

VON W. APPEL UND E. BIEKERT^[*]

Im Laufe der Entwicklung wurden natürliche und synthetische Polymere auf ihre Eignung als Blutersatzflüssigkeiten untersucht. In diesem Zusammenhang werden die Kriterien eines Blutersatzstoffes diskutiert. Die derzeit wichtigsten Grundsubstanzen – Dextran, modifizierte Gelatine, Polyvinylpyrrolidon und Hydroxyäthylstärke – werden vorgestellt und anhand je eines typischen, in der Therapie bewährten Vertreters besprochen.

1. Einleitung

In den letzten Jahren hat eine Gruppe von Arzneimitteln zunehmend an Bedeutung gewonnen: Substanzen, deren wäßrige Lösungen in Mengen bis zu mehreren Litern direkt in die Blutbahn eingebracht werden. Bei dieser „Infusionstherapie“ können sehr verschiedene therapeutische Ziele verfolgt werden: Ersatz von verlorengegangener Flüssigkeit an sich, von Salzen, von biologischem Material oder Zufuhr von Nährstoffen, Wirkstoffen oder Arzneimitteln. In diesem Aufsatz werden nur Präparationen behandelt, die einen Blutverlust kompensieren sollen. Die Entwicklung dieser „Blutersatzlösungen“ soll am Beispiel des Dextrans besprochen werden, das gut untersucht und als Blutersatzstoff allgemein akzeptiert ist.

Die adäquateste Form eines „Blutersatzes“ ist zunächst die Zufuhr von Vollblut. Bluttransfusionen, die zur Routinebehandlung in allen Krankenhäusern (Blutbanken) wurden, haben jedoch auch eine Reihe von Nachteilen. Anfänglich beobachtete tödliche Zwischenfälle bei Bluttransfusionen sind zwar mit zunehmender Erfahrung fast völlig verschwunden; trotz bestmöglicher Bestimmung von Blutgruppen und Blutuntergruppen vor der Transfusion ist jedoch eine Inkompatibilität zwischen Spender- und Empfängerblut nie ganz auszuschließen. Das größte Risiko liegt aber in der Übertragung von Krankheitskeimen. 12–17,5 % aller Vollbluttransfusionen führen zu einer transfusionsbedingten Hepatitis.

Da Vollblut trotz Stabilisierung mit Natriumcitrat durchschnittlich nur etwa drei Wochen haltbar ist, wurde Blutplasma als Ersatzflüssigkeit verwendet. Plasma in Form von Frischplasma, tiefgefrorenem Plasma, gealtertem (bei 32 °C gelagertem) Plasma und

insbesondere gefriergetrocknetem Trockenplasma wird unter den natürlichen Blutersatzstoffen am häufigsten benutzt. In der Schweiz wird beispielsweise häufig das lyophilisierte Einzelspenderplasma bevorzugt, in den USA dagegen das gealterte Poolplasma, während in Schweden ausschließlich Frischplasma verwendet wird. Allen Formen haftet jedoch noch das Hepatitisrisiko an. Eine gewisse Verbesserung bringt die Verwendung von pasteurisierten Albuminlösungen.

Der Übergang von Vollblut- zu Plasmatransfusionen war nicht zuletzt durch die Erkenntnis vom Wesen des „Schocksyndromes“ eingeleitet worden. Von den mehr als hundert beschriebenen Schockformen interessiert hier nur der „hämorragische“, d. h. der durch Blutverlust verursachte Schock. Darunter versteht man den Symptomenkomplex einer akuten häodynamischen Störung, verursacht durch einen solchen Verlust an zirkulierendem Blut, daß die Stoffwechselvorgänge in lebenswichtigen Geweben beeinträchtigt werden und daraus funktionelle, später auch morphologische Störungen erwachsen.

Die Verwendung von Plasma anstelle von Vollblut ist mit der Erfahrung gerechtfertigt worden, daß es nach Blutverlusten gar nicht so sehr auf den Ersatz der geformten Blutbestandteile (rote und weiße Blutkörperchen und Blutplättchen) ankommt, sondern im wesentlichen auf den Ersatz des Flüssigkeitsvolumens.

Die therapeutische Forderung nach einem frühzeitigen, quantitativ ausreichenden Ersatz der verlorenen Flüssigkeit leitete die Weiterentwicklung zu den Plasmaersatzstoffen ein. Ein frühzeitiger Ersatz, beispielsweise bei Rettungsaktionen in abgelegenen Gebieten oder bei der Notwendigkeit raschen Handelns am Unfallort, wo Blutgruppenbestimmungen oft kaum möglich sind, aber auch ein ausreichender Ersatz, wie bei Katastrophen oder Massenunfällen, ist mit wenig haltbaren Lösungen nicht möglich. Erst die Verwendung künstlicher kolloidalen Plasmaersatzstoffe mit langjähriger Haltbarkeit hat eine ausreichende Bevorratung ermöglicht.

2. Anforderungen an künstliche kolloidale Plasmaersatzstoffe

Einige der erforderlichen Eigenschaften von Plasmaersatzstoffen sollen im folgenden vorgestellt werden. Substanzen, die alle diese Forderungen erfüllen, gibt es heute noch nicht.

[*] Dr. W. Appel und Priv.-Doz. Dr. E. Biekert
Forschungsinstitut der Fa. Knoll AG, Chemische Fabriken
67 Ludwigshafen/Rhein

[**] Zusammenfassende Literatur siehe bei: U. F. Gruber: Blutersatz. Springer-Verlag, Heidelberg 1968; U. Behrens u. M. Ringpfeil: Mikrobielle Polysaccharide. Akademie-Verlag, Berlin 1964; A. A. Bagdassarow u. A. W. Gulajew: Bluttransfusion. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1958; H. Bürkle de la Camp, Arch. klin. Chir. 273, 258 (1953); A. Grönwall: Dextran and its Use in Colloidal Infusion Solutions. Almqvist u. Wiksell, Stockholm 1957; W. Reppe: Polyvinylpyrrolidon. Verlag Chemie, Weinheim 1954; F. Patai: Zur kinetischen Analyse von Enzymreaktionen. Die Bildung der Dextranase. Dechema-Monographien, Bd. 29, Verlag Chemie, Weinheim 1957; D. Tourtelotte u. H. E. Williams in Stainsby: Recent Advantages in Gelatine and Glue Research. Pergamon Press, London 1957, S. 246.

1. Die als Plasmaersatzmittel vorgesehene künstliche kolloidale Substanz muß einen ausreichenden kolloidosmotischen Effekt gewährleisten.

2. Das Kolloid soll möglichst wenig körperfremd und nicht toxisch sein. Es darf im Körper nicht gespeichert, sondern muß als Ganzes oder nach Metabolisierung ausgeschieden werden. Auch nach wiederholter Verabreichung darf kein Organ beeinflußt oder geschädigt werden. Insbesondere darf das Kolloid nicht die Nierenfunktion und die Herzleistung beeinträchtigen, die Biosynthese der Plasmaproteine in der Leber beeinflussen oder zu einer metabolischen Acidose führen.

3. Die aus einem derartigen Kolloid hergestellte Plasmaexpanderlösung soll in solchen Konzentrationen verabrechbar sein, daß ihr kolloidosmotischer Druck dem des normalen Blutplasmas entspricht.

4. Die Viskosität einer derartigen Lösung muß eine leichte intravenöse Zufuhr ermöglichen und darf keine zusätzliche Herzmuskelarbeit provozieren.

5. Nach Blutverlusten infundiert, sollten etwa 50 % der Lösung mindestens sechs, am besten zwölf Stunden in der Blutbahn verweilen.

6. Die Lösung darf in den angewendeten Dosierungen nicht die Gerinnung des Blutes beeinflussen und auch keine Zusammenballung (Aggregation) oder Auflösung (Lyse) von roten oder weißen Blutkörperchen (Erythrocyten bzw. Leukocyten) verursachen. Vor allem darf die Blutgruppenbestimmung nicht gestört werden.

7. Allergische Reaktionen oder Fieber dürfen nicht hervorgerufen werden. Die Lösung darf nicht antigen wirken, keine Sensibilisierung verursachen und nicht die Infektionsresistenz verändern. Auch muß die Lösung sterilisierbar und frei von Verunreinigung durch Viren sein.

8. Die Lösung muß mit konstanten und eindeutig definierten Eigenschaften in technischem Umfang preiswert herstellbar und mehrere Jahre haltbar sein.

Da die Anwendung einer Substanz als Heilmittel eine gleichbleibende, vom Hersteller garantierte Qualität verlangt, wird jedes Arzneimittel einer scharfen Endkontrolle unterworfen. Bei den Kolloiden gehören hierzu in besonderem Maße auch analytische Methoden der hochmolekularen Chemie. Die Anforderungen an die Reinheit sind bei den Plasmaersatzmitteln besonders hoch, weil diese – im Gegensatz zu anderen Pharmaka – in Mengen von 50 g und gegebenenfalls mehr dem Körper direkt über die Blutbahn zugeführt werden müssen. Nicht nur die Reinheit der Substanz, sondern auch die der Zusatzstoffe spielt hierbei eine erhebliche Rolle, beispielsweise die Qualität des Lösungsmittels Wasser, das ja in Litermengen in den Blutkreislauf gebracht wird. Pyrogenfreiheit, d.h. das Fehlen fiebererzeugender Stoffwechselprodukte aus Bakterien, bestimmt die technische Herstellung, da der ganze Prozeß unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden muß: Das Sterilisieren der Lösung allein genügt nicht, da zwar etwa eingeschleppte Bakterien abgetötet werden, deren Stoffwechselprodukte aber in der Lösung verbleiben, nicht inaktiviert werden und pyrogen wirken können.

2.1. Zur Terminologie

In der Terminologie erscheinen teilweise synonyme Begriffe, beispielsweise Blutersatzstoffe, -substitute, -volumenexpander, -expander, -volumenauffüller, Plasmasubstitute, -expander, -ersatzstoffe, -volumenexpander oder Volumenersatzstoffe. Dabei ist zu beachten, daß der Begriff „Blutersatz“ von allen synthetischen Substanzen nicht in Anspruch genommen werden kann, da es bis heute noch keine echten Blutersatzflüssigkeiten gibt: nichts kann den Sauerstofftransport durch die roten Blutkörperchen (Erythrocyten) ersetzen. Auch der Ausdruck „Expander“ sollte zunächst nur denjenigen Substanzen zukommen, die einen Volumeneffekt bewirken, der über den der infundierten Menge hinausgeht. Da der Expander-Effekt aber auf Grund der Ausscheidung durch die Niere zeitabhängig ist, läßt sich auch hieraus keine substanzcharakteristische Definition ableiten. Am geeignetsten erscheint uns die Bezeichnung „Plasmaersatzstoffe“, worunter Lösungen verstanden werden, die nach intravenöser Infusion ein verminderetes Blutvolumen für einige Zeit normalisieren und die plasmatischen Blutanteile ersetzen können.

3. Physikalisch-chemische Charakterisierung synthetischer Kolloide

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf alle für Plasmaersatzstoffe brauchbare Kolloide. Diese Kolloide sind ein Gemisch von Molekülen verschiedener Molekulargewichte, das durch die Molekulargewichtsverteilung charakterisiert ist.

Zur Ermittlung dieser Größe muß das Polymerengemisch analytisch in einheitlichere Fraktionen zerlegt werden. In diesen Einzelfraktionen werden Konzentration und Molekulargewicht bestimmt. Liegen nach genügend scharfer Fraktionierung polymereinheitliche Fraktionen vor, so liefern alle Methoden zur Bestimmung des Molekulargewichts den gleichen Wert. Dies ist in der Regel nicht der Fall; daher werden die erhaltenen Werte als mittlere Molekulargewichte \bar{M} bezeichnet. Bei der Untersuchung kolloidalen Plasmaersatzstoffe begnügt man sich meist mit der Bestimmung von \bar{M} .

1. Den Gewichtsmittelwert des Molekulargewichtes \bar{M}_w ,

$$\bar{M}_w = \sum n_i M_i^2 / \sum n_i M_i$$

auch Durchschnittsmolekulargewicht oder Gewichtsmittel genannt, erhält man durch Methoden, die das Gewicht der vorhandenen Moleküle erfassen, z. B. durch Messungen der Sedimentation und Diffusion (Ultrazentrifuge) oder der Lichtstreuung. Beide Methoden, besonders die zweite, haben sich für Routinemessungen von kolloidalen Plasmaersatzstoffen bewährt.

2. Der Zahlenmittelwert des Molekulargewichtes \bar{M}_n ,

$$\bar{M}_n = \sum n_i M_i / \sum n_i$$

auch Zahlenmittel genannt, wird durch Methoden erhalten, die die Zahl der vorhandenen Moleküle erfassen. Hierzu zählen die Osmometrie, die chemische Endgruppenanalyse sowie, bei niederen Polymerisationsgraden, die Kryoskopie, Ebulioskopie und Dampfdruckmessung.

Die häufig verwendete Viskositätsmessung ist keine absolute Methode: der Viskositätsmittelwert des Molekulargewichtes \bar{M}_v

$$[\eta] = K \cdot \bar{M}^\alpha$$

ist stark abhängig von weiteren Faktoren, z. B. dem Verzweigungsgrad. Die Konstanten α und K in obiger Beziehung (Staudinger-Gleichung) sind für jedes Plasmaersatzmittel als stoffabhängige Größen getrennt zu bestimmen. [η] ist hierbei die Grenzviskosität (intrinsic viscosity).

Bei polymeruneinheitlichen Substanzen sind die Zahlenwerte für \bar{M}_w und \bar{M}_n verschieden: der Quotient \bar{M}_w/\bar{M}_n , die Un-einheitlichkeitszahl U , gibt einen Anhaltspunkt für die Einheitlichkeit des Kolloides. Eine exakte Charakterisierung der Plasmaersatzstoffe ist aber nur durch die Molekulargewichtsverteilung gegeben.

Für praktische Zwecke begnügt man sich mit der von *Schulz*^[1] eingeführten „Spitzenfraktionierung“. Hierbei trennt man eine obere und eine untere Fraktion ab und bestimmt deren Gewichtsanteil und Polymerisationsgrad. (Diese Werte werden bei Dextranen nach der A.D.M.P.D^[*] ermittelt.)

4. Zur geschichtlichen Entwicklung der Blutersatzstoffe

Bereits 1667 beschrieb *Denis* eine erfolgreiche Übertragung von Lammmblut auf den Menschen. Diese Methode wurde jedoch auf Grund ihrer schweren Nebenwirkungen, wie Schüttelfrost oder Hämaturie, bald wieder verlassen^[2], 1870 und 1871 wurde Tierblut erneut in größerem Umfang übertragen (*Landois*^[3]), bis sich die Erkenntnis durchsetzte, daß nur die homologe Bluttransfusion eine entscheidende Verringerung der Nebenwirkungen bringen könnte. In der Folge zeigte sich, daß bei schwerem Blutverlust zunächst nicht die Gabe von Blut, sondern die intravenöse Zufuhr irgend einer Flüssigkeit lebensrettend ist. Man begann, nach dem ersten glücklichen Versuch am Menschen durch *Landerer*^[4], zunächst 0,9-proz. blutisotone Kochsalzlösungen („physiologische Kochsalzlösung“), später andere Elektrolytlösungen zu infundieren. Diese therapeutische Maßnahme hatte jahrzehntelang ihre Begründung und wird gerade in jüngster Zeit in den USA wieder stark propagiert. Dem Einsatz von Elektrolytlösungen sind jedoch durch die rasche Ausscheidung über die Niere Grenzen gesetzt^[5].

Während des 1. Weltkrieges wurde immer dringender nach besseren Blutersatzflüssigkeiten gesucht. *Bayliss*, ein Mitarbeiter *Starlings*, griff auf die tierexperimentellen Arbeiten von *Ludwig* (1863) und *Morawitz* mit Gummi arabicum zurück und führte 1916 kolloidale Gummi-arabicum-Präparationen als Zusatz zu Elektrolytlösungen ein^[6]. Zwar blieben diese Lösungen wie erwartet längere Zeit im Kreislauf; es traten jedoch, bedingt durch stets vorhandenes Fremdeiweiß, Nebenwirkungen auf, weshalb sich diese Substanz nicht durchsetzen konnte. Etwa gleichzeitig, 1915 durch *Hogan*^[7] und 1918 durch *Robertson*^[8], wurden

[1] *G. V. Schulz*, Makromolekulare Chem. 5, 83 (1950).

[*] A.D.M.P.D: American Defense Medical Purchase Description, U.S.Navy Depot (Code 1051), 1965.

[2] Zit. nach *H. Weese*, Pharmazie 8, 337 (1948).

[3] Zit. nach *H. Weese*, Vortrag in der Med. Akademie Düsseldorf 1946.

[4] Zit. nach *H. Lampert*, Hippokrates 10, 264 (1951).

[5] *E. H. Starling*, J. Physiology 19, 312 (1895/96).

[6] *W. M. Bayliss*, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B 89, 381 (1916).

[7] *J. J. Hogan*, J. Amer. med. Assoc. 64, 721 (1915).

[8] *T. B. Robertson*, Brit. med. J. 477, 691 (1918).

Gelatinepräparate als Plasmasubstitute geprüft. Die schlechte Sterilisierbarkeit, der Gehalt an Allergenen und die feste Zustandsform bei Zimmertemperatur zwangen zu Weiterentwicklungen; 1962 konnte schließlich eine modifizierte Gelatine eingeführt werden^[9].

Im spanischen Bürgerkrieg und zu Beginn des 2. Weltkrieges wurden in größerem Maßstab Vollblutkonserven verwendet. Danach richteten sich die Anstrengungen, vor allem in den USA, auf die Entwicklung von Blutplasma-präparaten (Frischplasma, gelagertes Poolplasma, Trockenplasmakonserven, Plasmafraktionen) sowie auf die Prüfung weiterer natürlicher und die Entwicklung geeigneter synthetischer Polymerer. Polyvinylpyrrolidon (1943)^[10], Dextran (1947)^[11] sowie die erwähnte modifizierte Gelatine (1962) sind das Ergebnis dieser Bemühungen. Zur Zeit befindet sich eine modifizierte Stärke, 1957 von *Wiedersheim*^[12] vorgeschlagen, in breiterer klinischer Prüfung.

Die wichtigsten und interessantesten Plasmaersatzflüssigkeiten dürften Lösungen von Dextranen, modifizierter Gelatine, Polyvinylpyrroliden (PVP) und modifizierter Stärke sein. Von diesen sei im folgenden je ein repräsentatives Handelspräparat ausführlicher behandelt.

5. Dextrane

5.1. Übersicht

Im vorigen Jahrhundert wurde in den europäischen Zuckarfabriken des öfteren ein „Verschleimen“ der Zuckersäfte beobachtet, das wegen erheblicher Störungen des Betriebsablaufs sehr gefürchtet war. Der Polysaccharidcharakter des Schleimes wurde von *Vauquelin*^[13] erkannt, der ihn als Abart der Cellulose beschrieb. *Scheibler*^[13] prägte 1869 aufgrund der starken optischen Rechtsdrehung des Polysaccharids den Namen „Dextran“. 1861 wies *Pasteur*^[13] den mikrobiellen Ursprung des Dextrans nach. Für die dextranbildenden Mikroorganismen schuf *Van Tieghem*^[13] 1878 die Gattungsbezeichnung „Leuconostoc“, da sich die Bakterien wie die Grünalge *Nostoc* zu längeren – aber farblosen – Ketten aneinanderreihen.

In den folgenden Jahrzehnten erkannte man, daß die Fähigkeit zur Synthese von Polysacchariden unter Mikroorganismen sehr weit verbreitet ist. *Hucker* und *Pederson*^[13] ordneten 1930 die meisten dextranbildenden Mikroorganismen der Familie *Coccaceae*, Stamm *Streptococcaceae*, Art *Leuconostoc*, zu. Die wichtigsten Spezies sind *L. mesenteroides* und *L. dextranicum*. Sie bauen aus Rohrzucker unter Freisetzung von Fructose ein Polyglucosid auf, das je nach Art des Bakteriums verschieden stark verzweigt ist. Die Polymerisation zu Dextran wird durch Dextransaccharase, ein extrazelluläres Bakterienenzym, bewirkt (im angelsächsischen Schrifttum: dextranucrase). Daher kann Dextran auch durch direkte Synthese mit einem zellfreien Enzymextrakt hergestellt werden. Die ersten Arbeiten hierüber stammen von *Hehre* und *Sugg*^[14], die auch die absolute und ausschließliche

[9] *J. Schmidt-Thomé*, *A. Mager* u. *H. H. Schöne*, Arzneimittel-Forsch. 12, 378 (1962).

[10] *G. Hecht* u. *H. Weese*, Münchener med. Wschr. 1, 11 (1943).

[11] *A. Grönwall* u. *B. Ingelman*, Nordisk Med. 21, 247 (1944).

[12] *M. Wiedersheim*, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. III, 353 (1957).

[13] Zit. nach *U. Behrens* u. *M. Ringpfeil* (s. S. 719, zusammenfassende Literatur).

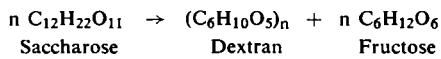
[14] *E. J. Hehre* u. *Y. Sugg*, J. exp. Medicine 75, 339 (1962).

Notwendigkeit der Saccharose für die Dextransbildung erkannten.

1943 gelang Grönwall und Ingelman^[11] in Schweden die Herstellung eines teilhydrolysierten, fraktionierten Dextrans mit einem Molekulargewicht um 100 000, das den klinischen Anforderungen an einen Plasmaersatzstoff weitgehend entsprach, vor allem auch deswegen, weil die α -1,6-glucosidischen Bindungen im linearen Dextransmolekül durch die α -Amylase des Körpers nicht gespalten werden. Dieses „klinische“ Dextran erlangte rasch eine große Bedeutung und wird heute großtechnisch hergestellt.

5.2. Synthese klinischer Dextrane

Während früher für die Synthese des Rohdextrans u.a. der Stamm *L. mesenteroides* B 7 E verwendet wurde, benutzt man heute fast ausschließlich den Stamm B 512 F. Die enzymatische Synthese mit teil- oder hochgereinigter Dextransaccharase spielt technisch noch keine Rolle, ebenso wenig wie die von Behrens und Ringpfeil^[13] erarbeitete Methode. Hierbei wird Saccharose unter Zugabe einer kleinen Menge möglichst einheitlichen klinischen Dextrans der gewünschten Molekülgröße als Starter einer gelenkten bakteriellen Polymerisation unterworfen.



Dextran wird nicht nach dem Typ einer phosphorylase-katalysierten Reaktion unter Energiezufuhr gebildet, vielmehr wird die für die Synthese erforderliche Energie von den energiereichen Bindungen der Saccharose geliefert. Die enzymatische Synthese selbst läuft nach dem Insertionsmechanismus ab^[15]. Das Kulturmedium, das die für das Wachstum der Bakterien notwendigen Nährsubstanzen sowie die für die Aufrechterhaltung des günstigsten pH-Bereiches erforderlichen Puffersubstanzen enthält, dickt sich im Verlauf einiger Tage zu einer zähen Masse ein, deren Viskositätsmaximum mit dem Ausbeutemaximum zusammenfällt. Das native Dextran wird mit Methanol, Äthanol oder Aceton gefällt und anschließend isoliert.

Im nächsten Schritt muß das Dextran partiell depolymerisiert werden. Bei der technischen Herstellung wendet man fast ausschließlich die Säurehydrolyse an; für Spezialzwecke, insbesondere für die Herstellung kleinerer Mengen hochfraktionierter Dextrane, kann das native Dextran auch durch Ultraschall oder enzymatisch mit Dextranase abgebaut werden.

Das Hydrolysengemisch zeigt eine sehr breite, klinisch nicht brauchbare Molekulargewichtsverteilung. Zur weiteren Fraktionierung dienen Äthanol- oder Acetonfällungen, da die Löslichkeit von Dextran in organischen Solventien mit steigendem Molekulargewicht abnimmt. Durch die Wahl der Hydrolysebedingungen (Säurekonzentration und -art, Temperatur, Druck, Zeit) und Fällungsbedingungen (Alkoholkonzentration, Zeit) können sowohl die absolute Lage als auch die Breite der Molekulargewichtsverteilung festgelegt werden.

[15] K. H. Ebert u. F. Patat, Z. Naturforsch. 17b, 738 (1962).

5.3. Chemie, Struktur und Eigenschaften der Dextrane

Dextrane bestehen aus einer Kette von Glucosemolekülen, die durch α -1,6-glucosidische Bindungen verknüpft sind (Abb. 1). Daneben sind in wechselndem

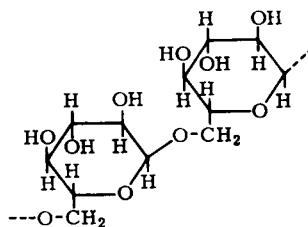


Abb. 1. Ausschnitt aus einer unverzweigten Dextranskette.

Anteil andere Bindungen vorhanden, insbesondere zwischen C(1) und C(3) oder C(4). Der Verzweigungsgrad hängt fast ausschließlich vom Typ des dextranproduzierenden Bakteriums ab. Das native Dextran hat ein Molekulargewicht von 10^7 – 10^8 und liegt in wässriger Lösung als unorientiertes Knäuel vor. Neuerdings^[16] wird ein Molekulargewicht unter 10^6 in Verbindung mit einer Helixkonformation diskutiert. Native Dextrans bildet mit Wasser strukturierte Lösungen hoher Viskosität, die selbst mit Wasser schwer mischbar sind.

Klinisches Dextran besteht aus fadenförmigen Molekülen aus 200–450 Glucoseneinheiten, die 15–30 Verzweigungspunkte aufweisen. Die Moleküle sind elektrisch neutral und in wässriger Lösung hydratisiert. Die fadenförmige Anordnung der Ketten erlaubt eine hohe Flexibilität.

Tabelle 1. Physikalisch-chemische Daten von Macrodex® (Typ Dextran 60) und Rheomacrodex® (Typ Dextran 40). Hersteller: Knoll AG. Ludwigshafen.

Meßgröße	Macrodex®	Rheomacrodex®
Gewichtsmittelwert M_w	60 000	40 000
Zahlenmittelwert M_n	30 000	25 000
Viskositätsmittelwert M_v	50 000	32 000
Grenzviskosität $[\eta]$	0,230	0,190
1,6-Bindungen (%)	> 93	> 93
Uneinheitlichkeit U (M_w/M_n)	2,0	1,6
Molekulargewichtsverteilung		
Hohe Spitzenfraktionen, 10 %	< 110 000	< 70 000
Niedere Spitzenfraktionen, 10 %	> 20 000	> 15 000

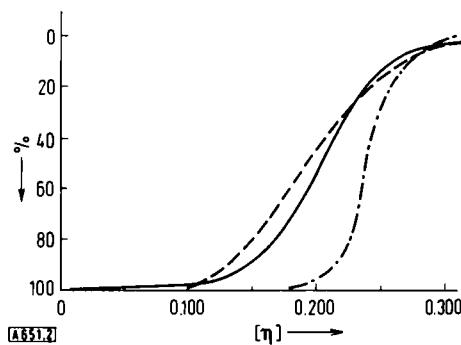


Abb. 2. Molekulargewichtsverteilung dreier klinischer Dextran-60-Präparate. Ordinate: Gewichtsprozent, Abszisse: Grenzviskosität $[\eta]$.

[16] K. H. Ebert, Mh. Chem. 98, 1128 (1967).

Tabelle 1 zeigt physikalisch-chemische Daten zweier Dextrane die für klinische Verwendung zur Verfügung stehen.

Die Molekulargewichtsverteilung dreier Dextran-60-Präparate ist in Abbildung 2 dargestellt, aus der zu erkennen ist, welche Unterschiede die Präparate bei gleicher Deklaration zeigen können. In Tabelle 2 sind Eigenschaften von Macrodex®- und Rheomacrodex®-Infusionslösungen zusammengestellt.

Tabelle 2. Eigenschaften von Infusionslösungen aus Macrodex® und Rheomacrodex® [a].

Meßgröße	Macrodex®	Rheomacrodex®
Konzentration (%)	6	10
η_{rel} (37 °C)	ca. 3,4	ca. 5,4
Na ⁺ (mval/l)	154	154
Cl ⁻ (mval/l)	154	154
Blutosmotiche Konzentration [b] (g/100ml)	3,91	3,42
Onkotischer Druck (mm H ₂ O)	920	2600
Wasserbindungs Kapazität (ml H ₂ O/g Dextran) [c]	25,6	29,2
pH	5,1–5,7	4,5–5,6
Titrationsacidität (ml 0,01 N NaOH/50 ml Lösung)	< 2,0	< 2,0

[a] Für Sonderzwecke werden Lösungen mit Zusätzen von Glucose, Sorbit oder Elektrolyten hergestellt.

[b] Blutosmotiche Konzentration ist diejenige Konzentration einer Substanz, die den gleichen kolloidosmotischen („onkotischen“) Druck wie Blut bewirkt.

[c] Volumen an Wasser, das von einem durch eine semipermeable Membran nicht diffundierenden Polymermolekül (Dextran) bei der angegebenen Konzentration gebunden wird.

5.4. Klinik

Die klinischen Dextrane werden aufgrund ihrer M_w -Werte als Dextran 20, 40, 60, 75, 80, 120 bezeichnet (20 = mittleres Molekulargewicht von 20000, usw.). Klinisch verwendet wurden zunächst die Dextrane 60, 75 und 80. Daneben hat sich Dextran 40 in den letzten Jahren in den Vordergrund geschoben. Es läßt sich zur Bekämpfung des Schocks, insbesondere des hämorrhagischen Schocks, mit ausgezeichneten Ergebnissen verwenden.

Bei diesem Kreislaufversagen spielen Störungen der Mikrozirkulation im Gewebe und in der Peripherie eine entscheidende Rolle. Die Ursache der während des Schocks auftretenden Mangeldurchblutung ist auf Aggregation der roten Blutkörperchen, teilweise auch der Blutplättchen, zurückzuführen: dabei werden die Kapillaren „verstopft“ und dadurch der Blutstrom verringert. Bei längerem Anhalten dieses Zustandes treten katastrophale Folgen ein (Zellstoffwechsel). Dextran 40 vermag diese Aggregate aufzulösen („desaggregierende Wirkung“) und so die Blutversorgung in der Endstrombahn zu verbessern oder wieder in Gang zu bringen („flow improvement“).

Die Erkenntnis des Schock-Geschehens brachte eine erhebliche Ausweitung der therapeutischen Möglichkeiten. Als Indikation gelten traumatischer, toxischer, protrahierter, hämorrhagischer und Verbrennungsschock, Vermeidung und Behandlung der Folgezustände wie hepatorenales Syndrom, Oligurie, Thrombose und Fettembolie sowie Operationen an kachektischen oder alten Patienten, extracorporaler Kreislauf, Hypothermie und Gefäßoperationen.

5.5. Biochemie und Pharmakologie der Dextrane

Der größte Teil einer parenteral zugeführten Dextranmenge wird durch die Nieren ausgeschieden; die Nierenenschwelle liegt bei einem Molekulargewicht von etwa 50000. Von Dextran 40 werden in 6 Std. rund 60 %, in 24 Std. rund 70 % eliminiert. Das Schicksal des restlichen Dextrans im Organismus wurde durch Verwendung von ¹⁴C-markiertem Dextran geklärt. Etwa 90 % der infundierten Menge werden innerhalb von 10 Tagen ausgeschieden, davon 64 % im Urin und 26 % als CO₂ der Atemluft. Ungefähr 2 % erscheinen in den Faeces.

In jüngster Zeit gelang Ebert und Mitarbeitern^[17] die enzymatische Dextransynthese aus ³H-markierter Saccharose. Der hydrolytische Abbau des Dextrans mit Ultraschall führte zu dem gewünschten mittleren Molekulargewicht. Das Präparat wurde anschließend in die klinischen Fraktionen aufgeteilt.

In Versuchen an mehreren Tierarten wurde übereinstimmend mit Literaturangaben festgestellt, daß Dextran im Körper nicht gespeichert wird. Vorübergehende Ablagerung z.B. in der Leber, Haut oder Niere führt zu keinerlei pathologischen Zellveränderungen oder Beeinträchtigungen der Organfunktion. Im Urinkondensat und in der Atemluft wurde Wasser als Stoffwechselprodukt festgestellt. Es sei aber darauf hingewiesen, daß diese Aussagen nur für das derzeit verwendete hochfraktionierte, auf einen optimalen Molekulargewichtsbereich eingestellte klinische Dextran vom Typ des Rheomacrodex gelten.

Der enzymatische Dextranabbau durch eine in Tierorganen vorkommende Dextranase (α -Dextran-1,6-glucosidase) wurde auch beim Menschen nachgewiesen. Saenko und Rosenfeld^[18] fanden Dextranase in Leber, Niere und Milz. Je nach Verweildauer des zugeführten Dextrans entstehen zunächst partiell abgebauten Dextrane, die dann vollständig zu Glucose abgebaut werden; es tritt also auch eine enzymatische Hydrolyse von α -1,3-Bindungen auf. Das Enzym ist durch mehrmalige Gaben von Dextran und Hydrocortison in der Leber induzierbar. In jüngster Zeit wurde eine Dextranaseaktivität auch im Hundeserum gefunden.

6. Gelatinen

Reine Gelatinelösungen sind für Infusionszwecke ungeeignet. Als erste modifizierte Gelatine entwickelte Campbell^[19] 1951 eine Polyhydroxygelatine (Gelfundol®). Tourtelotte^[20] stellte 1954 eine depolymerisierte, bernsteinsäurehaltige „modifizierte flüssige Gelatine“ her, die als Plasmagel® eingeführt ist. Das zur

[17] K. H. Ebert, G. Schenk u. R. Scholz, Z. klin. Chem. u. klin. Biochemie, im Druck.

[18] A. Ss. Saenko u. E. L. Rosenfeld, 3. Pansowjetische Konferenz über Chemie und Stoffwechsel der Kohlehydrate, Moskau 1963.

[19] D. H. Campbell, J. B. Kowpfl, L. Pauling, N. Abrahamsen, W. Dandliker, G. A. Feigen, F. Lanni u. A. Le Rosen, Texas Rep. Biol. Med. 9, 235 (1951).

[20] D. Tourtelotte, 5^e Congr. int. Transf. sangu., Paris 1954.

Zeit in Deutschland wohl wichtigste Gelatinepräparat enthält eine durch Harnstoffbrücken vernetzte, teilweise abgebauten Gelatine, die von Schmidt-Thomé et al. [9] 1962 beschrieben wurde (Haemaccel®).

Als Ausgangsmaterial für die im Haemaccel enthaltene Gelatine wird Rinderknochen-Gelatine mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 100000 verwendet. Die Gelatinemoleküle haben eine stäbchenförmige Struktur. Durch thermischen Abbau erhält man Polypeptide mit einem \bar{M}_w von 12000–15000, die mit Diisocyanat quervernetzt werden (Abb. 3).

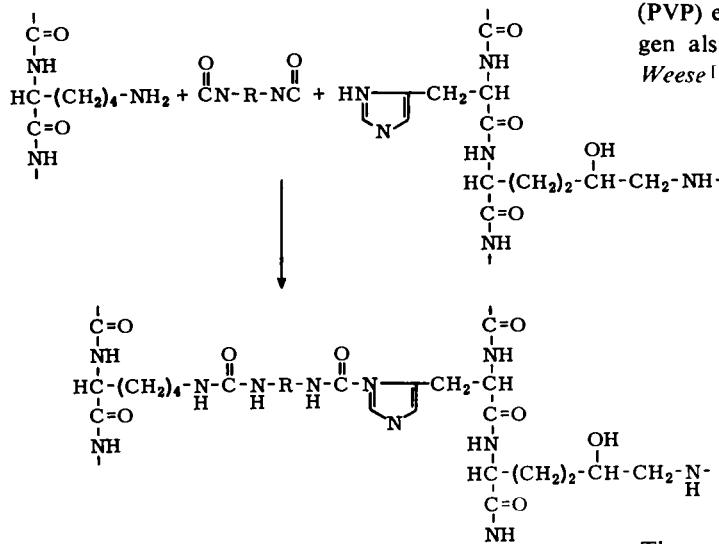


Abb. 3. Vernetzung zweier Peptidkettenabschnitte der Rinderknochen-Gelatine mit Diisocyanat.

Tabelle 3. Physikalisch-chemische Daten von Haemaccel® (nach Angaben des Herstellers Hoechst-Behringwerke, Marburg/Lahn).

Meßgröße	
Gewichtsmittelwert \bar{M}_w	35000 [a]
Zahlenmittelwert \bar{M}_n	15000 [21]
Uneinheitlichkeit U (\bar{M}_w/\bar{M}_n)	2,3
Relative Viskosität η_{rel}	1,7–1,8
Isoelektrischer Punkt, pH	4,5–5,0

[a] Aus Lichtstreuungsmessungen sowie aus Sedimentations- und Diffusionskonstanten ermittelt.

Eine 3,5-proz. wäßrige Haemaccel-Lösung (pH = 7,1) enthält 145 mval/l Na⁺, 5,1 mval/l K⁺, 12,5 mval/l Ca²⁺ und 162,5 mval/l Cl⁻ und zeigt einen onkotischen Druck von 350–390 mm H₂O. Die Moleküle sind annähernd globulär. Die mittlere Halbwertszeit einer solchen Lösung beträgt rund 4 Std., wobei die Substanz zum Großteil unverändert über die Niere ausgeschieden wird. Ein geringer Teil wird vielleicht durch körpereigene Proteasen vom Kathepsin-Typ enzymatisch abgebaut; eine Speicherung ist nach bisherigen Erfahrungen nicht zu erwarten. Störungen von Organfunktionen, der Blutgerinnung, der Blutgruppendiagnostik, antigene Wirkung oder sonstige allgemeine oder lokale Unverträglichkeiten werden nicht beobachtet. Über die Wirksamkeit als Plasmaexpander in vitro, am Tier und über therapeutische Resultate, insbesondere im Vergleich zu Dextranpräparaten,

[21] K. Granath u. R. Strömberg, Anaesthetist 17, 224 (1968).

sei auf die Spezialliteratur [21a] verwiesen. Gelatinderivate wirken nach bisherigem Wissen nicht erythrocyten-desaggregierend und beeinflussen die Mikrozirkulation im Sinne der Schocktherapie offenbar nicht.

7. Polyvinylpyrrolidon

Zu Beginn des 2. Weltkrieges wurden zahlreiche synthetische Polymeren im Hinblick auf eine Verwendung als Plasmaexpander untersucht. Polyvinylpyrrolidon (PVP) erwies sich in ausgedehnten klinischen Prüfungen als geeignet und wurde 1943 durch Hecht und Weese [10] unter dem Handelsnamen Periston® in die

Therapie eingeführt. (In den ersten Jahren war PVP auch unter dem Namen Kollidon® im Handel.)

Die Ausgangssubstanz für PVP ist 2-Pyrrolidon, das durch Vinylierung nach Reppe [21b] in N-Vinyl-2-pyrrolidon überführt und zum PVP polymerisiert wird. Einige physikalisch-chemische Daten sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

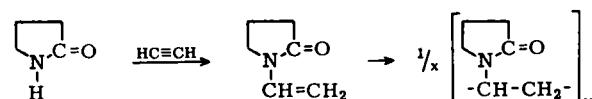


Tabelle 4. Physikalisch-chemische Daten von Periston® (nach Angaben des Herstellers Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, und von Scholtan [22]).

Meßgröße	
Gewichtsmittelwert \bar{M}_w	25000–30000 [a]
Zahlenmittelwert \bar{M}_n	15000 [21]
Uneinheitlichkeit U (\bar{M}_w/\bar{M}_n)	1,7–2,0
Relative Viskosität η_{rel}	2,0
Höchstmolekulare Anteile, \bar{M}_w	80000

[a] Aus Sedimentations- und Diffusionskonstanten sowie Viskositätszahlen ermittelt. Vor 1952 war Periston mit \bar{M}_w = 50000 im Handel.

Eine 4-proz. wäßrige Lösung (pH = 6) enthält 0,70 g NaCl, 0,042 g KCl, 0,05 g CaCl₂, 0,0005 g MgCl₂ und 0,025 g NaHCO₃ pro 100 ml Lösung und zeigt einen onkotischen Druck von 670 mm H₂O. Die fadenför-

[21a] Zitiert bei U. F. Gruber (s. S. 719, zusammenfassende Literatur).

[21b] Siehe S. 719, zusammenfassende Literatur.

[22] W. Scholtan, Makromolekulare Chem. 8, 209 (1951); 36, 162 (1960).

migen Moleküle liegen in der Lösung als Knäuel mit einem mittleren Durchmesser von ca. 100 Å vor. Die Molekulargewichtsverteilung ist in Abbildung 4 dargestellt.

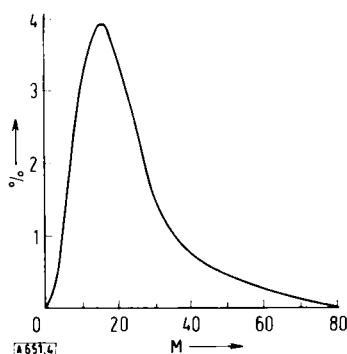


Abb. 4. Molekulargewichtsverteilung des Peristons® nach Angaben des Herstellers. Ordinate: Gewichtsprozent · 10, Abszisse: Molekulargewicht $M \cdot 10^3$.

Trotz des guten Volumenexpandereffektes ist PVP heute etwas in den Hintergrund getreten, da gegen die Verwendung vollsynthetischer, körperfremder Polymerer Bedenken erhoben worden sind. Besonders bedeutungsvoll ist die Frage nach der Speicherung des PVP im Organismus [23]. 80 % der infundierten Menge werden in den ersten drei Tagen durch die Niere ausgeschieden, wobei die Moleküle mit $\bar{M}_w < 30000$ rasch, mit $\bar{M}_w > 30000$ nur langsam eliminiert werden. Zwar konnten Hecht und Scholtan [24] am Kaninchen feststellen, daß auch Moleküle mit $\bar{M}_w = 150000$ im Glomerulusfiltrat erscheinen, andererseits wurde aber von Ravin, Seligman und Fine [25] ^{131}I -markiertes PVP mit $\bar{M}_w = 40000$ im Gewebe nachgewiesen. Festzustehen scheint, daß PVP im Organismus nicht abgebaut werden kann. Die entscheidende Frage – die sich letztlich für alle hochmolekularen Plasmaexpander stellt – lautet, ob und inwieweit eine Organspeicherung irreversible Schädigungen hervorrufen kann.

8. Hydroxyäthylstärke

Native Stärke ist als Grundsubstanz für eine Plasmaexpanderlösung nicht geeignet, da sie von der körpereigenen α -Amylase des Blutserums zu schnell abgebaut wird. Von mehreren geprüften Stärkederivaten scheint sich bisher die von Wiedersheim [12] 1957 vorgeschlagene 6-Hydroxyäthylstärke als bestes zu erweisen.

[23] J. Lindner, Verh. dtsch. Ges. Pathol. 44, 272 (1960).

[24] G. Hecht u. W. Scholtan, Z. ges. exp. Med. 130, 577 (1959).

[25] H. A. Ravin, A. M. Seligman u. J. Fine, New England J. Med. 247, 921 (1952).

Als Ausgangsmaterial dient nicht die Amylose, sondern das hochverzweigte Amylopektin der Stärke von Pflanzen wie Mais, Getreide oder Hirse, vor allem die „Wachs-Sorghum-Stärke“. Es konnten Hirse- oder Maisarten gezüchtet werden, bei denen der Amylopektingehalt der Stärke von 75 % auf über 90 % erhöht wurde. Das gereinigte Amylopektin wird mit verdünnter Salzsäure partiell bis zum gewünschten Hydrolysegrad abgebaut und das neutralisierte Gemisch solange mit verdünnter Natronlauge und Äthylenoxid behandelt, bis etwa 90 % der Glucosemoleküle substituiert sind. In Abbildung 5 ist eine Hydroxyäthylstärke-Einheit einer Dextran-Einheit gegenübergestellt. Tabelle 5 erfaßt physikalisch-chemische Daten der Hydroxyäthylstärke.

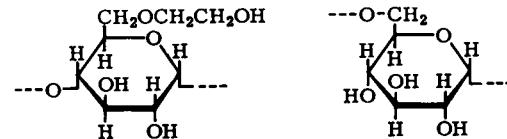


Abb. 5. Hydroxyäthylstärke- (links) und Dextran-Einheit (rechts).

Tabelle 5. Physikalisch-chemische Daten der Hydroxyäthylstärke nach Schoch [26] und Cerny et al. [27].

Meßgröße	
Gewichtsmittelwert \bar{M}_w	435000 [a]
Zahlenmittelwert \bar{M}_n	96000 [b], 71000 [b, c]
Grenzviskosität $[\eta]$ in 0,9-proz. NaCl-Lösung	0,248
Molekulargewichtsverteilung	91500–497000 76000–769000 [c]
Uneinheitlichkeit U (\bar{M}_w/\bar{M}_n)	4,5–6,1
Substitutionsgrad	0,80–0,83

[a] Aus Lichtstreuungsmessungen. [b] Aus osmotischen Messungen.
[c] Andere Charge.

9. Schluß

Die jahrzehntelangen Arbeiten zur Übertragung des Funktionsorgans „Blut“ sind der Öffentlichkeit weniger bekannt geworden als ihrer Bedeutung entspricht. Die Schwierigkeiten – wenn auch anderer Art – sind aber denen einer Haut-, Nieren- oder Herztransplantation durchaus vergleichbar. Inzwischen darf das Problem „Plasmaersatz“ weitgehend als gelöst betrachtet werden. Der therapeutische Erfolg der Plasmaersatzmittel spricht für sich: Die Zahl der Menschen, die einer solchen Lösung ihr Leben verdanken, ist nicht mehr abzuschätzen. Darauf hinaus sind von der Verwendung künstlicher kolloidalen Plasmaersatzstoffe Impulse ausgegangen, die zu Heilerfolgen auch auf unerwarteten Gebieten geführt haben.

Eingegangen am 24. Juni 1968 [A 651]

[26] T. J. Schoch, 3. Conference on Artificial Colloidal Agents, Nat. Acad. Sci. 1965, S. 16.

[27] L. C. Cerny, C. A. Daniels u. R. C. Graham, 3. Conference on Artificial Colloidal Agents, Nat. Acad. Sci. 1965, S. 20.