

Determinanten des insensiblen Flüssigkeitsverlustes

Perspiratio, Proteinshift und endotheliale Glykokalyx

»Ein Mythos, der dem Logos nicht
standhält, zerbricht an der Wahrheit«

Papst Benedikt XVI

Flüssigkeitsmanagement ist nicht nur in der perioperativen Anästhesiologie und Intensivmedizin ein zentrales Element ärztlichen Handelns. Das Thema ist hochaktuell [69] und entsprechende Übersichtsarbeiten und Stellungnahmen erscheinen in großer Anzahl in den nationalen und internationalen Fachzeitschriften [5, 11, 14, 17, 19, 23, 29, 31, 41, 44, 45, 53, 54, 55, 56, 57, 77, 78, 91, 95, 96, 97, 101, 110, 116, 121, 122, 126, 130, 131, 138, 151, 155, 156, 168, 169]. Während bezüglich der Zusammensetzung eines idealen Kristalloids, zumindest theoretisch, zunehmend Klarheit herrscht [33, 102, 128, 133, 134, 167, 176], findet v. a. im amerikanischen Raum hinsichtlich des adäquaten Ersatzes akuter Blutverluste nach wie vor eine Kristalloid-Kolloid-Debatte statt [11, 23, 81], und auch die Frage nach dem idealen Kolloid ist zu diesem Zeitpunkt kaum abschließend zu klären [38, 138].

Veränderungen des Blutvolumens lassen sich perioperativ nur indirekt abschätzen, z. B. über Veränderungen des zentralen Venendrucks, des arteriellen Blutdrucks

oder der Herzfrequenz. Dies ist insbesondere deshalb ungünstig, weil neben den messbaren (Blutverlust und Urinausscheidung) auch *okkulte*, also normalerweise nicht wahrnehmbare, Flüssigkeitsverluste in erheblichem Ausmaß auftreten können.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, dem Leser einen Überblick über die wichtigsten Daten zu Ausgangswerten und Störgrößen des perioperativen Volumenstatus zu vermitteln.

Die Frage nach der perioperativ zu infundierenden Menge an Kristalloid und Kolloid wird im anästhesiologischen Alltag mangels valider Daten meist individuell beantwortet, eine klinikübergreifende Standardisierung gibt es nicht. Trotzdem ist das perioperative Flüssigkeitsregime heute insgesamt eher liberal, unterstützt durch zahlreiche Empfehlungen in wissenschaftlichen Publikationen und Lehrbüchern (Tab. 1; [102, 141, 151]).

Das liberale Infusionsregime als Status quo in deutschen Operationssälen

Die i.v.-Applikation eines Flüssigkeitsbolus vor Induktion einer Allgemeinanästhesie und/oder Bestückung eines Peridural-katheters wird von vielen Autoren als Standard empfohlen [26, 98, 111, 120]. Ziel ist es, ein extrazelluläres Flüssigkeitsdefizit

auszugleichen, das während der präoperativen Nüchternzeit durch Urinproduktion und Flüssigkeitsverluste über Haut und Atemwege, auch bekannt als *Perspiratio insensibilis*, entstanden ist. Durch eine moderate Überkorrektur, also eine Vergrößerung des intravasalen Blutvolumens über den Normalwert hinaus, wird das kardio-zirkulatorische System des Patienten in die Lage versetzt, eine durch Induktion von Regional- und/oder Allgemeinanästhesie zu erwartende Vasodilatation zu kompensieren, ohne auf medikamentöse Therapie durch Katecholamine zurückgreifen zu müssen. Zudem ist mittlerweile bekannt, dass eine präoperative Volumenexpansion in der Lage ist, das postoperative Befinden signifikant zu verbessern [57, 96, 97]. Auch während des Eingriffes, insbesondere während Laparotomien, werden für erwachsene Routinepatienten kristalloide Infusionsraten von einem Liter pro Stunde und mehr empfohlen [14, 15, 19, 29, 42, 85, 150, 151, 168]. Dieses Vorgehen dient dazu, eine proportional zur Dimension der Wundfläche steigende Evaporation als Hauptstörgröße des Flüssigkeitshaushaltes zu kompensieren. Auch klinisch bestätigt sich dies regelmäßig: oftmals sind erst große, intravenös applizierte Flüssigkeitsmengen in der Lage, eine Normotonie ohne den Einsatz von Katecholaminen zu gewährleisten. Vasopressoren werden in dieser Situation als Gefahr für die Niere, als „Messwertkos-

Tab. 1 Exemplarische Aussagen aus Lehrbüchern und Übersichtsarbeiten

Aussage	Referenz
„Das Flüssigkeitsdefizit sollte zu Narkosebeginn durch 500 ml Infusion (z. B. Ringerlösung) ausgeglichen werden.“	[147] Lehrbuch
„Die Basalrate beträgt (nach der 4-2-1-Regel) 110 ml/h, das präoperative Defizit damit 1100 ml“	[100] Lehrbuch
„Der durchschnittliche 70 kg Patient hat, nach 8 Stunden Nüchternheit, ein Volumendefizit von 880 ml, die präoperativ ausgeglichen werden sollten.“	[100] Lehrbuch
„Wir empfehlen präoperativ die Gabe von 2 ml/kg pro Stunde Nüchternheit mit Ringerlaktat“	[97] Originalarbeit
„Bei leichtem 6, bei mittlerem 8 und bei schwerem Trauma 10 ml/kg/h als Flüssigkeitsersatz“	[87] Lehrbuch
„bei schwerem Trauma 10-15 ml/kg/h“	[19, 149] Originalarbeit/ Übersicht
„Routinemäßig sollten 7 ml/kg/h, bei Eröffnung der Bauchhöhle 10 ml/kg/h Halbelektrolytlösung zur Bedarfsdeckung gegeben werden“	[94] Lehrbuch

metik“ bei klinisch manifester Hypovolämie verstanden und daher nach Möglichkeit vermieden [149]. Der vermutete Shift in den *Dritten Raum* wird durch eine Erhöhung des kristalloiden Infusionsvolumens beantwortet [110]. Die Niere profitiert offensichtlich von einer eher liberalen Flüssigkeitstherapie [110, 127].

Die präoperative hypervoläme Hämodilution („volume loading“) ist eine anerkannte ärztliche Maßnahme zur Reduktion der Rate an homologen Fremdbluttransfusionen [99]. Durch eine Vergrößerung des Plasmavolumens wird die Konzentration der roten Blutzellen im Kreislauf gesenkt, um im Falle einer intraoperativen Blutung den Nettoverlust an Sauerstoffträgern zu reduzieren [36, 145, 172]. Aufgrund des geringen Aufwandes und des fehlenden Risikos einer Konserververwechslung oder -kontamination wird sie von manchen Autoren gegenüber der akuten normovolämen Hämodilution im Vorteil gesehen [99]. Letztere schützt die Ressourcen des Patienten vor Verlusten infolge chirurgischer Blutung durch die vorübergehende „Auslagerung“ von Vollblut in spezielle Beutelsysteme (im Austausch gegen Infusionslösungen). Das entnommene Blut wird in der Regel am Ende der Operation retransfundiert.

Der theoretische Unterbau der aktuellen Infusionspraxis kann wie folgt zusammengefasst werden:

1. Der Routinepatient kommt häufig mit einer relevanten intravasalen Hypovolämie zur Narkoseeinleitung [87, 94, 100, 151].

2. Ein Flüssigkeitsbolus kann das intravasale Blutvolumen auf übernormale Werte anheben [92, 99].
3. Die *Perspiratio insensibilis* steigt gegenüber der Basalrate während der Eröffnung großer Körperhöhlen stark an [87, 94, 100, 151].
4. Die Flüssigkeitsverschiebung in den *Dritten Raum* tritt inkonstant auf, eine wirksame Prävention ist nicht möglich. Ursächlich sind operatives Trauma [154] und Narkose [39]. Es scheint ein Zusammenhang mit der Größe des Eingriffes zu bestehen [137]. Diese Flüssigkeitsverschiebung ist nahezu proteinfrei [141], adäquater Ersatz ist isotone Elektrolytlösung [100].
5. Die Applikation von Katecholaminen ist eher ungünstig und sollte nur dann erfolgen, wenn eine Volumengabe nicht in der Lage ist, den Blutdruck zu stabilisieren. Katecholamine können den nutritiven Blutfluss der Organe gefährden [39, 149].

Erste Zweifel

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien publiziert, in denen es im Zusammenhang mit einer übermäßigen Volumenzufuhr zu einer Steigerung der perioperativen Komplikationsrate kam. Im Vordergrund standen negative Auswirkungen auf die kardiopulmonalen Funktionen [17, 24, 28, 52, 58, 114]. Aber auch eine Reduktion der Darmmotilität, Anas-tomoseninsuffizienzen, Wundheilungs-

störungen und Gerinnungsprobleme wurden beobachtet [17, 21, 58, 73, 122, 126, 171]. Dadurch entstand eine zunehmende Unsicherheit. Einerseits hat jeder Anästhesist großes Interesse am operativen Gesamtergebnis. Andererseits aber sieht er sich vorrangig in der Pflicht, perioperativ möglichst physiologische Verhältnisse während der unphysiologischen Rahmenbedingung Narkose aufrechtzuhalten.

Doch was sind diesbezüglich „physiologische Verhältnisse“? Wie viel Flüssigkeit verdunstet ein menschlicher Körper unter Normalbedingungen und wie viel intraoperativ? Wie hoch sind die *okkulten*, also in der Regel nicht erfassbaren, perioperativen Flüssigkeitsverluste tatsächlich? Wie setzt sich diese verlorene Flüssigkeit genau zusammen und wohin verschwindet sie? Warum kann sie die vaskuläre Barriere passieren?

In der vorliegenden Abhandlung sollen diese wichtigen Fragen grundlegend beleuchtet und nach aktuellem Kenntnisstand, soweit möglich, beantwortet werden. Ziel ist die Erstellung einer realistischen perioperativen Flüssigkeitsbilanz als entscheidende Grundlage eines optimierten Infusionsregimes.

Perioperative Pathophysiologie I

Flüssigkeitsräume und chirurgischer Stress

Der Körper besteht zu 60% aus Wasser. Das entspricht beim normalgewichtigen Erwachsenen ca. 45 l, ein Drittel davon befindet sich im Extrazellulärraum [45]. Die quantitativen Veränderungen des Extrazellulär-raumes im Kontext chirurgischer Interventionen werden nach wie vor nicht einheitlich beurteilt. Trotzdem sind derzeit gängige Infusionsregime geprägt von der Vorstellung, ein akzidentielles oder chirurgisches Trauma würde als pathophysiologische Noxe zu relevanten Flüssigkeitsverlusten aus dem „nutzbaren“ Extrazellulärvolumen in den *Dritten Raum* führen. Als für den Kreislauf potentiell nutzbar sind der interstitielle und der intravasale Flüssigkeitsraum bezeichnet worden, die Kompartimente also, die mit dem Intrazellulärraum im Gleichgewicht stehen. Der Flüssigkeits-

verlust in den *Dritten Raum* wurde als von der Flüssigkeitssubstitution unabhängige, primäre Störgröße angesehen, deren Ausmaß proportional zur Größe des Eingriffes oder Traumas zunimmt [152, 154]. Erklärt wurde dieser Verlust überwiegend durch Sequestration in das traumatisierte Gewebe. Ein großzügiger Ersatz dieser verlorenen Flüssigkeit durch kristalloide Infusionslösungen erschien indiziert [139, 153, 154]. Allerdings gibt es auch viele Hinweise darauf, dass sich das nutzbare Extrazellulärvolumen perioperativ primär nicht verändert [46, 82, 106, 164], z. T. sogar zunimmt [25, 142], und dass ein Zusammenhang zwischen einer extrazellulären Volumenexpansion und dem Infusionsregime besteht [107, 142]. Welche pathophysiologischen Abläufe liegen diesen Beobachtungen zugrunde?

Endokrinologische Antwort auf chirurgischen Stress

In der Regel beantwortet der Körper chirurgischen Stress mit einer Kombination aus entzündlicher und endokriner Reaktion [32, 58, 170], die im Wesentlichen das Ziel hat, die Volumina der verschiedenen Flüssigkeitsräume des Körpers zu erhalten.

► Unter chirurgischem Stress versucht der Organismus, die Volumina seiner Flüssigkeitskompartimente zu erhalten

Eine gesteigerte Sekretion von Aldosteron sowie eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-II-Systems führen zwar zu einem Kaliumverlust, gleichzeitig jedoch zu einer Retention von Natrium und Wasser. Die vermehrte Aktivität des antidiuretischen Hormons (ADH) bewirkt zusätzlich eine gesteigerte Wasserreabsorption im Sammelrohr der Niere und führt so zu einer postoperativen Abnahme der Diurese [32, 170]. Entzündungsmediatoren wie Interleukin 6, Bradykinin oder Substanz P erhöhen die Kapillarpermeabilität [72]. Damit ist die Abnahme der Diurese während Narkose und Operation ein durchaus sinnvolles physiologisches Ereignis.

Anaesthesist 2007 · 56:747–764 DOI 10.1007/s00101-007-1235-4
© Springer Medizin Verlag 2007

M. Jacob · D. Chappell · K. Hofmann-Kiefer · P. Conzen · K. Peter · M. Rehm Determinanten des insensiblen Flüssigkeitsverlustes. Perspiratio, Proteinshift und endotheliale Glykokalyx

Zusammenfassung

Die korrekte perioperative Flüssigkeitsbilanz ist Grundlage einer zielgerichteten Infusionspraxis. Weder Ausgangsstatus noch perioperative Veränderungen der Flüssigkeitsräume lassen sich jedoch in der täglichen Routine verlässlich bestimmen. Insbesondere die insensiblen Verluste werden nach wie vor nicht einheitlich beurteilt, und deren Substitution erfolgt daher zum großen Teil empirisch. Die vorliegende Arbeit soll die wissenschaftliche Datenlage zu diesem Thema vermitteln.

Präoperative Nüchternheit (10 h) erzeugt per se keine relevante Hypovolämie. Die Gesamtevaporation über Haut, Atemwege und Wundfläche während großer abdominalen Eingriffe beträgt beim Erwachsenen weniger als 1 ml/kg/h. Ein perioperativ inkonstant auf-

tretender Flüssigkeits- und Proteinshift in das Interstitium scheint hypervolämieassoziiert und somit vermeidbar zu sein. Die entscheidende Rolle spielt hierbei die Zerstörung der endothelialen Glykokalyx, deren weitere pathophysiologische Bedeutung bislang nur ansatzweise bekannt ist. Klinische Studien konnten den Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsrestriktion und verbessertem Outcome nach großen abdominalen Eingriffen demonstrieren.

Schlüsselwörter

Perspiratio insensibilis · Intraoperativer Proteinshift · Endotheliale Glykokalyx · Endothelial surface layer · Dritter Raum

Determinants of insensible fluid loss. Perspiration, protein shift and endothelial glycocalyx

Abstract

Accurate perioperative fluid balance is the basis of a targeted infusion regimen. However, neither the initial status nor perioperative changes of the fluid compartments can be reliably measured in daily routine. In particular, insensible losses are not consistently assessed, so that substitution therapy is generally empirical. The object of this paper is to communicate the scientific data on this topic.

Preoperative fasting (10 h) does not per se cause intravascular hypovolemia. In adults, total basal evaporation by way of the skin and airways and of any wounds during major abdominal interventions is usually less than 1 ml/kg/h. An inconstant fluid and protein

shift towards the interstitial space perioperatively seems to be associated with hypervolemia, which suggests it should be preventable. The decisive factor in this context seems to be deterioration of the endothelial glycocalyx, whose further patho-physiological impact is currently only partially known. Clinical studies have revealed a link between fluid restriction and improved outcome after major abdominal surgery.

Keywords

Insensible perspiration · Intraoperative protein shift · Endothelial glycocalyx · Endothelial surface layer · Third space

Endokrine Antwort auf Hypervolämie

Während die Auswirkungen des chirurgischen Stresses auf den Plasmaspiegel des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) nicht ganz klar sind, ist unbestritten, dass dieses Peptid unter akuter Volumenlast verstärkt freigesetzt wird [74, 90, 148, 174]. Es bewirkt eine Erhöhung der Natrium- und Wasserexkretion über die Niere [90, 105, 174]. Experimentelle Daten weisen außerdem darauf hin, dass ANP eine Alteration der vaskulären Barrierefunktion bewirken kann und zu einer gesteigerten Extravasation von Flüssigkeit und Protein führt [18, 61, 133, 161]. Bei gesunden Probanden konnte die Plasmaproteinfiltration aus dem Gefäßbett durch einen intravasal applizierten Kolloidbolus erheblich gesteigert werden [115]. Zusätzlich vermindern intravasale Flüssigkeitsboli die Sekretion von ADH und Aldosteron, die Inhibition des Renin-Angiotensin-II-Systems scheint ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Ausscheidung überschüssiger Volumina zu spielen [3, 4, 65]. ANP wirkt auf die Sekretion dieser Hormone zusätzlich hemmend, so dass ihm eine zentrale Rolle im Rahmen der physiologischen Antwort auf akute Volumenbelastungen zugeschrieben werden kann [105].

▶ Flüssigkeitsbelastung interferiert mit der physiologischen Reaktion auf chirurgischen Stress

Flüssigkeitsbelastung greift somit stark und in nur schwer vorhersagbarer Weise in die hormonellen Reaktionen des Körpers auf chirurgischen Stress ein. Insgesamt sind tendenziell eine Verminderung der stressbedingten Natrium- und Flüssigkeitsretention sowie eine erhöhte Kapillarpermeabilität zu verzeichnen.

Die Zielgröße der perioperativen Volumentherapie

Wie bei jeder anderen medizinischen Therapie auch, ist es bei der perioperativen Infusionstherapie unabdingbar, sich zunächst die Zielstellung zu vergegenwärtigen. Idealerweise möchte man bei einem primär normovolämischen Patienten mit un-

verändertem Gefäßtonus und Herzzeitvolumen die perioperativ auftretenden Flüssigkeitsverluste so adäquat wie möglich ersetzen. Nach Induktion von Allgemeiner oder Regionalanästhesie nimmt der Gefäßtonus durch periphere Vasodilatation und Stressrückgang in der Regel ab, was zu einem Blutdruckabfall führt, der als *relative Hypovolämie* interpretiert wird. Um diesen pathophysiologischen Status zu therapieren, kann man entweder den Gefäßtonus mittels Vasopressoren steigern oder durch Volumenzufuhr das dilatierte Gefäßsystem auffüllen. In der Praxis wird meist der Volumengabe der Vorzug gegeben, um einen adäquaten mittleren arteriellen Blutdruck herzustellen. Der Einsatz von Vasopressoren wird nach Möglichkeit vermieden. Wenngleich sich die extrazellulären Flüssigkeitsräume des Körpers natürlich in hohem Maße gegenseitig beeinflussen und auch austauschen, so ist es das primäre Ziel des Anästhesiologen, eine intravasale Hypovolämie zu vermeiden oder, wenn nötig, zu beheben. Auch eine Überkorrektur kommt in Frage, um ein adäquates Herzzeitvolumen zu gewährleisten.

▶ Die Zielgröße der perioperativen Infusionstherapie ist das Blutvolumen

Leider kann die Zielgröße *Blutvolumen* im Routinebetrieb nicht direkt gemessen werden und steht in dynamischem Austausch mit dem Rest des Extrazellulärraumes – dem Interstitium. Die Double-label-Blutvolumenmessung ist zwar prinzipiell als derzeitiger Goldstandard etabliert [70, 71, 130, 131], bleibt aber aufgrund des großen personellen und apparativen Aufwands derzeit noch wissenschaftlichen Fragenstellungen vorbehalten. Einfachere Alternativen, wie z. B. die Puls-Densitometrie nach Farbinjektion, konnten sich aufgrund zweifelhafter Validität nicht durchsetzen [10, 43, 62, 63, 64]. Dem Kliniker bleibt derzeit also nur die Quantifizierung des Volumenverlustes bzw., wo diese nicht möglich ist, seine ungefähre Abschätzung. Die daraus erstellte Bilanz ergibt das geschätzte extrazelluläre Defizit, das er mit einer möglichst adäquaten Substitutionstherapie beantworten möchte. Da der Kliniker über keinen direkten Zugang zum Interstitium verfügt, muss er auch beim

Ersatz von Verlusten aus diesem Kompartiment den Weg über den Intravasalraum wählen. Dies ist jedoch nicht unproblematisch, wie im Weiteren noch ausführlich dargelegt wird.

Die korrekte Bilanz – der Schlüssel zum Erfolg

Perioperative Flüssigkeitsverluste bestehen aus

- Urinproduktion,
- Wasserdampfverlust (*Perspiratio insensibilis*) über intakte Haut und Atemwege und Wundflächen,
- Blutverlust und
- Flüssigkeitsverschiebung in den *Dritten Raum*.

Das präoperative Defizit, mit dem der Patient bereits zur Narkoseeinleitung kommt, entsteht während der Nüchternzeit aus Urinproduktion und Wasserdampfverlust über Haut und Atemwege, das intraoperative Defizit aus allen oben genannten Komponenten.

Leider können lediglich zwei dieser Größen – die Urinmenge und der Blutverlust – direkt gemessen werden, wenngleich die Abschätzung des Letzteren (Blutverlust auf den Boden, in Tücher usw.) z. T. mit erheblichen Einschränkungen verbunden ist [131, 132]. Trotzdem ist die Bilanzierung dieser zwei Größen kein prinzipielles Problem und soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher behandelt werden.

Die anderen Größen jedoch, die *Perspiratio insensibilis* und der nur inkonstant auftretende Flüssigkeitsshift in den *Dritten Raum*, können im klinischen Alltag überhaupt nicht quantifiziert werden. Man ist hier auf reine Schätzungen angewiesen, unterstützt durch Formeln aus Lehrbüchern [87, 100]. Diese Bücher jedoch lassen oft die zugrunde liegenden Quellen vermissen. Im Folgenden sollen diese beiden nur schwer fassbaren Einflussfaktoren der perioperativen Flüssigkeitsbalance eingehend beleuchtet werden.

Komponenten des insensiblen Verlustes I: Die *Perspiratio insensibilis*

Übersetzt bedeutet dieser lateinische Ausdruck „nicht spürbare Ausdünstung“. Der

menschliche Körper verliert permanent und unmerklich Wasserdampf über die intakte Haut und die Atemwege. Bei akzidenteller oder iatrogener Verletzung kommt noch die Evaporation über die entstandene Wundfläche bei zerstörter Hautbarriere hinzu. Schweiß ist zwar nicht insensibel, kann jedoch quantitativ ebenfalls zur Perspiratio insensibilis gerechnet werden, denn auch er steht dem Extrazellulärraum nicht mehr zur Verfügung, wenn er auf der Körperoberfläche erscheint.

Lehrbuchwissen und Common knowledge

Die Perspiratio insensibilis wird in den Lehrbüchern, die sich mit der Infusionstherapie beschäftigen, eingehend behandelt und als eine der Hauptdeterminanten des perioperativen Flüssigkeitsverlustes angesehen [87, 141]. Zur Menge der evaporierten Flüssigkeit kann man viele sehr unterschiedliche Angaben finden. Ein aktuelles, deutschsprachiges Standardwerk der Anästhesiologie spricht von einer Basalrate von 0,5 ml/kg/h (etwa 1 l pro 24 h), die sich bis auf 300 ml/h (7,5 l pro 24 h) bei großen operativen Eingriffen vergrößern kann [141]. Ein etwas älteres Buch postuliert in Extremfällen bis zu 40 l pro Tag [119]. Auch das gestaffelte Schema für kleine, mittlere und große Eingriffe (zusätzlich zur Basalrate von 2 ml/kg/h kommen 4, 6 bzw. 8 ml/kg/h hinzu, also bis zu 800 ml/h) kann einem renommierten Lehrbuch entnommen werden [87].

Diese Lehrbuchaussagen wirken sich natürlich entscheidend auf das gängige präoperative Vorgehen aus. Noch vor Narkoseinduktion wird die Infusion eines Kristalloidbolus von 1000–1500 ml empfohlen [55, 97], um das während der Nüchternzeit aus Urinverlust und Perspiratio insensibilis entstandene präoperative Defizit des Extrazellulärspaces auszugleichen. Ziel ist die Korrektur einer durch Vasokonstriktion maskierten intravasalen Hypovolämie. Wenn bei Narkoseeinleitung dieser Kompensationsmechanismus versagt, droht ansonsten eine manifeste Hypotonie. Während dieses als Hypovolämie-Symptom interpretierten Blutdruckabfalls wird primär Volumenzufuhr anstelle der Applikation von Katecholaminen empfohlen [26, 98, 111].

Aber auch das intraoperative Vorgehen wird nachhaltig vom oben dargestellten Lehrbuchwissen beeinflusst. Zur Vermeidung eines Volumendefizits mit Katecholaminpflichtigkeit und konsekutiver Gefährdung des nutritiven Blutflusses der Organe [149] wird nicht selten die vor allem während großer abdominaler Eingriffe erwartete immense Evaporation von elektrolytfreier Flüssigkeit großzügig und antizipatorisch substituiert. Ein nierenstimulierender Effekt wird dankbar in Kauf genommen und dient als weiteres Argument für eine eher liberale Infusionstherapie. Man setzt hierbei voraus, dass der Kreislauf des Gesunden überschüssiges

Wasser problemlos über die Niere ausscheidet. Mittel der Wahl sind Kristalloide, z. T. wurden auch Halbelektrolytlösungen empfohlen [94, 147], da rational betrachtet nur elektrolytfreies Wasser verdampfen kann.

Wissenschaftlich gesicherte Originaldaten

Während zahlreiche, auch aktuelle Daten zur Perspiratio insensibilis bei Kindern oder Brandverletzten vorliegen [50, 86], sind die meisten Arbeiten zur Flüssigkeitsevaporation des erwachsenen Normalpatienten mehr als 20 Jahre alt [8, 9, 53, 60, 143, 166]. Offensichtlich gilt dieses Wissensgebiet seit langer Zeit als zufriedenstellend erforscht. Die Studien sind zwar alt, aber korrekt durchgeführt, die Daten klar und unzweifelhaft und die Ergebnisse eindeutig. Sie widersprechen allerdings den oben zusammengestellten Lehrbuchmeinungen in vielen Punkten eindrucksvoll und müssen daher dringend vor dem Vergessen bewahrt werden.

Die Daten zur Perspiratio insensibilis gliedern sich in Daten zur Evaporation

1. über die intakte Haut und die Atemwege des gesunden Erwachsenen,
2. während Allgemeinanästhesie,
3. über Wundflächen.

Erhoben wurden sie auf zwei verschiedene Arten:

Im Rahmen der indirekten Bilanzierung wurde der Patient bzw. Proband zu

Hier steht eine Anzeige.

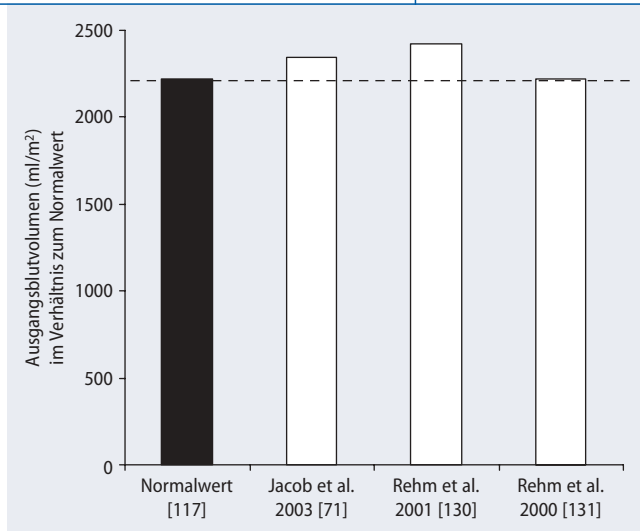


Abb. 1 Die simultane, direkte Messung beider Komponenten des Blutvolumens (Erythrozyten- und Plasmavolumen) zeigte in mehreren Studien, dass der internistisch gesunde, erwachsene Routinepatient nach 8 h Nüchternheit in der Regel mit einem hochnormalen Ausgangsbloodvolumen zur Narkoseeinleitung kommt

Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes gewogen und die zwischenzeitlich zu- und abgeführte Flüssigkeit bilanziert. Aus der Differenz wurde die Perspiratio insensibilis errechnet. Diese Methode scheint ausreichend genau zu sein, wenn es um die Evaporation von Flüssigkeit beim wachen Patienten bzw. Probanden geht. Eine Quantifizierung der Perspiratio insensibilis während chirurgischer Interventionen erscheint mit dieser Methode jedoch problematisch, weil sie mit großen Unschärfen behaftet ist (Blutverluste auf den Boden, Flüssigkeitsverluste in Tücher usw.).

Die direkte Messung diente v. a. der Quantifizierung einer Evaporation über offene Wundflächen. Eine Messkammer mit Humiditätssensor wurde direkt über dem zu untersuchenden Körperareal platziert. Nach entsprechender Kalibration konnte über die Zunahme der Luftfeuchtigkeit pro Zeiteinheit die aus dem Areal verdampfte Flüssigkeitsmenge direkt gemessen werden.

Durch diese Messmethoden wurden folgende Erkenntnisse gewonnen:

Prinzipiell üben sowohl sichtbare Schweißproduktion als auch Luft- und Körpertemperatur einen gleichsinnigen Einfluss auf die Höhe der Perspiratio insensibilis aus [83]. Auch ein hoher Hydratationsgrad steigert die Flüssigkeitsevaporation [8, 53]. Umgekehrt kann bei niedriger Hydratation die automatische Erniedrigung der Perspiratio insensibilis als Schutzreaktion des Körpers interpretiert werden [8]. Eine inverse Korrelation mit der Perspiratio insensibilis kann

te für die Luftfeuchtigkeit gezeigt werden. Keinen Einfluss hatten Geschlecht, Alter und Körpergewicht [34, 35]. Rein physikalisch betrachtet sind dies keine großen Überraschungen. Abgemildert wird der Nettoverlust an Flüssigkeit durch das im Organismus während des aeroben Stoffwechsels permanent anfallende Oxidationswasser von etwa 0,2 ml/kg/h [40, 141]. Im Folgenden sollen die gesicherten quantitativen Erkenntnisse hinsichtlich der Perspiratio insensibilis für drei perioperative Standardsituationen konkret beleuchtet werden.

Standardsituation 1: Der wache Erwachsene mit intakter Hautbarriere

Die Literatur hierzu ist reich an Daten, die hauptsächlich durch Bilanzierung gewonnen wurden. Studien aus den gemäßigten Breiten [8, 113, 140, 160] registrieren eine Basalrate im „steady state“ von etwa 1 l pro 24 h (30 ml/m² Körperoberfläche (KOF)/h oder 0,5–0,7 ml/kg/h). In Studien aus den Tropen [6, 35, 159] vergrößert sich zwar der Streubereich der Angaben (bis zu 4 l pro 24 h), aber auch im feucht-warmen Klima wurden Werte unter 1 l pro 24 h beobachtet. Scheinbar limitiert die hohe relative Luftfeuchte die Flüssigkeitsevaporation infolge der höheren Lufttemperatur. Griechische Forscher [34] fanden eine dem warmen, trockenen südlichen Klima angemessene, leicht erhöhte Basalrate von etwa 1500 ml/24 h (etwa 37 ml/m² KOF/h oder 0,9 ml/kg/h). Insgesamt bestätigen die Originaldaten viele Lehrbuchangaben zur Basalrate: der gesunde Mensch mit intakter Hautbarriere verliert in der gemä-

ßigten Klimazone etwa 0,5 ml/kg/h oder 1 l pro 24 h durch Verdampfung über die intakte Haut und die Atemwege.

Internistisch gesunde Erwachsene verlieren im Wachzustand etwa 0,5 ml/kg/h als Perspiratio insensibilis

Dies hat rechnerisch folgende Konsequenzen für das präoperative Defizit:

Während einer Nüchternzeit von 6 bis 8 h entsteht über die Perspiratio insensibilis im Extrazellulärraum (EZR, gesamt etwa 15 l) ein Defizit von weniger als 300 ml. Die Urinausscheidung beträgt während dieses Zeitraumes etwa 400 ml [87], so dass am Ende einer Nüchternzeit von 8 h im EZR ein Defizit von 700 ml bzw. 5% besteht. Bezogen auf den Anteil des Plasmavolumens am gesamten EZR errechnet sich daraus ein vernachlässigbares, nüchternheitsbedingtes intravasales Defizit von lediglich rund 100 ml.

Internistisch gesunde Erwachsene haben auch nach 8 h Nüchternheit in der Regel kein intravasales und kein relevantes extrazelluläres Defizit

Direkte Messungen der Ausgangsbloodvolumina verschiedener Kollektive konnten sogar zeigen, dass internistisch gesunde Routinepatienten (ASA I-II), die sich einem großen Abdominaleingriff unterziehen mussten, nach mehr als 8 h Nüchternzeit mit einem hochnormalen Ausgangsbloodvolumen im Operationssaal eintrafen (Abb. 1; [71, 117, 130, 131]).

Standardsituation 2: Der Mensch in Narkose ohne Trauma

Auch in Narkose wird permanent Wasserdampf über die zwei bereits beschriebenen Wege verloren: über die intakte Haut und über die Atemwege. Theoretisch sollte man während Allgemeinanästhesie eine gegenüber dem Wachzustand verringerte Perspiratio insensibilis erwarten, bedingt durch eine erniedrigte Stoffwechselleistung und eine i. d. R. erniedrigte Raum- und konsekutiv zumindest leicht erniedrigte Körpertemperatur [40].

► Die Perspiratio insensibilis ist während Allgemeinanästhesie geringer als im Wachzustand

Diese theoretischen Annahmen konnten direkte Messungen in der Expirationsluft und über repräsentativen Körperarealen von Patienten vor Operationen bestätigen. Der erwachsene Mensch verliert in Narkose während Beatmung durch ein Nichtrückatmungssystem jeweils etwa $10 \text{ ml/m}^2 \text{ KOF/h}$ über die intakte Haut und über die Atemwege, also insgesamt $20 \text{ ml/m}^2 \text{ KOF/h}$ [136] und damit etwas weniger als der wache Proband (s. oben). Bei Verwendung der heute in Deutschland gebräuchlichen, modernen Rückatmungssysteme kann man daher davon ausgehen, dass die Perspiratio insensibilis in Narkose gegenüber dem Wachzustand deutlich erniedrigt ist.

Standardsituation 3: Der Mensch in Narkose mit chirurgischem Trauma

Die Zerstörung der Hautbarriere, insbesondere bei großen abdominalen Eingriffen, ist bei vielen Anästhesisten geradezu berüchtigt. Sie glauben, dass die Perspiratio insensibilis unter diesen Bedingungen extrem ansteigt. Und tatsächlich wurde bereits 1932 von einer perioperativ drastisch gesteigerten Flüssigkeitsevaporation berichtet [27]. Mittlerweile wurde jedoch erkannt, dass eine intraoperative Ermittlung der Perspiratio insensibilis durch Bilanzierung, wie sie in dieser alten Arbeit zur Anwendung kam, relativ ungenau sein dürfte [12]. Es schien daher umso bedeutsamer, sich hier nur auf direkte Messungen zu verlassen. Solche förderten im Jahre 1977 Erstaunliches zutage. Die maximale Eventerationsion führt zu einer zusätzlichen Evaporation von $0,5 \text{ ml/kg/h}$ [84]. Der gefürchtete chirurgische „worst case“ steigert die basale Perspiratio insensibilis also lediglich auf insgesamt rund 70 ml/h . Die als Wasserdampf verlorene Flüssigkeitsmenge ist in diesen Fällen also um mehrere Größenordnungen vom Common knowledge entfernt! Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Perspiratio insensibilis über den eventerierten Darm innerhalb von 20 min auf 50% des Initialwertes sinkt [84].

■ Die Perspiratio insensibilis des normalgewichtigen gesunden Erwachsenen liegt also auch während großer Baueingriffe unter 100 ml/h .

Diese Erkenntnis wirft jedoch viele weitere Fragen auf. Wie kann man sie mit der alltäglichen klinischen Erfahrung vereinbaren, die oftmals zeigt, dass auch große Kristalloidmengen nicht in der Lage sind, eine klinisch manifeste Hypovolämie zu verhindern, geschweige denn zu therapieren? Wohin verschwinden diese großen Mengen an Wasser, wenn sie offensichtlich nicht verdampfen? Sind sie tatsächlich im Körper verblieben? Kann dieses Phänomen allein mit der Verschiebung in den *Dritten Raum* erklärt werden? Dabei stellt sich eine ganz grundlegende Frage: Was genau ist eigentlich der *Dritte Raum*?

Komponenten des insensiblen Verlustes II: Verluste in den sog. Dritten Raum

Lehrbuchwissen und Common knowledge

Der *Dritte Raum* war und ist Gegenstand vieler Spekulationen. So wurde er als Flüssigkeitskompartiment bezeichnet, das weder zum funktionellen Extrazellulärraum noch zum Intrazellulärraum gehört [119]. Obwohl man diesen Raum mit Indikatorverdünnung identifiziert zu haben glaubte, ist man sich bis heute nicht sicher, ob er wirklich existiert [119]. Auch als sequestrierte, „transzelluläre“ Flüssigkeitsansammlung wurde der „third space“ beschrieben, die sich jeglichen Regulationsmechanismen des Wasser- und Elektrolythaushaltes entziehe. Neben Ödemen sollen hierzu noch Sekrete des Magen-Darm-Traktes und Urin sowie die quantitativ zu vernachlässigenden inneren und äußeren Liquorräume und das Augenkammerwasser gehören [125]. Laut einem neueren Lehrbuch [141] kommt es besonders bei Gewebetraumatisierung zur Flüssigkeitsverschiebung in den *Dritten Raum* mit Ausbildung eines interstitiellen Ödems. Auch eine Unterteilung in einen anatomischen und einen nicht-anatomischen Anteil wurde bereits vorgenommen [20, 21]. Die Zusammensetzung der in den *Dritten Raum* sequestrierten

Flüssigkeit entspricht nach Lehrbuchmeinung dem der Extrazellulärflüssigkeit und sollte daher durch Infusion einer isotonen Kochsalzlösung ersetzt werden [141].

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass der *Dritte Raum* bis heute nicht exakt definiert ist. Es handelt sich um einen historischen Ausdruck für ein variabel großes, letztlich unidentifiziertes Kompartiment, dem Flüssigkeitsverschiebungen zugeordnet werden, die man sich anders nicht erklären kann. Es gibt bislang keinen stichhaltigen Beweis für seine Existenz, so dass derzeit davon auszugehen ist, dass der Großteil der perioperativ in den *Dritten Raum* verlorenen Flüssigkeit in das Interstitium verschoben wird.

Verschiebung in das Interstitium – quantitative Originaldaten

Während großer Operationen scheint das Interstitium Flüssigkeitsmengen zwischen 3 und 6 l aufzunehmen, wie Studien durch Wiegen von Patienten vor und nach solchen Eingriffen ermittelt haben [17, 30, 91, 118]. Auch direkte Blutvolumenmessungen zeigten übereinstimmende Resultate: Am Ende großer gynäkologischer Baueingriffe wies die perioperative Flüssigkeitsbilanz regelhaft einen Einfuhrüberschuss von rund 4 l auf, was relativ genau der Menge an perioperativ infundiertem Kristalloid entsprach (► **Abb. 2**; [131]). Offensichtlich sind 4 l Flüssigkeit aus der Zirkulation verschwunden und belasten das Interstitium [131].

► Die perioperativ in das Interstitium verschobene Flüssigkeit ist proteinhaltig

Darüber hinaus belegten mehrere Arbeiten, dass dieser Shift nicht zufriedenstellend durch einfache Flüssigkeitsbilanzen zu beschreiben ist [127, 173]. So existieren Hinweise darauf, dass auch Proteine in quantitativ relevanten Mengen den Intra-vasalraum verlassen [7, 129], wenngleich dies mit den herkömmlichen Vorstellungen zur intakten vaskulären Barriere nur schwer vereinbar scheint. Durch Proteinbilanzen konnte schließlich gezeigt werden, dass während großer Baueingriffe zur Behandlung gynäkologischer Malignome mehr als ein Drittel des gesamten intravasalen Proteinpools die „intakte“

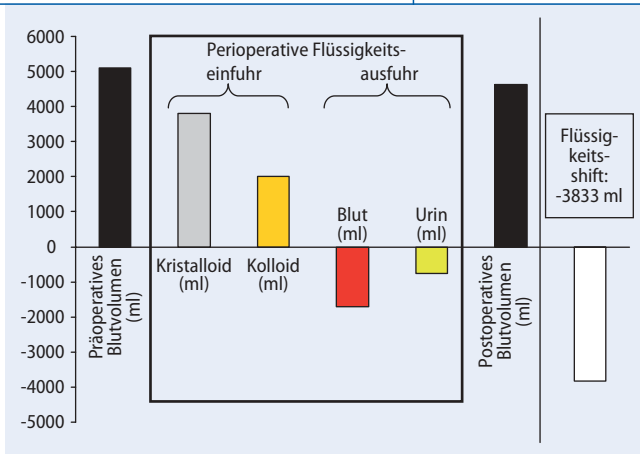


Abb. 2 ▲ Medianer perioperativer Volumenstatus von 13 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die sich unter einem „Standardinfusionsregime“ (Kristalloid: 1 l/h, Kolloid: bei Blutverlust im Volumenverhältnis 1:1) in kurativer Absicht einer Laparotomie unterzogen. Durch die direkte Messung des Blutvolumens (Double-label-Technik) konnte ein perioperativer Flüssigkeitsshift von annähernd 4 l aus dem Gefäßsystem über die Barriere hinweg in Richtung Interstitium nachgewiesen werden. (Aus [129])

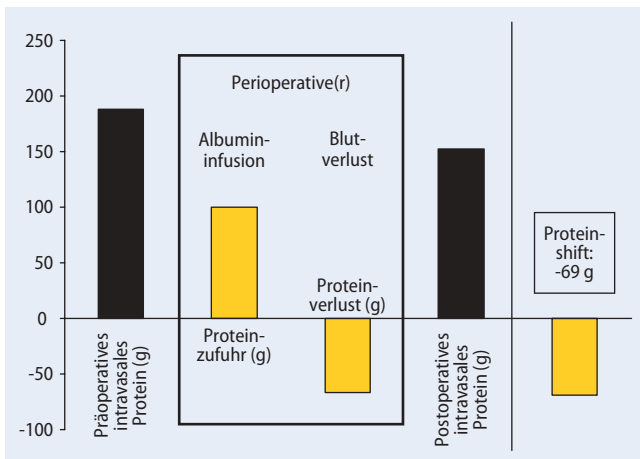


Abb. 3 ▲ Mediane perioperative Proteinbilanz von 13 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die sich unter einem „Standardinfusionsregime“ (Kristalloid: 1 l/h, Kolloid: bei Blutverlust im Volumenverhältnis 1:1) in kurativer Absicht einer Laparotomie unterzogen. Durch die direkte Messung des Plasmavolumens (Indozyaningrün-Verdünnung) und der Plasmaproteinkonzentration konnte ein medianer Shift von etwa 70 g (mehr als 1/3 des gesamten intravasalen Pools) über die vaskuläre Barriere hinweg in Richtung Interstitium nachgewiesen werden. (Aus [129])

Gefäßwand passiert und zusammen mit 4 l Flüssigkeit als intraoperativer Proteinshift in das Interstitium verlagert wird (▣ **Abb. 3**; [129]).

➤ **Der kolloidosmotische Druck des Interstitiums ist mit dem des Intravasalraums vergleichbar**

Eine ganze Reihe experimenteller Arbeiten lieferten in den letzten Jahren zudem

gute Hinweise darauf, dass das Interstitium eben nicht nur aus Wasser und Elektrolyten besteht, sondern dass es Proteinkonzentrationen aufweist, die nahe an die des Plasmas heranreichen [1, 18, 71, 130, 132, 133].

Wie sind diese Beobachtungen nun aber mit dem Starling-Prinzip [79, 146] vereinbar? Und unter welchen Bedingungen kommt es zu diesem Shift proteinhaltiger Flüssigkeit?

Perioperative Pathophysiologie II

Vom Starling-Prinzip zur endothelialen Glykokalyx

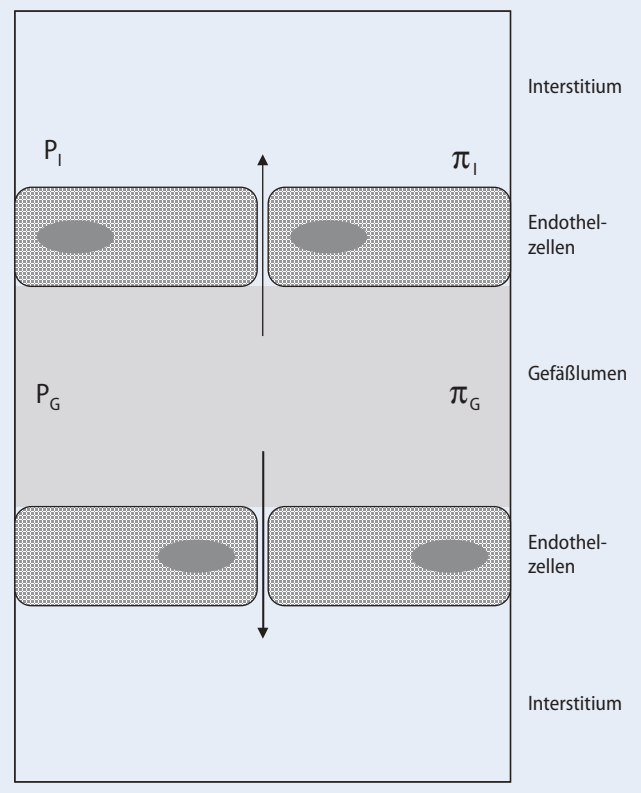
Die vaskuläre Barrierefunktion, so ist man sich bis heute weitgehend sicher, wird durch die Starling-Gleichung beschrieben (▣ **Abb. 4**) [79, 146].

Dieses nach wie vor anerkannte Prinzip fordert einen ausgeprägten kolloidosmotischen Konzentrationsgradienten zwischen intra- und extravasal, um Wasser im Gefäßsystem zu binden. In den letzten Jahren mehrten sich jedoch Hinweise darauf, dass diese Gleichung nicht ganz korrekt sein kann. Wiederholt konnte experimentell gezeigt werden, dass die interstitielle Proteinkonzentration der intravasalen nahezu gleicht, die vaskuläre Barriere aber dennoch funktioniert [18, 68, 133]. Da hierdurch der von Starling geforderte kolloidosmotische Druckgradient nach intravasal praktisch wegfiel, würde aus diesem Befund eine theoretisch errechnete Nettofiltration in das Interstitium resultieren, welche die Kapazität des Lymphsystems bei weitem übersteigen würde und die auch nicht den tatsächlichen Verhältnissen in vivo entspricht [2, 59, 89]. Dieses „Low-lymph-flow-Paradox“ [89] deutete bereits vor mehreren Jahren an, dass das Starling-Prinzip nicht in der Lage ist, die vaskuläre Barrierefunktion zufriedenstellend zu beschreiben. Was aber könnte der Grund dafür sein, dass Flüssigkeit auch dann noch in den Gefäßen verbleibt, wenn sich intra- und extravasale onkotische Drucke angleichen [2, 59]? Wo liegt das Problem in der Starling-Gleichung?

Schon seit den 60er Jahren ist bekannt, dass die endotheliale Oberfläche von einer *Glykokalyx* bedeckt wird. Dabei handelt es sich um eine dünne Schicht aus Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen, deren Bedeutung lange Zeit unbekannt war und aufgrund der elektronenmikroskopisch darstellbaren Dicke von weniger als 20 nm [93] lange Zeit auch kaum hinterfragt wurde. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass diese Struktur äußerst fragil ist und bei herkömmlicher Gewebefixierung bereits vor Durchführung der Elektronenmikroskopie nahezu vollständig zerstört wird. Eine moderne Markierungstechnik

auf Lanthanbasis [18, 68, 133, 165] zeigte eine intakte endotheliale Glykokalyx, die sich mit einem Durchmesser von 400 nm teilweise dicker darstellte als die Endothelzelle selbst (■ **Abb. 5**). Dies erklärte auch erstmals zufriedenstellend die intravitalmikroskopische Beobachtung, dass Blutzellen selbst in den kleinsten Kapillaren praktisch nie die anatomische Gefäßwand berühren, sondern auf Distanz gehalten werden, ein in der Vergangenheit als rein physikalischer *Fahreus-Effekt* beschriebenes Phänomen [37]. Rehm et al. [133] stellten schließlich ihr auf experimentellen Befunden beruhendes „Double-barrier-Konzept“ vor. Nach diesem neuen Modell zur vaskulären Permeabilität stellen sich zwei kompetente Barrieren dem Ausstrom von Flüssigkeit und Kolloiden entgegen: die endotheliale Glykokalyx und die Endothelzelle selbst. Damit deutet sich an, dass in der Vergangenheit viele Untersuchungen zur vaskulären Barrierefunktion möglicherweise an insuffizienten (weil glykokalyxfreien) Modellen durchgeführt wurden (z.B. Endothelzellkulturen oder isolierte, postischämische Gefäßpräparate). Diese Studien hätten dann nur Erkenntnisse zur Endothelzellbarriere, aber keinerlei Einblicke in die physiologische Funktion der sehr fragilen endothelialen Glykokalyx geliefert [133]. Adamson et al. [2] konnten zwischen dem klassischen Starling-Prinzip und der auch von Ihnen beobachteten hohen interstitiellen Kolloidkonzentration vermitteln. Sie entdeckten einen kolloidosmotischen Konzentrationsgradienten als Träger der vaskulären Integrität, der sich nur zwischen Glykokalyx und dem schmalen Raum unter dieser Struktur ausbildet, bei nahezu gleicher Kolloidkonzentration in Gefäß und Interstitium. Unmittelbar unter der endothelialen Glykokalyx, aber noch lumenseitig der Gefäßwand, ist die Albuminkonzentration umso niedriger, je größer der effektive Filtrationsdruck ist. Die Glykokalyx stellt sich als *Kolloidfilter* den auswärts strömenden Proteinen entgegen und lädt sich dadurch immer weiter mit Kolloiden auf. Jacob et al. [68] beobachteten, dass nicht der kolloidosmotische Druck das Plasma, sondern vielmehr die Art des intravasal verfügbaren Kolloids von Bedeutung für die Qualität der vaskulären Barrierefunktion

Abb. 4 ▶ Die „klassische“ Formel nach Starling erklärt die vaskuläre Barrierefunktion über die Aufrechterhaltung eines kolloidosmotischen Gradienten zwischen dem intravasalen und dem interstitiellen Raum: $J_v/A = L_p \times [(P_G - P_I) - \sigma(\pi_G - \pi_I)]$
 J_v/A Filtrationsrate pro Fläche; L_p hydraulische Leitfähigkeit der Gefäßwand; $P_G - P_I$ hydrostatische Druckdifferenz zwischen dem Gefäßlumen [G] und dem Interstitium [I]; σ Reflektionskoeffizient, $\pi_G - \pi_I$ onkotische Druckdifferenz zwischen dem Gefäßlumen und dem Interstitium



ist. Sie integrierten die beschriebenen Befunde schließlich durch die Identifikation des „endothelial surface layer“ (ESL) als physiologische Wirkform der Glykokalyx zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckgradienten (■ **Abb. 6**; [67]). Die Gruppe konnte zeigen, dass erst eine mit geeigneten Kolloidmolekülen beladene endotheliale Glykokalyx in der Lage ist, als suffiziente Barriere gegen Extravasation zu wirken. Demnach dürfte auch ein gewisser Mindestplasmaspiegel an Albumin erforderlich sein, um einen funktionalen ESL, bestehend aus der endothelialen Glykokalyx und gebundenen Plasmaproteinen, zu erhalten [68]. Erst diese mit Albumin „aufgeladene“ Glykokalyx bildet, neben dem mechanischen Widerstand der Endothelzellen, die entscheidende Determinante der vaskulären Barriere gegen Extravasation [67].

➤ **Die endotheliale Glykokalyx baut sich mit Plasmaproteinen zum Endothelial surface layer auf**

Die Starling-Gleichung ist daher nach diesen neuen Erkenntnissen nicht falsch, sie benötigt lediglich eine Modifizierung.

Hierbei wird der real nicht vorhandene kolloidosmotische Konzentrationsgradient zwischen intravasal und interstitiell durch den Gradienten zwischen der Glykokalyx und dem schmalen Spalt darunter ersetzt (■ **Abb. 6**).

Durch den hydrostatischen Druckgradienten wird ein permanenter Plasma-Auswärtsstrom aufrechterhalten, der durch den Glykokalyxfilter weitgehend von Proteinen befreit wird. Dadurch wird die Glykokalyx mit Plasmaproteinen zum ESL aufgeladen, der schmale Spalt darunter jedoch bleibt weitgehend proteinfrei – der Gradient nach der „neuen“ Starling-Gleichung entsteht. Dieser Gradient ist somit auf eine physiologisch aktive endotheliale Glykokalyx angewiesen. Vieles spricht dafür, dass zwischen einem Flüssigkeits- und Proteinshift in den interstitiellen Raum und einer Alteration des ESL ein Zusammenhang besteht.

➤ **Der Endothelial surface layer ist eine wichtige Komponente der vaskulären Barriere**

Der innerhalb des ESL gebundene, nicht zirkulierende Anteil des Plasmavolumens des Menschen wurde durch

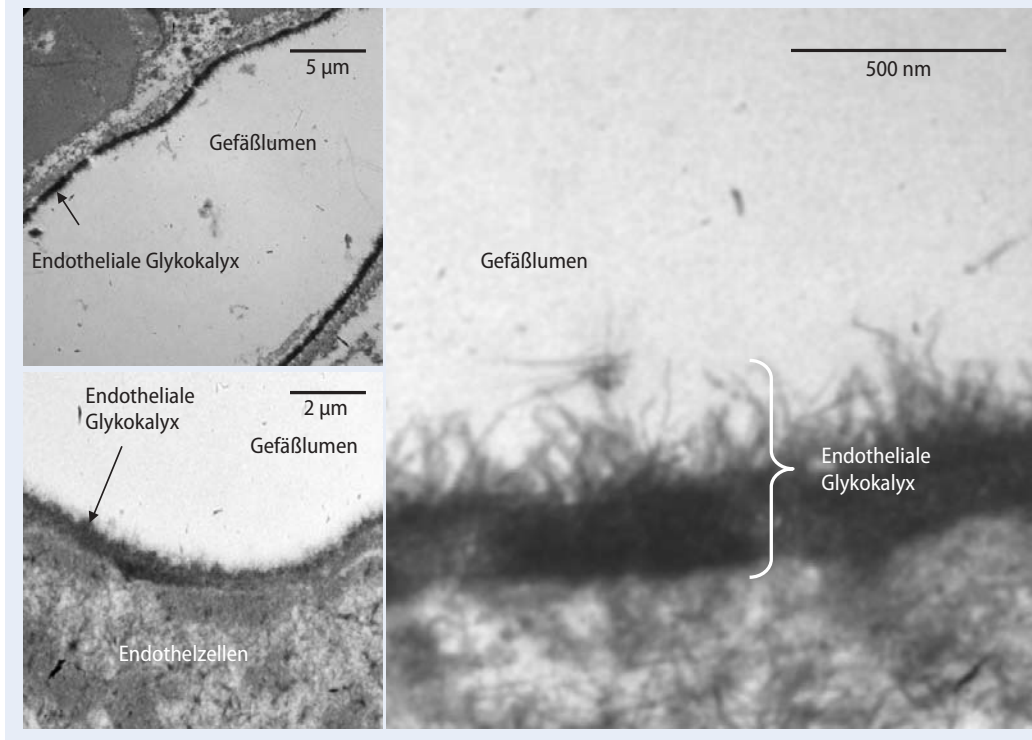


Abb. 5 ◀ Die endotheliale Glykokalyx in der elektronenmikroskopischen Aufnahme, fixiert mit einer speziellen Technik auf Lanthanbasis [18, 67, 68, 134, 165]

Double-label-Messung mit etwa 400–700 ml quantifiziert [71, 131, 132]. Auch von einem Gesamtvolumen von mehr als 1500 ml unter Normalbedingungen wurde berichtet [109]. Bei einer gesamten endothelialen Oberfläche von rund 350 m² [124] errechnet sich hieraus eine funktionelle Dicke des ESL von 1–2 µm [123]. Dadurch dürften zirkulierende Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) im Normalfall kaum Kontakt zur endothelialen Zelloberfläche haben, auch Adhäsionsmoleküle von Endothelzellen (z.B. ICAM-1) liegen während physiologischer Verhältnisse weit unter dieser Schicht verborgen. Verschiedene pathophysiologische Bedingungen jedoch können den ESL alterieren. Identifiziert wurden bislang z. B. die Freisetzung von TNF- α , oxidierten Lipoproteinen oder anderen Entzündungsmediatoren. Auch Hyperglykämie kann hierzu beitragen [18, 51, 109]. So ist es nicht verwunderlich, dass z. B. während einer Sepsis die vaskuläre Barriere leidet und generalisierte Ödeme entstehen [16]. Ebenso wenig überrascht in diesem Kontext die Angiopathie im Rahmen eines Diabetes mellitus [108]. Aber auch für lokal ablaufende Entzündungsprozesse könnte die Funktionsweise der endothelialen Glykokalyx der entscheidende Schlüs-

sel zum Verständnis vieler pathophysiologischer Abläufe sein. Werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, könnte der Abbau der Glykokalyx dazu führen, dass Adhäsionsmoleküle für immunkompetente Zellen lokal oder sogar generalisiert zugänglich werden. Abgespaltene Heparansulfate wirken zusätzlich chemotaktisch auf Leukozyten [75] und erhöhen damit durch einen positiven Feedback-Mechanismus deren Präsenz am Ort der Inflammation. Ähnliches gilt für Thrombozyten. Bei Zerstörung der endothelialen Glykokalyx haben diese plötzlich „ungewohnten“ Kontakt zu den Endothelzellen. Dies führt zur Adhäsion [163]. So könnte die Zerstörung der Glykokalyx bei Sepsis oder Ischämie ein wesentlicher, vielleicht sogar *der* initiale Trigger für Leukozytenadhärenz, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Permeabilitätsstörung mit Ödementwicklung sein.

◀ Die endotheliale Glykokalyx spielt womöglich eine zentrale Rolle bei der Entstehung lokaler und generalisierter Entzündungsreaktionen

Besonders interessant für die perioperative Situation ist das während Hypervo-

lämie freigesetzte Hormon ANP, das neben seiner natrium- und wasserausscheidenden sowie vasodilatatorischen Funktion [120] offensichtlich noch eine weitere Eigenschaft besitzt, die die Integrität der Glykokalyx gefährdet. So konnte experimentell gezeigt werden, dass dieses Hormon auf derzeit noch ungeklärtem Wege in der Lage ist, die endotheliale Glykokalyx zu zerstören [18]. ANP ist damit für die Erklärung der Volumeneffekte von Infusionslösungen von höchster Bedeutung.

▶ ANP bewirkt im Experiment die Zerstörung der endothelialen Glykokalyx

Nach Darlegung von Ausmaß und Pathophysiologie der *okkulten* Flüssigkeitsverluste, zu denen der intraoperative Proteinshift offensichtlich einen wesentlich bedeutsameren Beitrag leistet als die Perspiratio insensibilis, werden nun die Folgen für das perioperative Vorgehen betrachtet. Werfen wir hierzu zunächst einen Blick auf die gemessenen Volumeneffekte der verschiedenen Infusionslösungen.

Der Volumeneffekt isoonkotischer kolloidaler Infusionslösungen

Lehrbuchwissen und Common knowledge

Sogenannte isoonkotische Präparate mit 6% Hydroxyethylstärke (HES) und 5% Humanalbumin [13, 103] haben einen initialen Volumeneffekt von nahezu 100%. Daher kann man im Rahmen akuter Blutverluste durch Substitution im Verhältnis 1:1 das Plasmavolumen vergrößern und so das intravasale Blutvolumen konstant halten [87, 102, 141]. Durch einen präoperativen Flüssigkeitsbolus kann man das intravasale Blutvolumen expandieren, diese sog. akute hypervolämie Hämodilution reduziert den Einsatz von Fremdblut [99, 172]. Höherprozentige Präparationen besagter Kolloide wirken als *Plasmaexpander*, d. h. ihr Volumeneffekt liegt infolge der Rekrutierung interstitieller Flüssigkeit weit über 100% [87, 102, 141].

Originaldaten

Durch direkte Blutvolumenmessung konnte den kolloidalen Lösungen mit 6% HES 200/0,5 [130], 6% 130/0,4 [71] und 5% Humanalbumin [130] unter den Bedingungen der akuten normovolämischen Hämodilution (ANH) tatsächlich ein Volumeneffekt von 90–100% beim Menschen zugeordnet werden (■ **Abb. 7**). ANH, die simultane Blutentnahme und Substitution mit kolloidalen Lösungen, entspricht modellhaft der Substitutionstherapie beim akuten Blutverlust. Dieselben Präparate weisen jedoch unter Hypervolämie, also beispielsweise als präoperativ applizierter Flüssigkeitsbolus (Volume loading, VL) oder als intraoperative zusätzliche Volumengabe bei bestehender Normovolämie einen Volumeneffekt von deutlich unter 50% auf (■ **Abb. 8**; [130]).

➤ **Kolloide, die hypervoläm appliziert werden, verlassen schnell die Zirkulation (Volumeneffekt <50%), verbleiben aber im Körper**

Obwohl also durch VL eine Einsparung von Fremdblut auf eine einfache Weise möglich erscheint [99, 172], darf je-

doch bezweifelt werden, dass diese Methode tatsächlich „safe to use“ [172] ist. So konnte nach VL ein innerhalb von Minuten einsetzender Flüssigkeits- und Proteinshift nach extravasal gemessen werden. Der Verlust entsprach im Falle der Infusion von 1379 ± 128 ml Humanalbumin (5%) etwa der Hälfte der infundierten Albuminmenge ($n=10$). Während der Infusion von 1417 ± 209 ml HES 200-Lösung (6%) trat eine mittlere Extravasation von 814 ml auf. Hierbei wurden zusätzlich zur gleichen Menge Protein 21 g HES aus dem Gefäßbett verschoben, was einem Viertel der infundierten Menge entsprach ($n=10$, [131]).

— **Während einer Hypervolämie überschreiten auch Kolloidmoleküle – neben Albumin sogar HES – die vaskuläre Schranke.**

Zeitgleich nahm das Gesamtvolumen des ESL deutlich ab [130]. Ein Flüssigkeitsbolus ist somit offensichtlich in der Lage, den experimentell als wichtige Komponente der vaskulären Barriere identifizierten

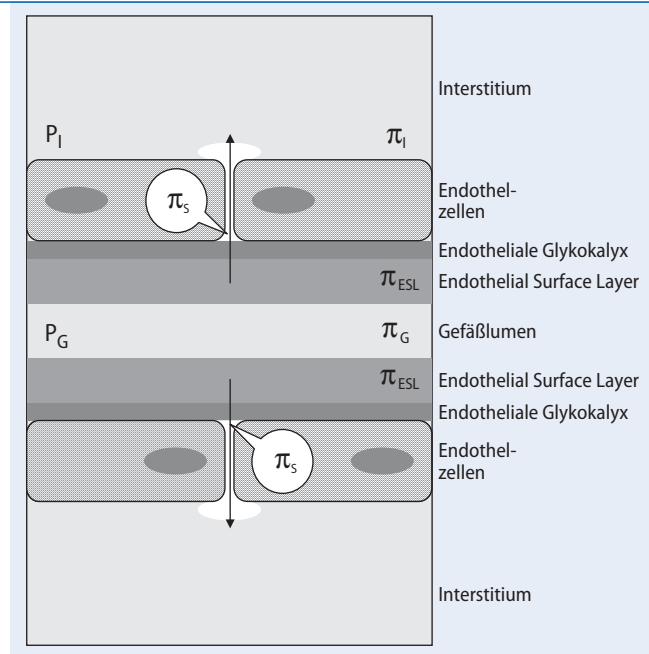


Abb. 6 ▲ Die „revidierte“ Formel nach Starling erklärt, warum nahezu gleiche kolloidosmotische Drücke in Gefäßlumen und Interstitium kein Widerspruch zu einer funktionierenden vaskulären Schranke sein müssen: der Gradient bildet sich lediglich über der endothelialen Glykokalyx aus. $J_v/A = L_p \times [(P_G - P_I) - (\pi_{ESL} - \pi_s)]$ J_v/A Filtrationsrate pro Fläche; L_p hydraulische Leitfähigkeit der Gefäßwand; $P_G - P_I$ hydrostatische Druckdifferenz zwischen dem Gefäßlumen [G] und dem Interstitium [I]; π_{ESL} onkotischer Druck innerhalb des Endothelial surface layer (ESL); π_s onkotischer Druck unterhalb („sub“) des ESL

ESL nachhaltig zu alterieren. Hypervolämie könnte damit der pathophysiologische Ausgangspunkt einer Kausalkette sein, die weitere perioperative Probleme induziert. Vermittelt werden könnte dies über die Freisetzung von ANP [18], dessen Effekte offensichtlich weit über die bereits bekannte Steigerung der Natriurese und einer zusätzlichen Vasodilatation [120] hinausgehen. Wie bereits ausgeführt, konnte experimentell gezeigt werden, dass ANP die endotheliale Glykokalyx zerstören kann.

Der Volumeneffekt isotoner kristalloider Infusionslösungen

Kristalloide besitzen keinen kolloidosmotischen Druck und werden daher von der vaskulären Barriere nicht zurückgehalten. Ihr Verteilungsraum ist daher nicht nur das Blutvolumen, sondern der gesamte EZR. Daher infundiert man mit diesen Präparaten nicht nur den Intravasal-, sondern den gesamten EZR. Bei einem körperrgewichtbezogenen Anteil des EZR von rund 20% [175] ist von einem extrazel-

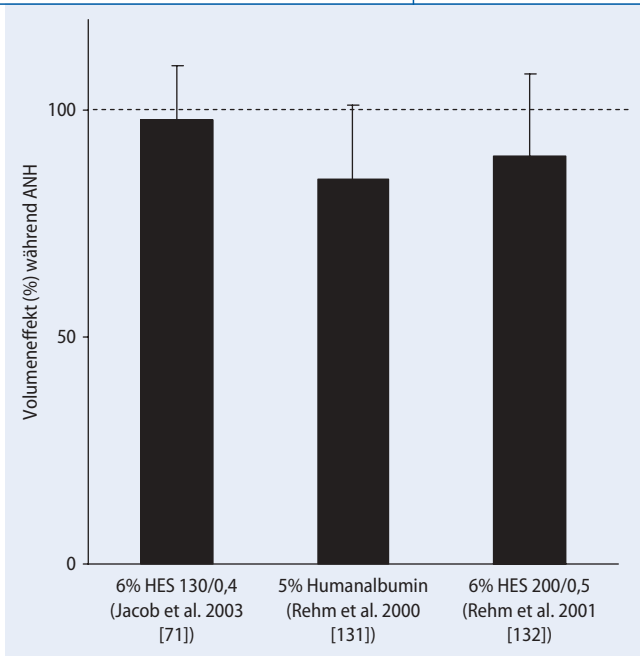


Abb. 7 ◀ Der Volumeneffekt isoonkotischer Lösungen wurde durch die Double-Label-Blutvolumenmessung unter den Bedingungen der akuten normovolämen Hämodilution (ANH) mit annähernd 100% bestimmt

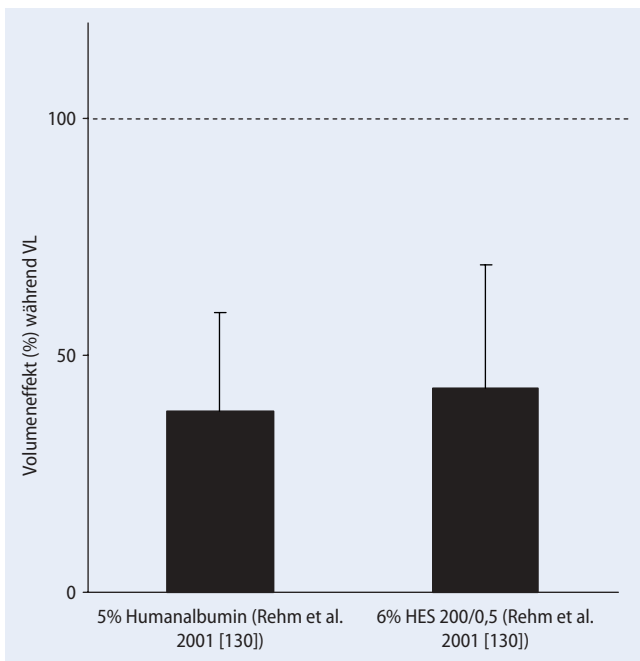


Abb. 8 ◀ Der Volumeneffekt isoonkotischer Lösungen wurde durch die Double-Label-Blutvolumenmessung unter den Bedingungen der hypervolämen Hämodilution (Volume loading, VL) mit deutlich weniger als 50% bestimmt

lulären Gesamtvolumen von etwa 14 l auszugehen. Radioaktiven Tracermessungen (Referenzmethode) zufolge beträgt das Plasmavolumen (PV) eines männlichen Erwachsenen im Mittel 1578 ml/m² KOF [117]. Bei einer mittleren KOF von 1,91 m² [117] ergibt dies ein mittleres PV von etwa 3 l oder 20% des EZR. Somit ist rechnerisch die 5fache Menge an kristalloider Lösung zu infundieren, um bei akutem Blutverlust eine intravasale Normovolämie zu halten, 80% der infundierten Lösung werden im Interstitium verteilt. Verlässliche Daten zu den tatsächlichen Volu-

meneffekten aus systematischen Double-Label-Bestimmungen existieren bis dato leider nicht. Wie vorläufige Messungen ergaben, muss jedoch davon ausgegangen werden, dass ein rein kristalloider Ersatz von Blutverlusten zumindest als wenig effizient zu bewerten ist. Die Applikation einer zum Erhalt der Normovolämie erforderlichen Flüssigkeitsmenge führt darüber hinaus zu einer erheblichen „Positivbilanz“.

So wird verständlich, dass eine Volumenbelastung zu ungünstigen Bedingungen führen kann. Gibt es aber auch

prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien, die einen messbaren Einfluss des Flüssigkeitsregimes auf das Patientenoutcome belegen und somit eine Änderung unserer Gewohnheiten rechtfertigen?

Flüssigkeitsbilanz und Outcome – Die aktuelle Datenlage

Viele Arbeiten konnten in den letzten Jahren zeigen, dass die Flüssigkeitstherapie das Outcome chirurgischer Patienten beeinflusst [17, 56, 57, 91, 95, 110, 112, 154]. In der Thoraxchirurgie setzte sich eine Flüssigkeitsrestriktion zunehmend durch, nachdem man erkannt hatte, dass dies die Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen reduziert [156, 177]. Die übrigen Studien, die das Outcome nach großen chirurgischen Eingriffen untersuchten, lieferten jedoch widersprüchliche Ergebnisse und hatten geringe Fallzahlen. Ein Datenpooling scheint aufgrund uneinheitlicher Definitionen von *liberal* und *restriktiv* wenig sinnvoll bzw. unmöglich. Einzig bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen wurden in der jüngeren Vergangenheit wiederholt positive Ergebnisse gemeldet. Einem liberalen Flüssigkeitsregime konnten hier Komplikationen wie kardiopulmonale Ereignisse [156, 169, 177], reduzierte und später einsetzende Darmmotilität [17, 56, 91, 110], Gerinnungsprobleme und Wundheilungsstörungen [17, 56], Anastomosensuffizienzen [17, 56, 110], eine schlechtere Gewebeoxygenierung [5, 85] und eine erhöhte perioperative Morbidität [17] zugeordnet werden. Bereits 2002 untersuchten Lobo et al. [91] die Auswirkungen der postoperativen Flüssigkeitstherapie auf das Outcome nach Kolonresektion an 20 erwachsenen Patienten. Während das intraoperative Regime in beiden Gruppen vergleichbar war, wurden die Patienten postoperativ in eine restriktive (<2 l pro Tag) oder eine Standardgruppe (≥3 l pro Tag) randomisiert. In der Standardgruppe wurden neben einem signifikanten Gewichtszuwachs (3 kg) ein verspätetes Einsetzen der Darmfunktion und eine verlängerte Krankenhausverweildauer verzeichnet. Eine aktuelle Studie von McKay et al. [95] mit 80 Patienten konnte dies zwar nicht bestätigen, obwohl die Protokolle zur

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Das restriktive Infusionsregime nach Brandstrup et al. [17]

Präoperativ	Trinken klarer Flüssigkeit bis 2 h vor der Operation
Ersatz des vermuteten präoperativen Defizits zu Operationsbeginn	500 ml Kristalloid minus oral aufgenommener Flüssigkeitsmengen
Volumenexpansion vor Periduralanästhesie	Nein
Perioperativer Ersatz von vermuteten Flüssigkeitsverlusten in den <i>Dritten Raum</i>	Nein
Ersatz der als Urin verlorenen Flüssigkeit	Nein
Ersatz von intra- und postoperativen Blutverlusten	Im Volumenverhältnis 1:1 mit isoonkotischem Kolloid, maximal +500 ml
Blutkomponententherapie	Ab etwa 1500 ml Blutverlust, Ziel-Hämatokrit 25–35%
Zielgröße des mittleren arterielle Blutdrucks	>60 mmHg
Erreichen des Zielblutdrucks	Mit Vasopressoren bei Bedarf

postoperativen Behandlung auf den ersten Blick vergleichbar erscheinen. Allerdings wurden die Patienten beider Gruppen intraoperativ wesentlich restriktiver behandelt als in der Studie von Lobo et al. (Basalrate 10 [91] vs. 18 [95] ml/kg/h). Zudem wurde ein großer Teil der postoperativ aufgenommenen Flüssigkeit oral appliziert [95], ein Vorgehen, das die postoperative Morbidität zusätzlich reduziert [135, 158]. Wahrscheinlich war die Behandlung der Standardgruppe in der Untersuchung von McKay et al. [95] insgesamt zu restriktiv, um messbare Störungen der Darmmotilität und eine längere Krankenhausverweildauer zu verursachen. Ihre Erkenntnisse unterstreichen daher eher die hohe Bedeutung eines gut durchdachten und standardisierten perioperativen Flüssigkeitskonzepts. Einem solchen versuchten sich Brandstrup et al. [17] im Rahmen einer multizentrischen Studie zu nähern. Diese Studie demonstrierte an 141 Patienten, die sich ausgedehnten kolorektalchirurgischen Eingriffen unterzogen hatten, dass perioperative Flüssigkeitsrestriktion die Komplikationsraten (insbesondere Wundheilungsstörungen und kardiopulmonale Ereignisse) signifikant senken konnte. Die Standardgruppe verzeichnete postoperativ eine gegenüber dem Ausgangsgewicht (am Morgen der Operation) und der Vergleichsgruppe signifikante Gewichtszunahme. Die maximale Zunahme von rund 4 kg wurde am zweiten Tag nach der Operation beobachtet, noch am 6. Tag lag sie bei etwa 2 kg. In der restriktiven Gruppe wurde postoperativ Furosemid appliziert, wenn das Ziel eines gegenüber dem Ausgangswert unveränderten Gewichtes um mehr als 1 kg überschrit-

ten wurde. Trotz einer perioperativ infolge limitierter Flüssigkeitsgabe reduzierten Urinproduktion kam es bei keinem der restriktiv behandelten Patienten zu einem akuten Nierenversagen. Das restriktive Infusionsregime von Brandstrup et al. [17] ist in **Tab. 2** dargestellt.

Dieses, einem liberaleren Vorgehen bei großen abdominalen Eingriffen nachgewiesenermaßen überlegene Regime, entspricht weitgehend den Erwartungen bezüglich der tatsächlichen Flüssigkeitsverluste, die oben vorgestellt wurden. Einzig die Nichtsubstitution der produzierten Urinmenge und des intraoperativen Proteinshifts halten wir für unphysiologisch und daher für nicht bedarfsadaptiert.

Ähnlich günstige Ergebnisse eines *restriktiven* Infusionsregimes fanden Nisanevic et al. [110] in einem heterogenen Patientenkollektiv (n=152, ASA I-III) nach abdominalen Eingriffen. Trotz eines differenzierten Algorithmus, der, im Gegensatz zur oben vorgestellten Studie, in beiden Gruppen anstatt Vasopressoren Flüssigkeitsboli in Abhängigkeit von hämodynamischer Instabilität und Urinproduktion vorsah, erhielten die Patienten der *restriktiven* Gruppe mit etwa 300 ml/h signifikant weniger Flüssigkeit (Median: 1230 vs. 3670 ml während einer mittleren Operationsdauer >4 h). In der restriktiv behandelten Gruppe konnten eine signifikant früher einsetzende Darmtätigkeit und eine verkürzte Krankenhausverweildauer registriert werden. Die Aufrechterhaltung des präoperativen Gewichtes, wenngleich in beiden Studien nicht ganz erreicht, scheint daher ein geeignetes Maß zur Beurteilung der Frage zu sein, ob eine perioperative Flüssigkeitstherapie adä-

quat ist oder nicht [17]. Dass sich die sog. Flüssigkeitsrestriktion in deutschen Operationssälen nur zögerlich durchsetzt, liegt nicht zuletzt an ihrer inadäquaten Bezeichnung. Ein rationales Infusionsregime ist nicht *restriktiv*, sondern es ersetzt bedarfsgerecht tatsächliche Verluste [69]. Und entsprechend sollten Kontrollgruppen kollektivspezifisch in künftigen Studien charakterisiert werden, um die wirklichen Grenzen einer adäquaten Infusionspraxis auszuloten.

➤ Bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen erhöht ein zu liberales Flüssigkeitsregime die postoperative Komplikationsrate

Ein weiteres Konzept für ein erfolgreiches perioperatives Flüssigkeitsmanagement ist die „goal-directed therapy“ unter Zuhilfenahme des Ösophagusdopplers [41, 104, 112, 155, 162]. Grundlage ist die Annahme, eine maximale Herzauswurfleistung sei Indikator einer optimalen Flüssigkeitstherapie. Entsprechend werden dopplerkontrolliert solange Volumenboli appliziert (z. B. 200 ml über 10 min [41]), bis keine Verbesserung der Herzauswurfleistung mehr zu verzeichnen ist. Kolloidboli sind den Kristalloidboli bezüglich einer Senkung der postoperativen Morbidität überlegen [101]. Neben einer signifikant gesteigerten Herzleistung am Ende der Operation [41, 104, 155] zeigte sich in den Interventionsgruppen eine signifikant verminderte Krankenhausverweildauer [41, 104, 112, 155, 162], von der ältere Patienten offensichtlich deutlich mehr profitieren als jüngere [157]. Für Patienten nach elektiver Kolorektalresektion (n=108) fand sich außerdem eine verminderte Komplikationsrate und eine früher mögliche Oralisierung [112], für Patienten mit proximaler Femurfraktur (n=40) eine kürzere postoperative Erholungszeit [155]. Gan et al. [41] beobachteten in einem heterogenen Patientenkollektiv (n=100) nach großen chirurgischen Eingriffen zusätzlich eine frühere Rückkehr der Darmfunktion und weniger Übelkeit und Erbrechen.

Patienten kleiner und mittelgroßer chirurgischer Eingriffe profitierten paradoxerweise von einem eher liberalen Flüssigkeitsmanagement. Es führte bei

Patienten nach Laparoskopie zu einem verringerten Schmerzscore und weniger Übelkeit und Erbrechen [96, 97]. In einer Übersichtsarbeit, die 17 randomisierte Studien untersuchte [55], konnte gezeigt werden, dass die perioperative Applikation von >1 l Flüssigkeit die postoperative Vigilanz erhöht und postoperativen Schwindel vermindert. Schließlich konnte für 48 Patienten (ASA I und II) nach laparoskopischer Cholezystektomie gezeigt werden, dass eine gesamte intraoperativ applizierte Flüssigkeitsmenge von etwa 3 l (40 ml/kg) gegenüber 1 l (15 ml/kg) zu einer schnelleren Patientenerholung und verkürzten Krankenhausverweildauer führt [57].

► **Bei kleinen und mittelgroßen chirurgischen Eingriffen profitieren Patienten von einer perioperativen Flüssigkeitsmenge von 1–3 l**

Insgesamt profitieren insbesondere Patienten nach großen thorax- oder abdominalchirurgischen Eingriffen von einer intraoperativen *Flüssigkeitsrestriktion*. Aber wie sollte man in diesem Kontext mit anästhesieassoziierten Hypotension und der daraus resultierenden Gefahr für den nutritiven Blutfluss wichtiger Organe umgehen?

Prophylaxe und Therapie der anästhesieassoziierten Hypotension

Lehrbuchwissen und Common knowledge

Ein Flüssigkeitsbolus vor der Einleitung einer Regional- oder Allgemeinanästhesie senkt die Inzidenz und Schwere einer anästhesieassoziierten Hypotension und den Bedarf an Vasopressoren im Rahmen einer anästhesieassoziierten Vasodilatation [47, 48, 49, 80, 87, 100, 119]. Speziell in der Geburtshilfe ist dies gegenüber Vasopressoren zu bevorzugen, da letztere den nutritiven Blutfluss der fetoplazentaren Einheit gefährden.

Originaldaten

Rückenmarksnahe Regionalverfahren sind geeignet, den peripheren Gefäßwi-

derstand zu reduzieren und somit den Blutdruck zu senken. Man kann sie daher gewissermaßen als Modellsituation der sog. relativen Hypovolämie betrachten. Oftmals „antizipiert“ oder „therapiert“ der Anästhesist dieses Phänomen mit einem intravenösen Flüssigkeitsbolus. Ein solches Vorgehen entspricht jedoch nicht den Ergebnissen kontrollierter Studien. Schwangere Patientinnen beispielsweise profitieren nach aktueller Datenlage nicht von einer Flüssigkeitsbelastung im Kontext der geburtshilflichen neuraxialen Blockade [66, 76, 77, 144]. Es wurde gezeigt, dass Flüssigkeitsboli weder die Inzidenz von Hypotonien nach Anlage von rückenmarksnahen Regionalanästhesien senken konnten, noch das neonatale Outcome verbesserten [66, 77, 144]. Alternativ applizierte Vasopressoren (z. B. Ephedrin, 0,25 mg/kg) hatten keinen negativen Einfluss auf die Uterusperfusion, konnten jedoch die Inzidenz von Hypotonien signifikant senken [22].

Prinzipiell kann eine moderate Vasopressorengabe als kausale Therapie einer anästhesieassoziierten Vasodilatation verstanden werden. Für nicht Schwangere wurde Noradrenalin als Vasopressor der Wahl zur Therapie der vasodilatationsbedingten Hypotension bezeichnet [88].

Fazit für die Praxis

Die basale Perspiratio insensibilis, also die Evaporation über die Haut und die Atemwege unter Normalbedingungen, beträgt beim Erwachsenen 0,5 ml/kg/h. Sie verdoppelt sich bei chirurgischer Intervention auf maximal 1 ml/kg/h. Das Blutvolumen des internistisch gesunden Erwachsenen ist nach 8 h Nüchternheit in der Regel gegenüber der Norm nicht vermindert, und auch die Steigerung der Perspiratio insensibilis während maximaler Eventeration erzeugt per se noch keinen relevanten intravasalen Volumenmangel. Quantitativ relevant hingegen ist der perioperativ inkonstant auftretende Volumenverlust in den interstitiellen Raum. Er beträgt während großer chirurgischer Eingriffe oft mehrere Liter und ist kein reiner Verlust von Wasser und Elektrolyten, sondern wird vielmehr begleitet von einem Proteinverlust aus dem Gefäßsystem, der bis zu einem

Drittel des intravasalen Gesamtbestandes an Protein betragen kann. Als primäre pathophysiologische Noxe, die einen derartigen intraoperativen Proteinshift auslösen kann, kommt nach derzeitigem Kenntnisstand die intravasale Hypervolämie in Frage, die über die Freisetzung von ANP offensichtlich in der Lage ist, die endotheliale Glykokalyx zu zerstören. Neueren Erkenntnissen zufolge ist die Starling-Gleichung nur mehr mit Einschränkungen in der Lage, die Physiologie der vaskulären Barriere zu erklären. Im Gegensatz zum ausgeprägten kolloidosmotischen Gradienten zwischen Intravasal- und Extravasalraum, den dieses klassische Prinzip fordert, weist das Interstitium eine Proteinkonzentration auf, die mit der des Plasmas vergleichbar ist. Der einwärts gerichtete Gradient, der Wasser und Protein im Gefäßsystem zurückhält, entsteht durch selektive Proteinfiltration an der endothelialen Glykokalyx. Die endotheliale Glykokalyx besitzt somit als weitere kompetente Komponente, zusätzlich zu den Endothelzellen, eine Schlüsselfunktion an der vaskulären Schranke, die es perioperativ zu schützen gilt. Hinsichtlich ihrer tatsächlichen Bedeutung für die vaskuläre Physiologie und Pathophysiologie ist derzeit aber nur die Spitze eines sicherlich gewaltigen Eisberges erschlossen.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Jacob

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern-Innenstadt
Nussbaumstraße 20, 80336 München
matthias.jacob@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Adamson RH, Clough G (1992) Plasma proteins modify the endothelial cell glycocalyx of frog mesenteric microvessels. *J Physiol* 445: 473–486
2. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X et al. (2004) Oncotic pressures opposing filtration across non- fenestrated rat microvessels. *J Physiol* 557: 889–907
3. Andersen LJ, Jensen TU, Bestle MH, Bie P (1999) Isotonic and hypertonic sodium loading in supine humans. *Acta Physiol Scand* 166: 23–30
4. Andersen LJ, Norsk P, Johansen LB et al. (1998) Osmoregulatory control of renal sodium excretion after sodium loading in humans. *Am J Physiol* 275: R1833–R1842

5. Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N et al. (2003) Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 133: 49–55
6. Badoe EA (1968) Pulmonary and cutaneous fluid losses in the Ghanaian in Korle Bu Hospital, Accra. *West Afr Med J Niger Pract* 17: 236–237
7. Barnadas MA, Cistero A, Sitjas D et al. (1995) Systemic capillary leak syndrome. *J Am Acad Dermatol* 32: 364–366
8. Baumber CD, Clark RG (1974) Insensible water loss in surgical patients. *Br J Surg* 61: 53–56
9. Baumber CD, Clark RG, Howlett P (1972) Insensible water loss in operative patients. *Br J Surg* 59: 300
10. Belin CE de, Gauquelin-Koch G, Duvareille M et al. (2006) Blood volume measurement: The comparison of pulse dye densitometry and Dill and Costill's methods. *Life Sci* 78: 1564–1569
11. Bellomo R (2002) Fluid resuscitation: Colloids vs. crystalloids. *Blood Purif* 20: 239–242
12. Benedict FG (1933) Die Messung des unmerklichen Gewichtsverlusts beim Menschen in Laboratorium und Klinik. *Z Gesamte Exp Med* 91: 340
13. Boldt J (2000) The good, the bad, and the ugly: Should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth Analg* 91: 887–895
14. Boldt J, Ducke M, Kumle B et al. (2004) Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 30: 416–422
15. Boldt J, Haisch G, Suttner S et al. (2002) Are lactated Ringer's solution and normal saline solution equal with regard to coagulation? *Anesth Analg* 94: 378–384
16. Bone RC (1991) The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115: 457–469
17. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R et al. (2003) Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens: A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 238: 641–648
18. Bruegger D, Jacob M, Rehm M et al. (2005) Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H1993–H1999
19. Campbell IT, Baxter JN, Tweedie IE et al. (1990) IV fluids during surgery. *Br J Anaesth* 65: 726–729
20. Carrico CJ, Canizaro PC, Shires GT (1976) Fluid resuscitation following injury: Rationale for the use of balanced salt solutions. *Crit Care Med* 4: 46–54
21. Chan ST, Kapadia CR, Johnson AW et al. (1983) Extracellular fluid volume expansion and third space sequestration at the site of small bowel anastomoses. *Br J Surg* 70: 36–39
22. Chan WS, Irwin MG, Tong WN, Lam YH (1997) Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: Ephedrine infusion versus fluid preload. *Anaesthesia* 52: 908–913
23. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ (1999) Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med* 27: 200–210
24. Christopherson R, Beattie C, Frank SM et al. (1993) Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anaesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anaesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 79: 422–434
25. Cleland J, Pluth JR, Tauxe WN, Kirklind JW (1966) Blood volume and body fluid compartment changes soon after closed and open intracardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 52: 698–705
26. Coe AJ, Revanas B (1990) Is crystalloid preloading useful in spinal anaesthesia in the elderly? *Anaesthesia* 45: 241–243
27. Coller FA, Maddock WG (1932) Dehydration attendant on surgical operation. *JAMA* 875
28. Collins JV, Cochran GM, Davis J et al. (1973) Some aspects of pulmonary function after rapid saline infusion in healthy subjects. *Clin Sci Mol Med* 45: 407–410
29. Dawidson IJ, Willms CD, Sandor ZF et al. (1991) Ringer's lactate with or without 3% dextran-60 as volume expanders during abdominal aortic surgery. *Crit Care Med* 19: 36–42
30. Dawson JL (1968) Acute post-operative renal failure in obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl* 42: 163–181
31. De GA, Narcisi S, Mazza E et al. (2006) Perioperative fluid management in kidney transplantation: Is volume overload still mandatory for graft function? *Transplant Proc* 38: 807–809
32. Desborough JP (2000) The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 85: 109–117
33. Dorje P, Adhikary G, Tempe DK (2000) Avoiding iatrogenic hyperchloremic acidosis—call for a new crystalloid fluid. *Anesthesiology* 92: 625–626
34. Dosios T, Billis A, Skalkas G (1974) Evaporative water loss of adult surgical patients in Greece. *Am J Surg* 128: 15–18
35. Elebute EA (1969) Evaporative fluid loss in adult Nigerian males. *Br J Surg* 56: 213–216
36. Entholzner E, Mielke L, Plotz W et al. (1994) Hypervolemic hemodilution as a means of preventing homologous blood transfusion. A simple alternative to acute normovolemic hemodilution. *Fortschr Med* 112: 410–414
37. Fahraeus R (1928) Die Strömungsverhältnisse und die Verteilung der Blutzellen im Gefäßsystem. *Klin Wochenschr* 7: 100–106
38. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350: 2247–2256
39. Finsterer U, Brechtelsbauer, Prucksunand P et al. (1975) Sodium and water balance in the dog under halothane and methoxyflurane anaesthesia (author's transl). *Anaesthesist* 24: 444–454
40. Finsterer U, Weber W, Luhr HG (1980) Electrolyte balance in major abdominal surgery. III. On insensible water losses from the peritoneal cavity (author's transl). *Anaesthesist* 29: 59–70
41. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M et al. (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97: 820–826
42. Garnett RL, MacIntyre A, Lindsay P et al. (1996) Perioperative ischaemia in aortic surgery: Combined epidural/general anaesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia. *Can J Anaesth* 43: 769–777
43. Goy RW, Chiu JW, Loo CC (2001) Pulse dye densitometry: A novel bedside monitor of circulating blood volume. *Ann Acad Med Singapore* 30: 192–198
44. Grebe D, Sander M, Heymann HC von, Carl M, Spies CD (2006) Fluid therapy – pathophysiological principles as well as intra- and perioperative monitoring. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41: 392–398
45. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ (2005) Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg* 100: 1093–1106
46. Gutelius JR, Shizgal HM, Lopez G (1968) The effect of trauma on extracellular water volume. *Arch Surg* 97: 206–214
47. Hadzic A (2007) Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. McGraw-Hill Companies, New York
48. Healy TE, Paul RK (2003) A Practice of Anesthesia. 7th edition, Arnold, London
49. Heck M, Fresenius M (2007) Repetitorium Anästhesiologie. 5. Auflage, Springer, Heidelberg
50. Hendrikson EC, Seacat JM, Neville MC (1985) Insensible weight loss in children under one year of age. *Acta Paediatr Scand* 74: 678–680
51. Henry CB, Duling BR (2000) TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H2815–H2823
52. Hillebrecht A, Schulz H, Meyer M et al. (1992) Pulmonary responses to lower body negative pressure and fluid loading during head-down tilt bedrest. *Acta Physiol Scand Suppl* 604: 35–42
53. Hindmarsh JT, Clark RG (1967) The influence of fluid and electrolyte administration on postoperative weight-loss. *Br J Surg* 54: 872–874
54. Holte K, Jensen P, Kehlet H (2003) Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesth Analg* 96: 1504–1509
55. Holte K, Kehlet H (2002) Compensatory fluid administration for preoperative dehydration – does it improve outcome? *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 1089–1093
56. Holte K, Kehlet H (2006) Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: A need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 202: 971–989
57. Holte K, Klarskov B, Christensen DS et al. (2004) Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind study. *Ann Surg* 240: 892–899
58. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H (2002) Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 89: 622–632
59. Hu X, Adamson RH, Liu B et al. (2000) Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H1724–H1736
60. Huttmann A (1951) Perspiratio insensibilis negativa in liver cirrhosis and diabetes insipidus. *Z Gesamte Inn Med* 6: 562–567
61. Huxley VH, Meyer DJ Jr. (1988) Atrial natriuretic peptide (ANP)-induced increase in capillary albumin and water flux. *Adv Exp Med Biol* 242: 23–31
62. Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y et al. (1997) Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit* 13: 81–89
63. Iijima T, Iwao Y, Sankawa H (1998) Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry: Comparison with (131I)-HSA analysis. *Anesthesiology* 89: 1329–1335
64. Imai T, Takahashi K, Goto F, Morishita Y (1998) Measurement of blood concentration of indocyanine green by pulse dye densitometry—comparison with the conventional spectrophotometric method. *J Clin Monit Comput* 14: 477–484
65. Ishihara H, Ishida K, Oyama T et al. (1978) Effects of general anaesthesia and surgery on renal function and plasma ADH levels. *Can Anaesth Soc J* 25: 312–318

66. Jackson R, Reid JA, Thorburn J (1995) Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. *Br J Anaesth* 75: 262–265
67. Jacob M, Bruegger D, Rehm M et al. (2007) The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 73: 575–586
68. Jacob M, Bruegger D, Rehm M et al. (2006) Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology* 104: 1223–1231
69. Jacob M, Chappell D, Rehm M (2007) Clinical update: Perioperative fluid management. *Lancet* 369: 1984–1986
70. Jacob M, Conzen P, Finsterer U et al. (2007) Technical and physiological background of plasma volume measurement with Indocyanine Green – a clarification of misunderstandings. *J Appl Physiol* 102: 1235–1242
71. Jacob M, Rehm M, Orth V et al. (2003) Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. *Anaesthesist* 52: 896–904
72. Jaworska H, Gregorek H, Madalinski K (2000) Angioedema is caused by a defect in C1-inhibitor synthesis. *Przegl Lek* 57: 483–488
73. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH III et al. (1991) Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 214: 605–613
74. Kamp-Jensen M, Olesen KL, Bach V et al. (1990) Changes in serum electrolyte and atrial natriuretic peptide concentrations, acid-base and haemodynamic status after rapid infusion of isotonic saline and Ringer lactate solution in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 64: 606–610
75. Kaneider NC, Egger P, Djanani AM, Wiedermann CJ (2003) Leukocyte motility in response to neuropeptides is heparan sulfate proteoglycan dependent. *Peptides* 24: 695–700
76. Karinen J, Rasanen J, Alahuhta S et al. (1995) Effect of crystalloid and colloid preloading on uteroplacental and maternal haemodynamic state during spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 75: 531–535
77. Kinsella SM, Pirlet M, Mills MS et al. (2000) Randomized study of intravenous fluid preload before epidural analgesia during labour. *Br J Anaesth* 85: 311–313
78. Kleinschmidt S (2005) Viel oder wenig Flüssigkeitsinfusion bei abdominalen Eingriffen. *Anaesthesist* 54: 927–928
79. Klinke R, Pape H, Silbernagl S (Hrsg) (2005) *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
80. Kox WJ, Spies C (Hrsg) (2005) *Check-up Anästhesiologie*. 2. Auflage, Springer, Berlin
81. Kuhn MM (1991) Colloids vs crystalloids. *Crit Care Nurse* 11: 37–51
82. Ladegaard-Pedersen HJ, Engell HC (1975) A comparison between the changes in the distribution volumes of inulin and [51Cr]EDTA after major surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 35: 109–113
83. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL (1977) Insensible perspiration from the skin under standardized environmental conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 37: 325–331
84. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL (1977) Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. *Acta Chir Scand* 143: 279–284
85. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G (2001) Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 93: 405–409
86. Larkin JM, Moylan JA (1978) Evaporative water losses in patients treated in a laminar flow burn unit. *J Surg Res* 24: 65–69
87. Larsen R (Hrsg) (1990) *Anästhesie*. 5. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München
88. Lee RW, Di GD, May C, Bellomo R (2004) Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18: 53–74
89. Levick JR (1980) Contributions of the lymphatic and microvascular systems to fluid absorption from the synovial cavity of the rabbit knee. *J Physiol* 306: 445–461
90. Lewis H, Wilkins M, Selwyn B et al. (1989) Relationship between ANP, cyclic GMP and tissue kallikrein following saline infusion in healthy volunteers. *Adv Exp Med Biol* 247A: 281–286
91. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR et al. (2002) Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1812–1818
92. Loon N, Chagnac A, Parra L et al. (1992) Filtration dynamics and natriuretic response to volume expansion in humans. *Am J Physiol* 263: F284–F292
93. Luft JH (1966) Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc* 25: 1773–1783
94. Lutz H (Hrsg) (1986) *Anästhesiologische Praxis*. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
95. MacKay G, Fearon K, McConnachie A et al. (2006) Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 93: 1469–1474
96. Magner JJ, McCaul C, Carton E et al. (2004) Effect of intraoperative intravenous crystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: Comparison of 30 and 10 ml kg⁻¹. *Br J Anaesth* 93: 381–385
97. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A et al. (2005) Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. *Anesth Analg* 100: 675–682
98. McCrae AF, Wildsmith JA (1993) Prevention and treatment of hypotension during central neural block. *Br J Anaesth* 70: 672–680
99. Mielke LL, Entholzner EK, Kling M et al. (1997) Preoperative acute hypervolemic hemodilution with hydroxyethylstarch: An alternative to acute normovolemic hemodilution? *Anesth Analg* 84: 26–30
100. Miller RD (ed) (1999) *Anesthesia*. 5. Aufl. Churchill Livingstone, Philadelphia
101. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ (2003) Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 96: 611–617
102. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J (2002) Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med* 30: 157–160
103. Mortelmans VJ, Vermaut G, Verbruggen AM et al. (1995) Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 81: 1235–1242
104. Mythen MG, Webb AR (1995) Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 130: 423–429
105. Needleman P, Greenwald JE (1986) Atriopeptin: A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood-pressure homeostasis. *N Engl J Med* 314: 828–834
106. Nielsen OM, Engell HC (1985) Extracellular fluid volume and distribution in relation to changes in plasma colloid osmotic pressure after major surgery. A randomized study. *Acta Chir Scand* 151: 221–225
107. Nielsen OM, Engell HC (1986) The importance of plasma colloid osmotic pressure for interstitial fluid volume and fluid balance after elective abdominal vascular surgery. *Ann Surg* 203: 25–29
108. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H et al. (2005) The endothelial glycocalyx: A potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 16: 507–511
109. Nieuwdorp M, Haeflens TW van, Gouverneur MC et al. (2006) Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 55: 480–486
110. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G et al. (2005) Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 103: 25–32
111. Nishimura N, Kajimoto Y, Kabe T, Sakamoto A (1985) The effects of volume loading during epidural analgesia. *Resuscitation* 13: 31–40
112. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF (2006) Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 93: 1069–1076
113. Paquin AJ Jr (1958) Insensible body weight loss following uniformly severe surgical trauma. *Ann Surg* 148: 937–942
114. Parquin F, Marchal M, Mehiri S et al. (1996) Post-pneumonectomy pulmonary edema: Analysis and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 10: 929–932
115. Parving HH, Rossing N, Nielsen SL, Lassen NA (1974) Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG, and IgM after plasma volume expansion. *Am J Physiol* 227: 245–250
116. Paut O, Lacroix F (2006) Recent developments in the perioperative fluid management for the paediatric patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 19: 268–277
117. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J et al. (1995) Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 89: 748–756
118. Perko MJ, Jarnvig IL, Hojgaard-Rasmussen N et al. (2001) Electric impedance for evaluation of body fluid balance in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15: 44–48
119. Peter K, Frey L, Hobbahn J (Hrsg) (1989) *Anästhesiologie*. Enke Verlag, Stuttgart
120. Pouta AM, Karinen J, Vuolteenaho OJ, Laatikainen TJ (1996) Effect of intravenous fluid preload on vasoactive peptide secretion during Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 51: 128–132
121. Priano LL, Smith JD, Cohen JI, Everts EE (1993) Intravenous fluid administration and urine output during radical neck surgery. *Head Neck* 15: 208–215

122. Prien T, Backhaus N, Pelster F et al. (1990) Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 2: 317–323
123. Pries AR, Kuebler WM (2006) Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 176: 1–40
124. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P (2000) The endothelial surface layer. *Pflügers Arch* 440: 653–666
125. Pschyrembel (2004) *Klinisches Wörterbuch*. 260. Aufl. Walter de Gruyter Verlag, Berlin
126. Ratner LE, Smith GW (1993) Intraoperative fluid management. *Surg Clin North Am* 73: 229–241
127. Redden M, Wotton K (2002) Third-space fluid shift in elderly patients undergoing gastrointestinal surgery: Part 1: Pathophysiological mechanisms. *Contemp Nurse* 12: 275–283
128. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U (2004) The Stewart model. „Modern“ approach to the interpretation of the acid-base metabolism. *Anaesthesist* 53: 347–357
129. Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H et al. (1998) Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 39–46
130. Rehm M, Haller M, Orth V et al. (2001) Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 95: 849–856
131. Rehm M, Orth V, Kreimeier U et al. (2000) Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology* 92: 657–664
132. Rehm M, Orth VH, Kreimeier U et al. (2001) Changes in blood volume during acute normovolemic hemodilution with 5% albumin or 6% hydroxyethylstarch and intraoperative retransfusion. *Anaesthesist* 50: 569–579
133. Rehm M, Zahler S, Lotsch M et al. (2004) Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 100: 1211–1223
134. Reid F, Lobo DN, Williams RN et al. (2003) (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: A randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 104: 17–24
135. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM et al. (1995) Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 222: 73–77
136. Reithner L, Johansson H, Strouth L (1980) Insensible perspiration during anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 24: 362–366
137. Robarts WM (1979) Nature of the disturbance in the body fluid compartments during and after surgical operations. *Br J Surg* 66: 691–695
138. Roberts I, Alderson P, Bunn F et al. (2004) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD000567
139. Roberts JP, Roberts JD, Skinner C et al. (1985) Extracellular fluid deficit following operation and its correction with Ringer's lactate. A reassessment. *Ann Surg* 202: 1–8
140. Roe CF, Kinney JM (1964) Water and heat exchange in third-degree burns. *Surgery* 56: 212–220
141. Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg) (2004) *Die Anästhesiologie*. Springer, Berlin Heidelberg
142. Roth E, Lax LC, Maloney JV Jr (1969) Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patient: A critical analysis. *Ann Surg* 169: 149–164
143. Rothe R, Till C (1968) The problem of participation of metabolic processes in the perspiration insensibilis. *Arch Phys Ther (Leipzig)* 20: 381–384
144. Rout CC, Akoojee SS, Rocke DA, Gouws E (1992) Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 68: 394–397
145. Saricaoglu F, Akinci SB, Celiker V, Aypar U (2005) The effect of acute normovolemic hemodilution and acute hypervolemic hemodilution on coagulation and allogeneic transfusion. *Saudi Med J* 26: 792–798
146. Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg) (2006) *Physiologie des Menschen*. 28. Aufl. Springer, Berlin
147. Schulte am Esch J, Kochs E, Brause H (Hrsg) (2000) *Anästhesie und Intensivmedizin*. Thieme Verlag, Stuttgart
148. Schutten HJ, Johannessen AC, Torp-Pedersen C et al. (1987) Central venous pressure—a physiological stimulus for secretion of atrial natriuretic peptide in humans? *Acta Physiol Scand* 131: 265–272
149. Sear JW (2005) Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 95: 20–32
150. Shackford SR, Fortlage DA, Peters RM et al. (1987) Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. *Surg Gynecol Obstet* 164: 127–136
151. Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH et al. (1983) Hypertonic sodium lactate versus lactated ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 94: 41–51
152. Shires T, Coln D, Carrico J, Lightfoot S (1964) Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 88: 688–693
153. Shires T, Jackson DE (1962) Postoperative salt tolerance. *Arch Surg* 84: 703–706
154. Shires T, Williams J, Brown F (1961) Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 154: 803–810
155. Sinclair S, James S, Singer M (1997) Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 315: 909–912
156. Slinger PD (1995) Perioperative fluid management for thoracic surgery: The puzzle of post-pneumonectomy pulmonary edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9: 442–451
157. Spahn DR, Chassot PG (2006) CON: Fluid restriction for cardiac patients during major noncardiac surgery should be replaced by goal-directed intravascular fluid administration. *Anesth Analg* 102: 344–346
158. Steed HL, Capstick V, Flood C et al. (2002) A randomized controlled trial of early versus „traditional“ postoperative oral intake after major abdominal gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 186: 861–865
159. Tinckler LF (1966) Fluid and electrolyte observations in tropical surgical practice. *Br Med J* 5498: 1263–1267
160. Trolle C (2006) A study of the insensible perspiration in man and its nature. *Skand Arch Physiol* 76: 225–246
161. Tucker VL, Simanonok KE, Renkin EM (1992) Tissue-specific effects of physiological ANP infusion on blood-tissue albumin transport. *Am J Physiol* 263: R945–R953
162. Venn R, Steele A, Richardson P et al. (2002) Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 88: 65–71
163. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA (2000) Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: Implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 101: 1500–1502
164. Virtue RW, LeVine DS, Aikawa JK (1966) Fluid shifts during the surgical period: RISA and S35 determinations following glucose, saline or lactate infusion. *Ann Surg* 163: 523–528
165. Vogel J, Sperandio M, Pries AR et al. (2000) Influence of the endothelial glycocalyx on cerebral blood flow in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 1571–1578
166. Wagener HH (1967) Quantitative and topographic studies on perspiration insensibilis in man. *Arch Klin Exp Dermatol* 229: 174–181
167. Wakim KG (1970) „Normal“ 0.9 per cent salt solution is neither „normal“ nor physiological. *JAMA* 214: 1710
168. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P et al. (2001) Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 93: 817–822
169. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al. (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564–2575
170. Wilmore DW (2000) Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J Surg* 24: 705–711
171. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST et al. (1988) The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 104: 917–923
172. Winter V, Gille J, Richter A et al. (2006) Preoperative hypervolemic hemodilution with 6% hydroxyethyl starch 130/0,4 (HES 130/ 0.4) solution as a way of reducing needs for donor blood transfusion. *Anesteziol Reanimatol*:43–47
173. Woerlee GM (ed) (1988) *Common perioperative problems and the anaesthetist*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht Boston London
174. Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F (1985) Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 76: 1705–1709
175. Zander R (Hrsg) (2006) *Flüssigkeitstherapie*. Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen
176. Zander R, Adams HA, Boldt J et al. (2005) Requirements and expectations for optimal volume replacement. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40: 701–719
177. Zeldin RA, Normandin D, Landtwing D, Peters RM (1984) Postpneumonectomy pulmonary edema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 359–365