

# Balancierte Infusionslösungen mit metabolisierbaren Anionen zeigen keine Vorteile für die extrakorporale Zirkulation

## Experimentelle Untersuchungen

### ZUSAMMENFASSUNG

Für das Volumenmanagement der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) stehen verschiedenste Infusionslösungen zur Verfügung. Aus produktionstechnischen und physikalisch-chemischen Gründen sind ein ausgeglichenes Elektrolytmuster und ein physiologischer Säure-Basen-Status nur näherungsweise möglich. Fehlende Pufferbasen und die damit entstehende Dilutionsazidose können durch metabolisierbare Anionen in den Lösungen kompensiert werden. Ob die Anionen für die Initialisierung der EKZ einen Vorteil zeigen, muss überprüft werden. In einem In-vitro-Blutkreislauf im Labormaßstab wurde der Beginn der EKZ bei Erwachsenen und Kindern mit konventionellen und balancierten Infusionslösungen simuliert und der Säure-Basen-Status bei der Interaktion von Priming und Patientenblut gemessen. In einer Serie von sechs Simulationen führte das pädiatrische Priming mit balancierten Infusionslösungen, die metabolisierbare Anionen enthielten, in der Initialphase der EKZ zu einem massiven pH-Abfall auf 7,1; der Effekt der Metabolisierung war in vitro nicht reproduzierbar. Konventionelle Lösungen dagegen zeigten bei der Initialisierung einen nahezu physiologischen Säure-Basen-Status im Modellkreislauf. Um Nebenwirkungen wie die Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität durch niedrigen pH zu vermeiden, muss der Einsatz balancierter Lösungen für die EKZ sorgfältig abgewogen werden.

### SCHLÜSSELWÖRTER

Extrakorporale Zirkulation, Kreislaufsimulation, Volumentherapie, Azidose, Anionen, Metabolismus

### ABSTRACT

Priming solutions for cardiopulmonary bypass may contain a large variety of different infusion fluids. Due to technical and chemical reasons the electrolyte and acid base status of these solutions is only an approximation to their physiological basis. The

lack of buffering compounds with the developing dilutional acidosis may be compensated with balanced fluids containing metabolisable anions. Whether these fluids are advantageous for the initialization of cardiopulmonary bypass still was not assessed. With a small scale blood mock loop the initialization of adult and pediatric cardiopulmonary bypass was simulated. During the initialization the pH of the mock loop was measured with two different primings containing either conventional or balanced infusion fluids. Within repeated measurements balanced fluids showed a marked drop of the pH down to 7,1 during the pediatric simulation. The buffering effects of metabolisable anions could not be confirmed in vitro with this simulation. In contrast conventional fluids showed an almost physiological acid-base status during the simulation. As a low pH may compromise the myocardial contractility, the use of balanced fluids for cardiopulmonary bypass should be carefully considered.

### KEY WORDS

Cardiopulmonary bypass, mock circulation, fluid therapy, acidosis, anions, metabolism

### EINLEITUNG

Für das Volumenmanagement der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) steht dem Anwender eine Vielzahl verschiedenster Infusionslösungen zur Verfügung. Meistens überträgt er dabei Erfahrungen aus der Intensivtherapie. Nach wie vor vermischen sich größere Flüssigkeitsvolumina innerhalb kürzester Zeit mit dem Patientenblut. Allen Lösungen ist gemeinsam, dass sie neben einem physiologischen Elektrolytmuster und einer iso-osmotischen Wirkung vor allem einen physiologischen Säure-Basen-Status aufweisen müssen [1]. Trotz zahlreicher pharmazeutisch-technologischer Möglichkeiten sind die Eigenschaften von Vollblut bei der EKZ nicht zu erreichen. Der viel beobachtete Druckabfall zu Beginn der EKZ wird dabei auch deutlichen rheologi-

schen Veränderungen durch die plötzliche Dilution mit einem korrespondierenden Viskositäts- und Widerstandsabfall zugeschrieben. Neben rheologischen Effekten spielen aber auch physikochemische Effekte, die durch die pharmazeutische Herstellung vorgegeben sind, eine entscheidende Rolle [2]. So führen wasserbasierte Infusionslösungen zu einer Verdünnungs- oder Dilutionsazidose, die durch Zufuhr von Bikarbonat als Pufferbase korrigiert werden muss. Bereits 1948 konnten Shires und Holman qualitativ diese Azidose nachweisen, indem sie einem Hund 1,5 l einer NaCl-0,0%-Lösung infundierten und dabei einen pH von 7,2 erreichten [3]. Die Infusion gleicher Volumina  $\text{NaHCO}_3$ -8,4%-Lösung dagegen führte nicht zu einem pH-Abfall. Diese qualitativen Ergebnisse wurden in Folge durch mehrere quantitative Studien bestätigt. Bei allen wurde nach Infusion kristalloider bzw. kolloidaler Lösungen ein pH-Abfall auf bis zu 7,12 erreicht [4, 5].

Neben der fehlenden Pufferbase Bikarbonat in diesen Lösungen muss aber auch der Neutral-pH der Lösungen bedacht werden: Chemisch bedingt weisen wasserbasierte Lösungen einen niedrigeren Neutral-pH auf als Blut (< 7,0 vs. 7,4). Allein hierdurch ist bei der Infusion mit einem sofortigen pH-Abfall zu rechnen. Diese deutlichen Säure-Basen-Veränderungen sind aber nicht nur theoretisch-experimenteller Natur, sondern zeigen auch klinische Wirkungen. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass bei einem pH von < 7,1 die myokardiale Kontraktilität deutlich abnimmt [6]. Gerade bei der EKZ für Neugeborene und Kinder, bei denen das Priming einen höheren Anteil am Gesamtvolumen hat, können diese Effekte nicht vernachlässigt werden. Verschiedene Arbeitsgruppen versuchten diese physikochemischen Gegebenheiten zu kompensieren, indem sie das Priming bereits vor Beginn der EKZ filtrierte oder Laktat-basierte Lösungen als Teil des Primings verwendeten [7, 8]. Laktat-basierte Lösungen verhindern allerdings eine qualitative Kontrolle der Perfu-

sionsqualität, da sie die Laktatbestimmung verfälschen. Durch eine Bikarbonat-gepufferte Hämofiltration des Primings ließ sich ein physiologischer Säure-Basen-Status erreichen, der gerade bei der Initialisierung der Kinder-EKZ wichtig ist.

Neue pharmazeutische Entwicklungen stellen metabolisierbare Anionen wie Azetat, Malat und Glukonat in Infusionslösungen zur Verfügung, die im Körper innerhalb von ca. 10 bis 15 Minuten unter dem Verbrauch von Protonen und Sauerstoff in der Leber und/oder in den Muskeln zu Bikarbonat verstoffwechselt werden. Das innerhalb dieser Zeit entstehende Bikarbonat wirkt dann antagonistisch zur entstehenden Dilutionsazidose. Praktisch alle Studien zu Infusionsregimen entstammen aber der Intensivtherapie, bei der sich die Verabreichung hoher Volumina auf Stunden bis Tage erstreckt. Die Initialisierung der EKZ dagegen, verbunden mit der Mischung hoher Volumina, findet innerhalb weniger Minuten statt.

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie gestalten sich physikochemische Effekte in Bezug auf den Säure-Basen-Status bei der Initialisierung der EKZ?
2. Lassen sich die alkalisierenden Effekte balancierter Infusionslösungen bereits bei der Initialisierung der EKZ nachweisen?

Mit einem experimentellen Blutkreislauf simulierten wir die Initialphase der EKZ und untersuchten Veränderungen des Säure-Basen-Status innerhalb der ersten Minuten nach EKZ-Beginn, indem wir konventionelle und balancierte Infusionslösungen als Priming einer Kinder- und Erwachsenen-EKZ mit Humanblut vermischten.

## MATERIAL UND METHODEN

Um die klinischen Bedingungen zu simulieren, übertrugen wir die Volumenverhältnisse zwischen Patienten und EKZ auf den Labormaßstab, die zeitlichen Abläufe des Modells entsprachen dabei den realen klinischen Abläufen. Wir gingen bei der Erwachsenen-Simulation von einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht und einem Blutvolumen von 4,4 l aus. Bei der pädiatrischen Simulation orientierten wir uns an einem Patienten mit einem Körpergewicht von 13 kg und einem Blutvolumen von ca. 975 ml, bei dem erfahrungsgemäß ebenfalls ein blutfreies Priming möglich ist. Für beide Gruppen stellten wir Priminglösungen her, die zunächst aus konventionellen Infusionslösungen bestanden. Im zweiten Schritt ersetzten wir die kolloidale bzw.

kristalloide Komponente jeweils durch Lösungen mit metabolisierbaren Anionen. Nach Mischung entnahmen wir jeweils aliquote Anteile und bestimmten dreimal den pH-Wert des Simulationsprimings (Tab. 1).

Als Blutvolumen diente verworfenes Restblut der HLM, bei dem auf einen ausgeglichenen Säure-Basen-Status geachtet wurde.

Der Modellkreislauf mit ca. 50 ml Gesamtvolumen bestand aus einem Erlenmeyerkol-

Gruppe	Volumen (ml)		pH
	Klinik	Simulation	
<b>Adult_alt; pH 6,913</b>			
Ringer	1000	200	4,0–5,5
<i>Volufen 6 % konventionell</i>	250	50	
Humanalbumin 5 %	250	50	
Gesamtmenge	1500	300	
<b>Adult_neu; pH 6,677</b>			
Ringer	1000	200	5,6–6,4
<i>Tetraspan balanciert</i>	250	50	
Humanalbumin 5 %	250	50	
Gesamtmenge	1500	300	
<b>Ped_alt; pH 7,030</b>			
<i>Ringer konventionell</i>	500	76,9	5,0–7,0
Humanalbumin 20 %	150	23,1	
Gesamtmenge	650	100,0	
<b>Ped_neu; pH 5,830</b>			
<i>Sterofundin ISO balanciert</i>	500	76,9	4,6–5,4
Humanalbumin 20 %	150	23,1	
Gesamtmenge	650	100,0	

Tab. 1: Zusammensetzung der verschiedenen Priminglösungen mit den jeweiligen pH-Werten

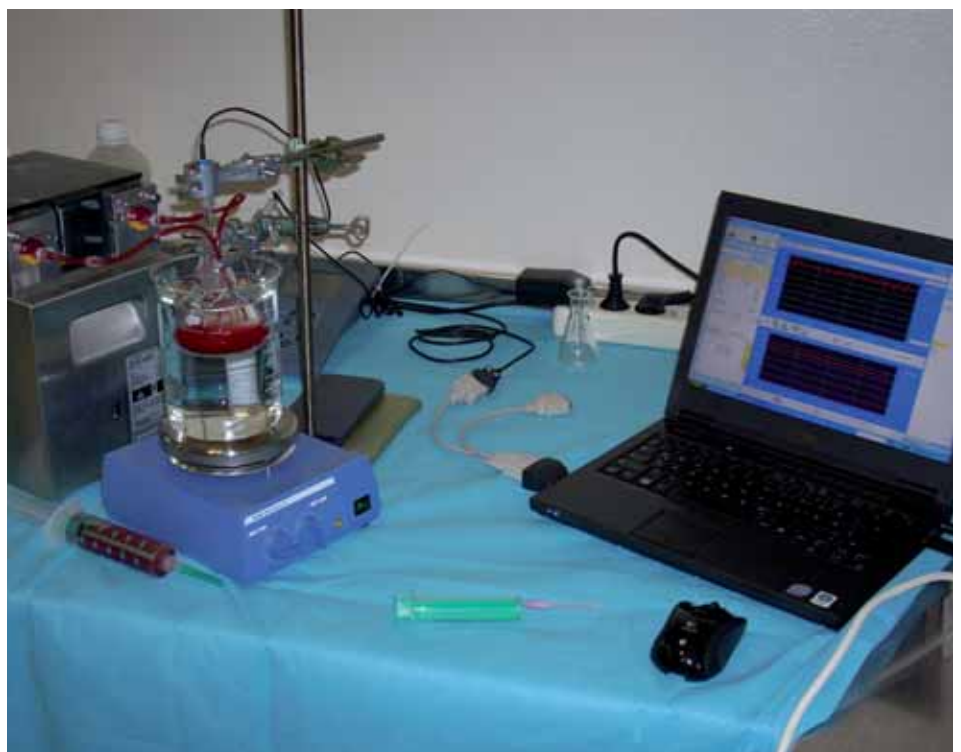


Abb. 1: Aufbau des Modellkreislaufs

ben im Wasserbad als intravasales Volumenkompartiment, das Blutvolumen wurde mit einer Rollenpumpe mit ¼"-Pumpenschlauch sowie 3-mm-Infusionsschläuchen zirkuliert (Abb. 1 und 2).

Nach Füllung des Modellkreislaufs mit Blut und einer Äquilibrierungsphase von 4 min zum Erreichen der Modelltemperatur von 36 °C bestimmten wir bei einem Fluss von 200 ml/min für 1 min den pH des Blutes mit einem pH-Meter inoLab® pH 730 (WTW GmbH, Weilheim). Die Initialisierung der EKZ erfolgte durch die Zugabe aliquoter Priminganteile (ebenfalls im Wasserbad erwärmt) über einen Zeitraum

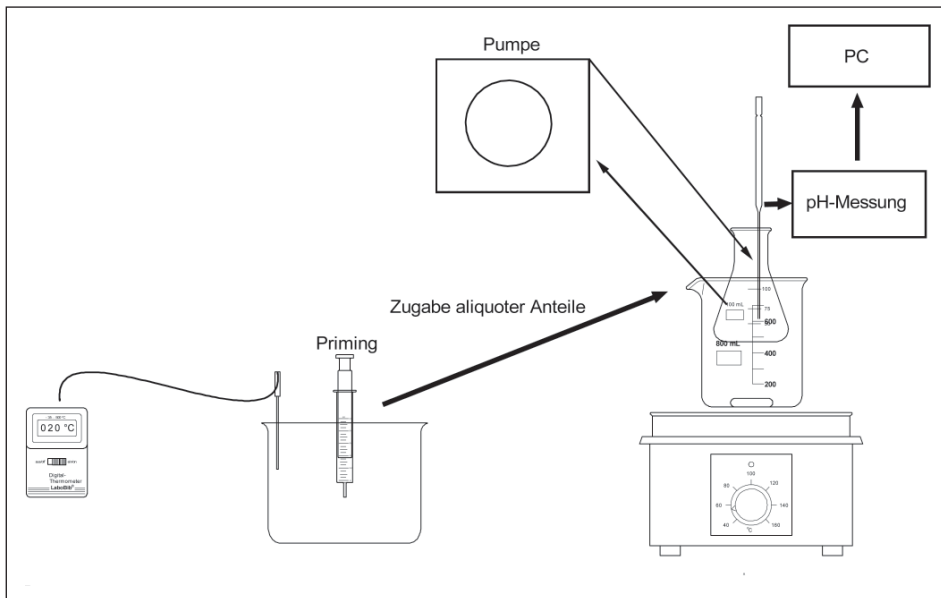


Abb. 2: Schematische Darstellung der Simulation

von einer Minute. Der Zugabe schloss sich eine weitere Messphase von 9 min an.

Die pH-Daten wurden über eine mit dem pH-Meter verbundene PC-Karte und mittels MultiLab pilot software 5.04 (WTW GmbH, Weilheim) visualisiert. Die Messungen fanden mit jeweils erneuertem Schlauchsystem und Volumina sowie gereinigten Behältern dreimal für jede Gruppe statt (Abb. 3).

mit einem pH von 7,03 sank der pH bei der Umstellung von konventioneller auf balancierte kristalloide Infusionslösung auf 5,83 (siehe Tab. 1). Die Simulation der EKZ-Initialisierung ist in Abbildung 3 dargestellt.

Bei der Simulation der Erwachsenen-EKZ veränderte sich der pH im Modellkreislauf nach Zumischung des Primings nur geringfügig und blieb während der gesamten Versuchsdauer stabil (Abb. 4). Das

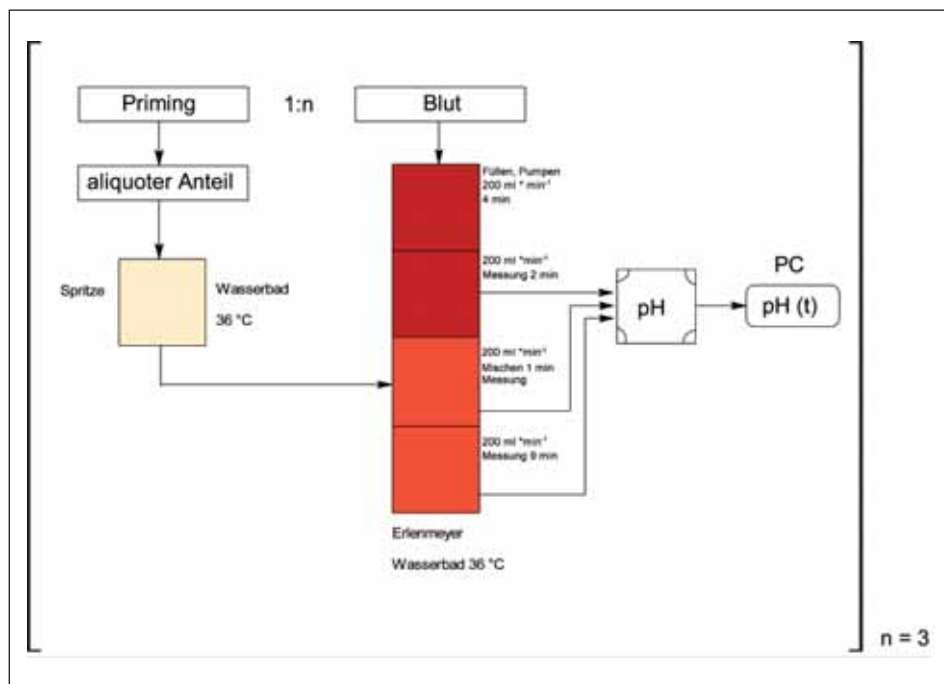


Abb. 3: Darstellung des Versuchsablaufs

## RESULTATE

Beim Erwachsenenpriming mit einem pH von 6,91 führte der Ersatz des konventionellen Kolloids Voluven durch das balancierte Kolloid Tetraspan zu einem pH-Abfall auf 6,67. Beim pädiatrischen Priming

Tetraspan-Priming zeigte sich dabei gegenüber dem Voluven-Priming über den gesamten Verlauf alkalischer (7,6 vs. 7,3).

Deutlichere Änderungen waren bei der pädiatrischen Simulation zu erkennen: Während bei der konventionellen Gruppe

nach Zugabe des Primings keine Veränderungen auftraten, fiel der pH nach Zugabe des balancierten Primings innerhalb von 15 bis 30 Sekunden von 7,3 auf 7,0 bis 7,1 und verblieb bis zum Ende der Simulation auf diesem niedrigen Niveau (Abb. 5).

## DISKUSSION

Die in allen Gruppen niedrigen pH-Werte der Priminglösungen reagierten unterschiedlich bei den Simulationen: Bei den ersten drei Simulationen reichten die Puffereigenschaften des Modells aus, um den pH auf physiologischem Niveau zu halten. Ersetzte man im pädiatrischen Priming die konventionelle kristalloide Lösung durch eine balancierte, fiel der pH innerhalb von 15 bis 20 Sekunden auf 7,1 nach Zumischung des Primings. Die Puffereigenschaften konnten den deutlich niedrigen Neutral-pH des Primings nicht mehr kompensieren, die Dilutionsazidose bestand bis zum Versuchsende. Die gewonnenen Daten bestätigen damit ältere Daten über die Entstehung einer Dilutionsazidose bei der Zufuhr hoher Infusionsvolumina.

Bereits Wakim stellte 1970 fest, dass die Kochsalzlösung NaCl 0,9 % weder normal noch physiologisch ist [9]. Produktionstechnische Gründe führen auch heute noch dazu, dass Natrium- und Chloridgehalt dieser Lösung über der physiologischen Norm liegen und zu einer erhöhten Chloridzufuhr führen, die indirekt auch zu der bereits erwähnten Azidose beiträgt. So hat sich in der klinischen Praxis die Zufuhr von Pufferbasen als probates Mittel durchgesetzt, um die entstehende Dilutionsazidose bei der Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina zu kompensieren. Durch neuere balancierte Infusionslösungen mit einem geringeren Chloridgehalt und metabolisierbaren Anionen soll gerade bei der Intensivtherapie die Dilutionsazidose vermieden werden, da innerhalb weniger Minuten durch die Verstoffwechslung der Anionen Pufferbasen zur Verfügung gestellt werden können. Hier zeigen sich die Grenzen des Modells: Eine Metabolisierung von Anionen in vitro innerhalb der ersten Minuten lässt sich nicht bestätigen. Die Metabolisierung der Anionen findet in der Leber und in den Muskeln statt, die dieses Modell nicht simulieren kann. Andererseits ermöglichen die Grenzen des Modells die Erkennung physikochemischer Effekte, die bei vorhandener Metabolisierung nicht möglich sind. Ein pH-Abfall auf 7,1 ist gerade zu Beginn der EKZ nachteilig. Da in vivo die Alkalisierung durch die metabolisierten Anionen erst nach 10 bis 15 Minuten ein-

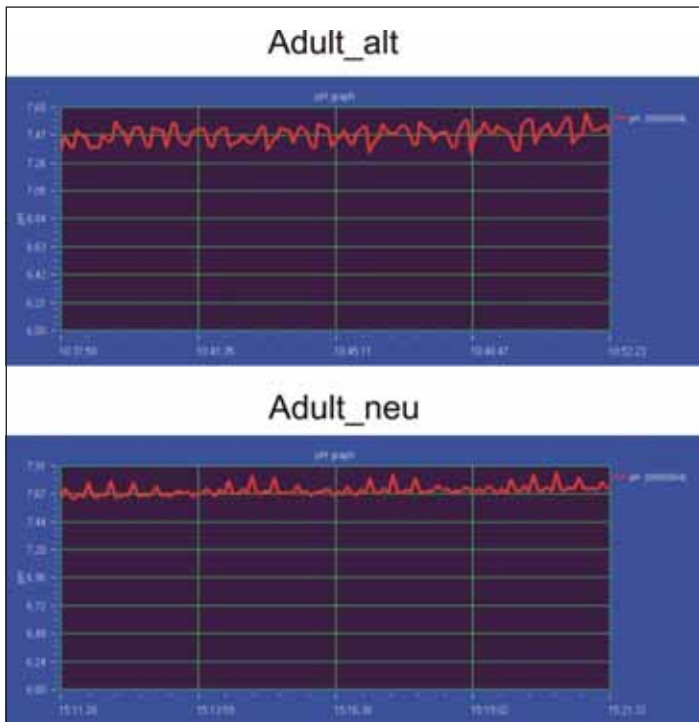


Abb. 4: Verlauf der pH-Werte des alten und neuen Primings bei der Erwachsenen-Simulation

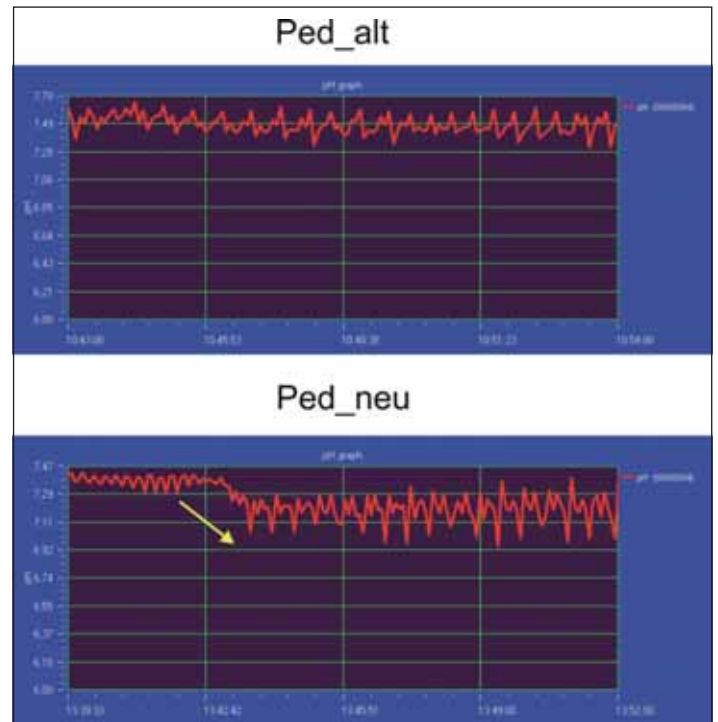


Abb. 5: Verlauf der pH-Werte des alten und neuen Primings bei der pädiatrischen Simulation

setzt, ist gerade bei der Initialisierung der EKZ mit Nebenwirkungen zu rechnen. Der gemessene pH von 7,1 bei der Simulation erreicht Bereiche, bei denen experimentell eine deutliche Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität beobachtet wurde [5]. Für die neonatale und pädiatrische EKZ, bei der gerade der Initialisierung der EKZ eine besondere Bedeutung zukommt, sind diese Erkenntnisse nicht zu vernachlässigen.

Aus diesen Ergebnissen ziehen wir folgende Schlüsse:

1. Konventionelle Infusionslösungen, denen die Pufferbase Bikarbonat fehlt, scheinen zur Erhaltung eines physiologischen Säure-Basen-Status für den Beginn der EKZ besser geeignet zu sein.
2. Die Metabolisierung von Anionen ist mit balancierten Lösungen in vitro nicht reproduzierbar.
3. Die in der Studie verwendeten balancierten Lösungen zeigen einen deutlich niedrigeren pH als konventionelle Lösungen und könnten somit Nebenwirkungen induzieren.

Die in vitro gewonnenen Daten erscheinen unter physikochemischen Aspekten sinnvoll, eine Bestätigung in vivo muss durch kontrollierte Studien erfolgen.

#### LITERATUR

- [1] Zander R: Flüssigkeitstherapie. Bibliomed Med. Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen, 2. erweiterte Auflage 2009
- [2] Druml W: Why are infusion solutions so (poorly) compounded? A historical perspective. Wien Klin Wochenschr 2005; 117(3): 67–70
- [3] Shires GT, Holman J: Dilution acidosis. Ann Intern Med 1948; 28: 557–559
- [4] Asano S, Kato E, Yamauchi M, Ozawa Y, Iwasa M: The mechanism of acidosis caused by infusion of saline solution. Lancet 1966; 287 (7449): 1245–1246
- [5] Zander R: Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen mit Sauerstoffträger-eigenschaften und deren Einsatzmöglichkeiten. Infusionstherapie 1981; 8: 274–286
- [6] Berger DS, Fellner SK, Robinson KA, Vlasic K, Godoy IE, Shroff SG: Disparate effects of three types of extracellular acidosis on left ventricular function. Am J Physiol 1999; 276 (2.2): H582–594
- [7] Optenhöfel J, Tiedge S, Osthaus W: Bikarbonatgepufferte Hämofiltration (BB-HF) zur Herstellung einer physiologischen Priming-

lösung für die Pädiatrische Herzchirurgie. Kardiotechnik 2009; 3: 69–72.

[8] Alston RP, Theodosiou C, Sanger K: Changing the priming solution from Ringer's to Hartmann's solution is associated with less metabolic acidosis during cardiopulmonary bypass. Perfusion 2007; 22 (6): 385–389

[9] Wakim KG: "Normal" 0.9 per cent salt solution is neither "normal" nor physiological. JAMA 1970; 214 (9): 1710

Addendum: Wir danken der Firma B. Braun Melsungen für die Bereitstellung der balancierten Infusionslösungen.

Johannes Gehron BSc (Open) ECCP  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
 GmbH  
 Standort Gießen  
 Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäß-  
 chirurgie  
 Abt. Kardiotechnik  
 Rudolf-Buchheim-Str. 7  
 35385 Gießen  
 Johannes.Gehron@dgfkt.de