

# Probleme bei der Herstellung von Infusionslösungen

## Elektroneutralität (Einwaage)

Die Elektroneutralität aller Körperflüssigkeiten einschließlich Plasma ist immer gegeben, d. h. die Summe der Kationen kann nur derjenigen der Anionen entsprechen, dies gilt automatisch auch für jede Infusionslösung. Hier wird sie automatisch über die Einwaage der neutralen Substanzen vorgelegt und wird damit zum Problem. Die einfachste Infusionslösung, die sogenannte physiologische, weil isotone NaCl-Lösung mit 0,9 % (g/dl) bzw. 154 mmol/l  $\text{Na}^+$  und zugleich 154 mmol/l  $\text{Cl}^-$ , somit 308 mosmol/l (theoretische Osmolarität), hat eine zu hohe Natrium- und deutlich erhöhte Chlorid-Konzentration. Die Ringer-Lösung ändert an der stark erhöhten Chlorid-Konzentration nichts, allerdings wird die Natrium-Konzentration dem physiologischen Wert mehr angenähert. Zusammen machen die beiden Anionen  $\text{HCO}_3^-$  und  $\text{Proteinat}^-$  44 mmol/l aus (mit  $\text{Proteinat}^-$  wird das negativ geladene Protein bezeichnet). Dieser Betrag ist auszugleichen, will man alle Elektrolyte in physiologischer Konzentration anbieten.

Mit der Ringer-Laktat-Lösung nach Hartmann [Hartmann, Senn 1932] wurde erstmals versucht, den Kompromiss zu optimieren: Die Lösung ist etwas hypoton (276 anstelle 308 mosmol/l), die Konzentration von Natrium etwas zu niedrig und die von Chlorid etwas zu hoch. Dies wird durch Zugabe des Anions Laktat erreicht, was aber primär das fehlende Bikarbonat funktionell ersetzen soll. Als Konzentration wurde 27 mmol/l gewählt und beibehalten, weil zur damaligen Zeit die physiologische  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration mit 27 mmol/l angenommen wurde. Eine andere Möglichkeit, das fehlende, negativ geladene  $\text{Proteinat}^-$  zu ersetzen, besteht in der Verwendung eines negativ geladenen Kolloids, nämlich modifizierte flüssige Gelatine, Oxypolygelatine oder Gelatinepolysuccinat.

Somit gibt es für den Hersteller prinzipiell verschiedene Strategien, eine Bikarbonat- und  $\text{Proteinat}^-$ -freie Lösung herzustellen: Entweder macht man Kompromisse bei allen Elektrolyten, vor allem Natrium und Chlorid (0,9 % NaCl), oder bei der Osmolarität (Ringer-Laktat), oder mit einem Zusatz metabolisierbarer Anionen, z. B. 45 mmol/l Laktat (Sterofundin) oder Azetat (Thomaejonin) oder 27 mmol/l Azetat plus 23 mmol/l Glukonat (V Infusionslösung 296 mval/l) oder schließlich sogar 55 mmol/l Azetat (Tutofusin K 10).

## Bikarbonat

Bikarbonat stellt sich insofern als Problem dar, als der eigentlich notwendige Zusatz von  $\text{HCO}_3^-$  zu einer Infusionslösung, z. B. in Form von  $\text{NaHCO}_3$ , nur dann in Lösung verbleiben kann, wenn der pH-Wert im Bereich von 7,0 - 8,0 liegt und der sich zwangsläufig einstellende  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $\text{pCO}_2$ ) von 10 - 100 mmHg stabil gehalten werden kann. Das Gas  $\text{CO}_2$  bildet sich nämlich spontan aus dem  $\text{HCO}_3^-$  ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) und sorgt für den entsprechenden  $\text{pCO}_2$ . Dies verlangt eine dicht verschlossene Glasflasche und besondere Vorkehrungen bei der Sterilisation, zumeist Hitzesterilisation, und schließt einen Infusionsbeutel somit automatisch aus.

Muss der pH der Lösung aus anderen Gründen schwach sauer eingestellt werden, weil z. B. Hydroxyethylstärke, Dextran oder Glukose nur bei pH-Werten um 5,0 sterilisiert werden können, dann kann  $\text{HCO}_3^-$  nicht eingesetzt werden, weil es unterhalb von pH 6,1 ( $\text{pK}$  der Kohlensäure  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) überwiegend als  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  vorliegt.

Beim pH von 5,1 z. B. würden die zugesetzten 24 mmol/l  $\text{HCO}_3^-$  einen  $\text{pCO}_2$  von gut 700 mmHg ausüben, d. h. ca. 22 von 24 mmol/l  $\text{HCO}_3^-$  wären in  $\text{CO}_2$  umgewandelt worden. Steigt umgekehrt der pH einer  $\text{HCO}_3^-$  enthaltenden Lösung während der Lagerung über den Wert von 8,0 an, weil  $\text{CO}_2$  entweicht und folglich der  $\text{pCO}_2$  fällt, wird  $\text{HCO}_3^-$  unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  in  $\text{CO}_3^{2-}$  (Karbonat) umgewandelt.

Dieses  $\text{CO}_3^{2-}$  fällt zusammen mit  $\text{Ca}^{2+}$  oder  $\text{Mg}^{2+}$  als unlösliches  $\text{CaCO}_3$  oder  $\text{MgCO}_3$  aus und geht damit der Lösung als weißer Niederschlag verloren. Bleibt festzuhalten, dass das eigentlich mit 24 mmol/l obligatorische  $\text{HCO}_3^-$  einer Infusionslösung nur dann vom Hersteller zugefügt werden kann, wenn der pH der Lösung dauerhaft zwischen 7,0 und 8,0 gehalten wird und kein  $\text{CO}_2$  entweichen kann. Dies ist der Grund dafür,  $\text{HCO}_3^-$  nicht in physiologischer Konzentration einzusetzen.

## Ringer-Laktat-Lösung

Mit den Untersuchungen von Hartmann und Senn über den Metabolismus von hoch dosiertem Laktat [Hartmann, Senn 1932 (A-C)] wurde gezeigt, dass Azidosen unterschiedlichster Ursachen mit Laktat behoben werden können. Damit war Laktat als Therapeutikum akzeptiert und eine "Ringer-Laktat-Lösung nach Hartmann" ("the mixture of sodium r-lactate and hypotonic Ringer's solution made by Eli Lilly and Company and designated as Physiological Buffer Salts Solution") wird seither zitiert [Hartmann, Senn 1932 (B)]. Offensichtlich waren sich die Autoren nicht im klaren darüber, was denn metabolisiert wurde, das Laktat ("sodium lactate conversion into sodium bicarbonate", "liberation of the sodium ion", "all of the lactate is metabolized") oder die Milchsäure ("injection of molar sodium r-lactate solution is followed by practically complete utilization of the lactic acid"), zumindest werden beide Beschreibungen mehrfach synonym im Text benutzt.

Für das Verständnis entscheidend sind folgende Feststellungen:

Im physiologischen pH-Bereich muss die Milchsäure (pK 3,7) in dissoziierter Form vorliegen, d. h.  $H^+$  + Laktat $^-$ . Dabei ist Laktat nicht in der Lage, als Puffer zu fungieren, dies könnte nur bis zum pH von 5,7 erfolgen, also bestenfalls im Bereich  $pH = pK + 2$ . Also ist Ringer-Laktat keine "Physiological Buffer Salts Solution".

Im Metabolismus aber, vor allem der Leber, kann generell nur die ungeladene Milchsäure metabolisiert werden [Schwartz, Waters 1962].

Die Aussage, zugeführtes Laktat könne, nach Aufnahme von  $H^+$  und somit Milchsäure-Bildung im Extrazellularraum, aus diesem  $H^+$ -Ionen entfernen [NN 1977], ist unrealistisch: Die Konzentration der Milchsäure kann beim pH von 7,4 (pK = 3,7) und einer Laktat-Konzentration von 1 mmol/l gerade mal 0,0002 mmol/l bzw. 0,2  $\mu$ mol/l betragen. Die Feststellung, nur die ungeladenen Substrate werden metabolisiert, gilt natürlich für alle Substanzen, in diesem Zusammenhang somit für die organischen Säuren Essigsäure, Milchsäure, Glukonsäure, Äpfelsäure und Zitronensäure bzw. deren Salze [Zander 1993 (B), Zander 1995 (D)].

Da Hartmann und Senn das Natrium-Laktat zugeführt haben, musste die Leber der Patienten pro mol Laktat $^-$  ein mol  $H^+$  aus dem  $H^+$ -Ionen-Pool des Patienten entnehmen, um die Milchsäure zu  $CO_2 + H_2O$  zu oxidieren oder zur Glukoneogenese einzusetzen. Da beim pH von 7,40 (entsprechend  $cH^+$  nur 40 nmol/l)  $H_2CO_3$  die einzige  $H^+$ -Ionen-Quelle des Organismus ist, mit nur 1,2 mmol/l nur niedrig konzentriert dafür aber unbegrenzt aus  $CO_2 + H_2O$  nachlieferbar, muss  $HCO_3^-$  in zur oxidierten Milchsäure äquimolaren Mengen freigesetzt werden: Der Metabolismus der Milchsäure führt zur äquimolaren Freisetzung von  $HCO_3^-$ . Auf diese Weise ist es möglich, das eigentlich erforderliche  $HCO_3^-$  einer Infusionslösung durch Laktat zu ersetzen, unterstellt die Leber ist in der Lage, das angebotene Laktat entsprechend umzusetzen.

Dies war allerdings nicht das Ziel der Untersuchungen von Hartmann und Senn, sondern sie wollten die von ihnen oft beobachtete Umwandlung einer Azidose in eine Alkalose verhindern, später als "Rebound Alkalose" bezeichnet, die sie nach zu schneller Zufuhr von Natrium-Bikarbonat beobachtet hatten [Hartmann, Senn 1932 (A)]. Trotzdem kam es unter ihrer neuen Therapie nach etwa einer Stunde zu einer massiven Alkalose, "usually of short duration", wobei im Extremfalle im Urin  $NaHCO_3$ -Konzentrationen bis zu 250 mmol/l gemessen wurden [Hartmann, Senn 1932 (A)]. Dass die Ringer-Laktat-Lösung nach Hartmann einen Zusatz von 27 mmol/l erhielt und noch heute enthält, liegt wohl daran, dass der Normalwert des  $HCO_3^-$  im Plasma zur damaligen Zeit mit 27 mmol/l und nicht wie heute mit 24 mmol/l angenommen wurde.

## Milchsäure oder Laktat?

Die Nomenklatur der Lehrbücher der Biochemie und der Physiologie kennt leider keine organischen Säuren mehr, synonym werden nur noch die zugehörigen Anionen benannt, also z. B. Azetat, Butyrat, Fumarat, Hippurat, Laktat, Succinat oder Zitrat. Da jeglicher Metabolismus aber elektroneutral erfolgen muss [Schwartz, Waters 1962], kann z. B. der Muskel nur Milchsäure freisetzen, die dann in dissoziierter Form als  $H^+$  und Laktat $^-$  vorliegt. Der anschließende Metabolismus in Leber oder Myokard erfolgt demnach auch als Milchsäure, nicht als Laktat.

Schon in körperlicher Ruhe geben viele Organe Milchsäure (Laktat) ab, z. B. das Gehirn, der Muskel, die Nierenrinde, Blutzellen und die Haut. Dies macht im Mittel 0,7-1,3 mmol/h/kg aus, also bei 75 kg KG etwa 75 mmol/h. Etwa 50 - 70 % hiervon werden von der Leber, der Rest vor allem von der Niere aber auch vom Herzen aufgenommen und abgebaut. Somit setzt die Leber pro Stunde etwa 50 mmol/h  $H^+$ -Ionen aus Milchsäure um, vergleichbar der  $H^+$ -Elimination über die Niere, dort allerdings pro Tag. Das Fließgleichgewicht Milchsäure-Bildung versus Abbau ergibt die physiologische Plasma-Laktat-Konzentration von ca. 1,5 mmol/l.

Die unter Hypoxie im Gewebe vermehrt entstehende und vollständig dissoziiert vorliegende

Milchsäure führt zu der bekannten Azidose, als Lakt-Azidose (für Milchsäure) und nicht Laktat-Azidose (für Laktat) bezeichnet. Ist die Leber funktionstüchtig, d. h. nicht auch hypoxisch gestört, so wird die Milchsäure oxidativ zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  verstoffwechselt oder zur Glukoneogenese benutzt, wodurch die Azidose normalisiert wird.

Wird dem Organismus hingegen parenteral Laktat zugeführt, so kommt es primär zu keiner Änderung des pH-Wertes. Erst sekundär, d. h. im Laufe von Minuten bis Stunden, wenn das Laktat als Milchsäure im Stoffwechsel metabolisiert wird, werden die äquimolaren  $\text{H}^+$ -Ionen dem EZR entzogen,  $\text{HCO}_3^-$ -Ionen freigesetzt und der pH-Wert steigt im Sinne einer Alkalose. Das Ausmaß der infolge Zufuhr der Base Laktat entstehenden Alkalose hängt natürlich von der Menge und Infusionsgeschwindigkeit des Laktats ab.

Bezüglich des Laktat-Metabolismus gibt es eine Besonderheit: Neben dem für den Menschen physiologischen L-Laktat (auch L(+)-Laktat bzw. S-Laktat, früher d-Laktat genannt) wird mit Infusionslösungen bisweilen auch D-Laktat zugeführt. D-Laktat wird angeblich im Metabolismus und der Niere - je nach Literaturangabe - anders und langsamer umgesetzt [Cori, Cori 1929; Drury et al. 1955; Hartmann, Senn 1932 (A); Meyerhofer, Lohmann 1926; Trudnowski et al. 1967]. Nach neueren Angaben kann der Mensch ca. 100 mmol D-Laktat pro Stunde metabolisieren [Uribarri et al. 1998].

## Metabolisierbare Anionen

Als Ersatz für  $\text{HCO}_3^-$  werden heute metabolisierbare Basen (Anionen organischer Säuren) eingesetzt, nämlich Azetat (Essigsäure), Laktat (Milchsäure), Glukonat (Glukonsäure), Malat oder Hydrogenmalat (Äpfelsäure) und Zitrat (Zitronensäure), die in der intakten (!) Leber (vor allem Laktat) bzw. im Muskel (vor allem Azetat und Malat) unter Verbrauch von  $\text{H}^+$ -Ionen und Sauerstoff das fehlende  $\text{HCO}_3^-$  freisetzen. Da beim pH von 7,40 ( $\text{cH}^+$  nur 40 nmol/l) die einzige  $\text{H}^+$ -Ionen-Quelle des Organismus die Kohlensäure  $\text{H}_2\text{CO}_3$  ist, mit 1,2 mmol/l wenig aber unbegrenzt aus  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  nachlieferbar, wird  $\text{HCO}_3^-$  in äquimolaren Mengen freigesetzt; bei Azetat, Glukonat und Laktat 1 mol/mol, bei Malat 2 mol/mol und bei Zitrat 3 mol/mol.

Der maximale hepatische Umsatz und damit die  $\text{HCO}_3^-$ -Freisetzung beträgt je nach metabolisierbarem Anion pro Stunde bei Laktat bis ca. 400 mmol, bei Malat bis ca. 1.000 mmol (zweiwertig) und bei Azetat bis ca. 5.000 mmol. Allein als " $\text{HCO}_3^-$ -Ersatz" sind metabolisierbare Anionen somit nur eingeschränkt geeignet: Sie steigern den  $\text{O}_2$ -Verbrauch, beim Laktat vor allem der Leber, und sie bergen bei Überdosierung die Gefahr der metabolischen Rebound-Alkalose mit obligatorischer kompensatorischer Hypoventilation, also eine problematische Kombination von Atemdepression bei deutlich gesteigertem  $\text{O}_2$ -Verbrauch.

## Metabolisierbare Anionen und $\text{O}_2$ -Verbrauch

Sollen die metabolisierbaren Anionen ihre Wirkung entfalten, also fehlendes Bikarbonat ersetzen, müssen sie unter Verbrauch von  $\text{H}^+$ -Ionen metabolisiert werden, was aber einen zusätzlichen Verbrauch von Sauerstoff erforderlich macht (Tab. Metabolisierbare Anionen).

Bei der Steigerung des  $\text{O}_2$ -Verbrauchs sind Laktat und Malat gleichwertig (3 mol / mol), unterboten vom Azetat (2 mol / mol) und überboten vom Glukonat (5,5 mol / mol). Bezogen auf die Bildung von  $\text{HCO}_3^-$  aber benötigt Malat am wenigsten Sauerstoff (1,5 mol / mol) gefolgt von Azetat (2 mol / mol), Laktat (3 mol / mol) und Glukonat (5,5 mol / mol).

Infusionslösungen: Metabolisierbare Anionen			
Anion	$\text{HCO}_3^-$ / mol	mol $\text{O}_2$ / mol	mol $\text{O}_2$ / mol $\text{HCO}_3^-$
Malat <sup>2-</sup>	2	3	1,5
Zitrat <sup>3-</sup>	3	4,5	1,5
Azetat <sup>-</sup>	1	2	2
Laktat <sup>-</sup>	1	3	3
Glukonat <sup>-</sup>	1	5,5	5,5

Die therapeutisch erwünschte, metabolische Wirkung der Anionen, d. h. wieviel mol  $\text{HCO}_3^-$  werden pro mol Anion freigesetzt ( $\text{HCO}_3^-$  / mol), unterscheidet sich vom metabolisch erforderlichen  $\text{O}_2$ -Verbrauch (mol  $\text{O}_2$  / mol) und damit vom therapeutisch erforderlichen  $\text{O}_2$ -Verbrauch pro mol freigesetztem  $\text{HCO}_3^-$  (mol  $\text{O}_2$  / mol  $\text{HCO}_3^-$ ).

Beispiele:

- 🔥 Wenn ein Polytrauma-Patient in 24 h bis zu 14 l Ringer-Laktat mit 27 mmol/l Laktat erhält [Davis et al. 1996] müssen zur Oxidation in  $\text{HCO}_3^-$  etwa 380 mmol Laktat (14 x 27 mmol/l) metabolisiert, also ca. 25 l  $\text{O}_2$  (1.140 mmol) zusätzlich verbraucht werden. Damit muss der

O<sub>2</sub>-Verbrauch des Patienten für eine Dauer von 100 min verdoppelt werden, eine "parenterale Ernährung" mit Zufuhr von ca. 125 kcal (kalorisches Äquivalent von 5 kcal/l O<sub>2</sub> angenommen). Dies ist der "Preis", der von einem Polytrauma-Patienten mit intakter Leber- (O<sub>2</sub>-Verbrauch) und Lungenfunktion (O<sub>2</sub>-Aufnahme) zu leisten ist.

- Nur 1 Liter „V-Infusionslösung 296 mval Elektrolyte“ (Baxter) mit 27 mmol/l Azetat und 23 mmol/l Glukonat verlangt als "Preis für HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>" eine O<sub>2</sub>-Verbrauchssteigerung von 4,0 l O<sub>2</sub> bzw. 0,18 mol O<sub>2</sub> (54 mmol O<sub>2</sub> aus Azetat und 127 mmol aus Glukonat), d. h. eine Verdoppelung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs des Patienten auf 500 ml/min über 16 min.

Die metabolische Wirkung von Laktat wird von Hartmann und Senn [1932] an einem Beispiel beschrieben: Wenige Stunden nach Zufuhr von Laktat in einer Dosis von 14 mmol/kg verstarb das Kind mit einem Temperaturanstieg auf 42,8 °C und einer nicht mehr korrekt erfassbaren Pulsfrequenz. Wegen der stimulierenden Wirkung auf den Metabolismus mit folgender Hyperpyrexie empfahlen sie daher eine Maximaldosis von 7 mmol/kg. Dies würde für einen Erwachsenen mit einem EZR von 20 % des KG einer Dosis von 35 mmol/l im Extrazellularraum entsprechen, bezogen auf ein Kind im Alter von 1 Jahr mit einem EZR von 25 % des Körpergewichts immerhin noch 28 mmol/l im Extrazellularraum.

## Osmolalität

Zur Charakterisierung der osmotischen Eigenschaften einer Infusionslösung sind insgesamt vier denkbare Angaben möglich, wie am Beispiel des Plasmas gezeigt wird:

- Die theoretische Osmolarität (291 mosmol/l), die aus der analytischen Zusammensetzung berechnet werden kann, also die Addition aller osmotisch wirksamen Substanzen bezogen auf 1 Liter (l) der Lösung.
- Die theoretische Osmolalität (310 mosmol/kgH<sub>2</sub>O), die aus der theoretischen Osmolarität mit dem Wassergehalt berechnet werden kann, also die Summe aller osmotisch wirksamen Substanzen, aber bezogen auf 1 Kilogramm (kg) des Lösungsmittels, also Wasser (H<sub>2</sub>O).
- Die berechnete, reale Osmolalität (287 mosmol/kgH<sub>2</sub>O), die aus der theoretischen Osmolalität mit den osmotischen Koeffizienten ermittelt werden kann, hierbei wird berücksichtigt, inwieweit die einzelnen Substanzen tatsächlich in der Lösung osmotisch wirksam werden.
- Die gemessene, reale Osmolalität (288 mosmol/kgH<sub>2</sub>O), die über die Erniedrigung des Gefrierpunktes (Gefrierpunktsdepression) gemessen wird.

Wichtig ist die Feststellung, dass die physiologische Osmolalität aller Körperflüssigkeiten des Menschen nachweislich entsprechender Literaturdaten mit  $288 \pm 5$  mosmol/kgH<sub>2</sub>O anzunehmen ist. Zufällig (!) ist die reale Osmolalität (288 mosmol/kgH<sub>2</sub>O), die physiologisch wirksam ist, praktisch identisch mit der theoretischen Osmolarität (291 mosmol/l), berechnet aus der analytischen Zusammensetzung. Zum Vergleich: Die sog. physiologische NaCl-Lösung (0,9 g/dl, 154 mmol/l NaCl) hat eine theoretische Osmolarität von 308 mosmol/l und eine reale, berechnete und auch gemessene Osmolalität von 286 mosmol/kgH<sub>2</sub>O, d. h. sie ist eindeutig „isoton“. Es scheint gerechtfertigt zu sein, Infusionslösungen in einem Bereich von 280 - 300 mosmol/kgH<sub>2</sub>O als isoton zu bezeichnen (Normalwert  $\pm$  doppelte Standardabweichung).