.** Protein loss across burn wounds. *J Trauma* 1987;27:136-140.
154. **Webb AR, Moss RF, Tighe D, Mythen MG, Al-Saady N, Joseph AE, et al.** A narrow range, medium molecular weight pentastarch reduces structural organ damage in a hyperdynamic porcine model of sepsis. *Intensive Care Med* 1992;18:348-355.
155. **Webb AR, Tighe D, Moss RF, Al-Saady N, Hynd JW, Bennett ED.** Advantages of a narrow-range, medium molecular weight hydroxyethyl starch for volume maintenance in a porcine model of fecal peritonitis. *Crit Care Med* 1991;19:409-416.
156. **Weidler B, Bormann B v, Sommermeyer K, Lohmann E, Hempelmann G.** Pharmakokinetische Merkmale als Kriterien für den klinischen Einsatz von Hydroxyäthylstärke. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991;41:494-498.
157. **White H, Cook D, Venkatesh B.** The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006;102:1836-1846.
158. **Wilcox CS.** Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-735.
159. **Wilcox CS, Peart WS.** Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia. *Am J Physiol* 1987;253:F734-F741.
160. **Wilkes MM, Navickis RJ.** Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-164.

161. **Yoder MC, Kilpatrick-Smith L, Arbittier D, Douglas SD, Polin RA.** Enhanced endotoxin effects in plasma fibronectin-deficient rats. *Infect Immun* 1987;55:1715-1717.
162. **Zander R.** Base Excess und Laktatkonzentration von Infusionslösungen und Blutprodukten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:359-363.
163. **Zander R.** Flüssigkeitstherapie. *Melsungen: Bibliomed*; 2006.
164. **Zander R.** Optimaler Hämatokrit 30 %: Abschied von einer Illusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999;26:185-190.
165. **Zander R.** Sauerstoff-Versorgung und Säure-Basen-Status bei extremer Anämie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996;31:492-493.
166. **Zander R.** Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport mit Kolloiden? In: *Hydroxyethylstärke. Eine aktuelle Übersicht*. In: Lawin P, Zander R, Weidler B (Hrsg). Stuttgart: Thieme; 1989:28-34.
167. **Zander R, Adams HA, Boldt J, Hiesmayr MJ, Meier-Hellmann A, Spahn DR, et al.** Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005;40:701-719.
168. **Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP.** A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 1989;105:625-631.
169. **Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, Popilkis SJ, Sachdev R, Chauhan P, et al.** Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. *Arch Surg* 1990;125:930-934.
170. **Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, Shih ST, McLeod PF, Sachdev R, et al.** Macromolecules reduce abnormal microvascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 1989;17:1306-1309.



ANTWORTEN CME

5 | 07 HEFT 5/2007

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

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Anton Adams
 Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und
 Katastrophenmedizin
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover, Deutschland
 Tel.: 0511 532-3495 / -3496

Addendum

Hapten-Dextran ist in Deutschland mittlerweile nicht mehr im Handel. Durch die fehlende Möglichkeit zur Hapten-Propylaxe ist der Einsatz von Dextran damit obsolet geworden.

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 10/2007)

1. **Welche Aussage zum Volumenersatz mit Kristalloiden und Humanalbumin-Lösungen trifft zu?**
 - a) Der Volumeneffekt kristalloider Lösungen ist dem von Humanalbumin-Lösungen überlegen
 - b) Humanalbumin ist den Kristalloiden bezüglich der Mortalität signifikant überlegen
 - c) Die Ressourcen an Humanalbumin sind weniger begrenzt als die an Kristalloiden
 - d) Der Volumenersatz mit Humanalbumin ist teurer als der mit Kristalloiden
 - e) Kristalloide sind dem Humanalbumin bezüglich der Morbidität signifikant überlegen
2. **Im Vergleich eines kolloidalen und eines ausschließlich kristalloiden Volumenersatzes mit Einsatz hoher Volumina trifft folgende Aussage nicht zu?**
 - a) Bei ausschließlich kristalloidem Volumenersatz besteht die Gefahr der interstitiellen Überwässerung mit Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs
 - b) Um eine adäquate intravasale Volumenauffüllung zu erzielen, ist etwa das doppelte Volumen an Kristalloiden erforderlich
 - c) Es besteht die Gefahr der interstitiellen Überwässerung mit Verschlechterung der allgemeinen Gewebeatmung
 - d) Um eine adäquate intravasale Volumenauffüllung zu erzielen, ist etwa das fünffache Volumen an Kristalloiden erforderlich
 - e) Kristalloide Lösungen verteilen sich auf Intravasalraum und Interstitium
3. **Die renalen Nebenwirkungen der Kolloide haben in letzter Zeit verstärkte Aufmerksamkeit gefunden. Welche Aussage trifft nicht zu?**
 - a) Die renalen Effekte von Gelatine-Lösungen gelten als unbedenklich
 - b) Als Pathomechanismus der Nierenschädigung durch künstliche Kolloide gilt eine onkotisch bedingte Läsion der Tubuli
 - c) Dextran-Lösungen haben die deutlichsten renalen Nebenwirkungen
 - d) Die renalen Effekte von 6 % HES 200/0,62 gelten als unbedenklich
 - e) Histopathologisch wird eine osmotische Nephrose mit Vakuolisierung der Tubulusepithelien beschrieben
4. **Neben den renalen Effekten können die Nebenwirkungen der künstlichen Kolloide auf das Gerinnungssystem klinische Bedeutung erlangen. Welche Aussage trifft zu?**
 - a) Von den künstlichen Kolloiden hat Dextran die stärksten und Gelatine die geringsten Nebenwirkungen auf das Gerinnungssystem
 - b) Gerinnungseffekte von HES 130/0,4 und HES 200/0,5 sind in ihrem Ausmaß vergleichbar
 - c) Die Gerinnungseffekte von HES sind von der Plasmapersistenz unabhängig
 - d) Dextran hat keine relevanten Gerinnungseffekte
 - e) Die Effekte von HES 200/0,62 auf die Gerinnung sind unabhängig von der Blutgruppe
5. **Auch über die Effekte der künstlichen Kolloide auf das Immunsystem und hier insbesondere auf das retikuloendotheliale System (RES) liegen eindeutige Befunde vor. Welche Aussage trifft nicht zu?**
 - a) Künstliche Kolloide gelangen in das RES und werden dort abgebaut
 - b) HES ist nicht nur kurzfristig im RES nachweisbar
 - c) HES wird langfristig im RES gespeichert
 - d) Die Infusion von HES kann zu starkem und langanhaltendem Juckreiz führen, der durch Speicherung in Histozyten der Haut erklärt wird
 - e) Die Aufnahmefähigkeit und Klärfunktion des RES im Sinne der Sanarelli-Shwartzman-Reaktion ist nicht limitiert
6. **Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Volumenersatzmittel werden als Unverträglichkeitsreaktionen (UVR) zusammengefasst. Welche Aussage trifft zu?**
 - a) Eine UVR auf Dextran kann nur bei wiederholter Infusion auftreten
 - b) UVR auf Gelatine-Lösungen werden auf die Freisetzung von Histamin zurückgeführt
 - c) Die Inzidenz der Bildung von HES-Antikörpern wird auf 1 % geschätzt
 - d) Die Inzidenz von UVR ist zwischen den künstlichen Kolloiden signifikant verschieden
 - e) Humanalbumin-Präparate lösen keine UVR aus
7. **Welche Aussage zum Volumeneffekt von natürlichen und künstlichen Kolloiden trifft nicht zu?**
 - a) Die Volumeneffekte von HES- und Gelatine-Lösungen haben sich in mehreren klinischen Studien als weitgehend vergleichbar erwiesen
 - b) Der Volumeneffekt von künstlichen und natürlichen Kolloiden ist auch bei manifestem Kapillarleck dem von Kristalloiden überlegen
 - c) Es liegen Hinweise vor, dass künstliche und natürliche Kolloide die interstitielle Überwässerung auch bei manifestem Kapillarleck günstig beeinflussen
 - d) Gefrierplasma ist bei Patienten mit manifestem Kapillarleck zum Volumenersatz indiziert
 - e) Gefrierplasma ist bei Patienten mit manifestem Kapillarleck nicht zum Volumenersatz indiziert
8. **Welche der folgenden Maßnahmen ist im Rahmen der initialen Therapie des hypovolämischen Schocks regelmäßig nicht indiziert?**
 - a) Erweiterte Kreislaufüberwachung mittels Pulskonturanalyse oder Pulmonalarterienkatheter
 - b) Anheben der Beine
 - c) Bestimmung des zentralen Venendruckes
 - d) Bestimmung der Hb-Konzentration
 - e) Schaffung mehrerer leistungsfähiger Venenzugänge

▶ 9. Welche der folgenden Aussagen zur Transfusions-therapie trifft nicht zu?

- Eine Hb-Konzentration von 10 g/dl ist eine allgemeine Indikation zur Transfusion von Erythrozyten-Konzentrat
- Beim Schockpatienten ist die Transfusion von Gerinnungsplasma bei einer Restaktivität der Gerinnungsfaktoren von 30 - 40 % erforderlich
- Die Indikation zur Transfusion von Thrombozytenkonzentrat hängt von der Ursache des Thrombozytenmangels bzw. der Thrombozytenfunktionsstörung ab
- Bei manifester Blutung oder Gerinnungsstörung ist bei einer Thrombozytenzahl < 50.000/µl die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat indiziert
- Unter Einhaltung bestimmter Voraussetzungen ist der Einsatz von rekombinatem Faktor VIIa die Ultima Ratio bei diffusen Blutungen

10. Welche Aussage zum Volumen- und Flüssigkeitsersatz sowie zur Therapie der verschiedenen Schockformen trifft nicht zu?

- Insbesondere bei Zufuhr höherer Volumina – etwa bei septischen Patienten und Schwerbrandverletzten – sollen nur balancierte Lösungen verwendet werden
- Protrahiert entstandene Flüssigkeitsdefizite bei Patienten mit hypovolämischem Shock im engeren Sinne sind forciert auszugleichen
- Allgemeines Ziel der Kreislauftherapie ist ein systolischer arterieller Druck > 90 mm Hg bei einer Herzfrequenz < 100/min
- Bei Patienten mit SHT ist ein systolischer arterieller Druck > 120 mm Hg anzustreben
- Bei permissiver Hypotonie ist ein systolischer arterieller Druck von 70 - 80 mm Hg (oder ein arterieller Mitteldruck > 50 mm Hg) anzustreben.

ESA Euroanaesthesia – The European Anaesthesiology Congress 2008

31. Mai - 3. Juni 2008

Copenhagen / Denmark

Deadline abstracts: 15.12.2007

Informationen: www.euroanesthesia.org

E-Mail: es.abstracts@euroanesthesia.org

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

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

Geschäftsführung

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

Sekretariat:

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

Rechtsabteilung

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

Sekretariat:

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

Buchhaltung / Mitgliederverwaltung

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

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

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

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

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

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

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