

**Aus dem Zentrum für Anästhesiologie und Wiederbelebung des  
Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main**

**Institut für experimentelle Anästhesie  
(ehem. Leiter Prof. Dr. med. H. Förster)**

**Die Beeinflussung der Gerinnung  
durch 6 % Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7  
in Ringerlactatlösung, Hextend®,  
in der Rotationsthrombelastographie (RoTEG)**

**Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main**

**vorgelegt von  
Jörg Peter Beyer  
aus  
Mexico-Stadt**

**Frankfurt am Main  
2006**

**Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter**

**Referent: Prof. Dr. H. Förster**

**Koreferent: Prof. Dr. M. Sachs**

**Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2006**

**Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Indikation für kolloidale Volumenersatzlösungen.....	1
1.1.1	Volumentherapie und Hämodilution.....	2
1.2	Albumine sowie therapeutisch genutzte Plasmaproteine .....	3
1.3	Alternative Hydrokolloide .....	4
1.4	Hydroxyethylstärke (HES).....	5
1.4.1	Charakterisierung des HES-Polymers.....	7
1.4.2	Mittleres Molekulargewicht ( $M_w$ ) .....	8
1.4.3	Substitution .....	8
1.4.4	Molare Substitution (MS) .....	8
1.4.5	Grad der Substitution (DS= Degree of Substitution) .....	9
1.4.6	Substituentenposition.....	9
1.4.7	Indikation zur Verabreichung von HES.....	9
1.5	Spezifische Problematik bei der Nutzung von HES.....	10
1.5.1	Verweildauer und Kumulation.....	10
1.5.2	Hämodilution .....	10
1.5.3	Nebenwirkungen von Hydroxyethylstärke (HES) und Dosierung .....	10
1.6	Die Hämostase und ihre Beeinträchtigung durch HES .....	12
1.6.1	Thrombozytenadhäsion / -aktivierung .....	14
1.6.2	Aggregation und Fibrinpolymerisation .....	15
1.6.3	Einfluss von HES auf die Rotationsthrombelastographie .....	17
1.7	Fragestellung.....	18
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>19</b>
2.1	Studiendesign .....	19
2.2	Gerinnung.....	20
2.2.1	Thrombelastographie (TEG) und Rotationsthrombelastographie (RoTEG) .....	20
2.2.2	Aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT).....	25
2.2.3	International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick-Test).....	26
2.2.4	Thrombinzeit (TZ) .....	27
2.2.5	Fibrinogen.....	27
2.2.6	Faktor VIII .....	27
2.2.7	von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag).....	28
2.2.8	von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA) .....	28
2.2.9	von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor (vWF:R-Co) .....	29
2.3	Ionisiertes Calcium .....	30
2.4	Enzymatische Bestimmung der Hydroxyethylstärke (HES) [mg/ml] .....	31
2.5	Hämatokrit (Hkt) [%] .....	31
2.6	Statistik.....	32
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
3.1	Gerinnung.....	33

3.1.1	Coagulation Time (CT).....	33
3.1.2	CFT (Clot Formation Time).....	35
3.1.3	MCF (Maximum Clot Firmness) .....	37
3.1.4	Aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT).....	39
3.1.5	International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick-Test).....	41
3.1.6	Thrombinzeit (TZ).....	43
3.1.7	Fibrinogen.....	45
3.1.8	Faktor VIII (gemessen als Faktor VIII-Aktivität (FVIII:C)).....	47
3.1.9	von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag).....	49
3.1.10	von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA).....	51
3.1.11	von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor (vWF:R-Co).....	53
<b>3.2</b>	<b>Ionisiertes Calcium .....</b>	<b>55</b>
<b>3.3</b>	<b>Hämatokrit (Hkt) [%] .....</b>	<b>57</b>
<b>3.4</b>	<b>HES-Konzentration [mg/ml].....</b>	<b>61</b>
<b>3.5</b>	<b>Korrelationen .....</b>	<b>64</b>
3.5.1	Korrelationskoeffizient Coagulation Time (CT) zu Hämatokrit (Hkt) .....	64
3.5.2	Korrelationskoeffizient Clot Formation Time (CFT) zu Hämatokrit (Hkt) .....	65
3.5.3	Korrelationskoeffizient Maximum Clot Firmness (MCF) zu Hämatokrit (Hkt) .....	65
3.5.4	Korrelationskoeffizient Fibrinogen zu Hämatokrit (Hkt).....	66
3.5.5	Korrelationskoeffizient Coagulation Time (CT) zu aktivierter partieller Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT).....	66
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>67</b>
4.1	Hydroxyethylstärke (HES).....	67
4.2	Gerinnung.....	70
4.2.1	Rotationsthrombelastographie.....	70
4.2.2	Plasmatische Gerinnungstests .....	82
4.2.3	Calcium.....	87
4.3	Ausblick .....	88
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>89</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>103</b>
<b>9</b>	<b>FORMELVERZEICHNIS .....</b>	<b>107</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>108</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>113</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>114</b>

<b>13</b>	<b>SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>115</b>
-----------	------------------------------------	------------

## Abkürzungsverzeichnis

- $\alpha$ : alpha
- $\Delta$ : Delta
- $^{\circ}$ : Grad
- #: Nummer
- Abb.: Abbildung
- ADP: Adenosindiphosphat
- et al.: et alii
- aPTT: aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time)
- bzw.: beziehungsweise
- $\text{Ca}^{2+}$ : Calcium
- CaCl: Calciumchlorid
- cm: Zentimeter
- CT: Coagulation Time
- CFT: Clot Formation Time
- Da: Dalton
- dl: Deziliter
- DS: Degree of Substitution
- E: Einheit
- EBV: Estimated Blood Volume
- ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
- F I: Fibrinogen
- F II: Prothrombin
- F IIa: Thrombin
- F III: Gewebsthromboplastin
- F IV: Calcium-Ionen
- F V: Proakzelerin (Plasma-Akzelerator-Globulin, labiler Faktor)
- F VI: Akzelerin
- F VII: Proconvertin (stabiler Faktor, Prothrombinogen, Serum Prothrombin Conversion Accelerator (SPCA))
- F VIII: antihämophiles Globulin A (AHG, antihämophiler Faktor (AHF))
- FVIII:C: Faktor-VIII-Aktivität

- F IX: Christmas-Faktor (antihämophiles Globulin B, Plasma Thromboplastin Component (PTC))
- F X: Stuart-Prower-Faktor
- F XI: Rosenthal-Faktor (Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA))
- F XII: Hagemann-Faktor
- F XIII: Fibrinstabilisierender Faktor (FSF, Laki-Lorand-Faktor, Fibrinolygase)
- Fa.: Firma
- FFP: Fresh Frozen Plasma
- G: Gauge
- g: Gramm
- GbR: Gesellschaft bürgerlichen Rechts
- GmbH: Gesellschaft mit begrenzter Haftung
- GPIb: Glykoproteinrezeptor Ib
- GPIIa: Glykoproteinrezeptor IIa
- GPIIb/IIIa: Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa
- h: Stunde
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Wasserstoffperoxid
- HES: Hydroxyethylstärke
- Hkt: Hämatokrit
- HNO: Hals-Nase-Ohren
- ICH-GCP: International Conference for Harmonization – Good Clinical Practice
- IgM: Immunglobulin M
- INR: International Normalized Ratio der Thromboplastinzeit
- ISI: International Sensitivity Index
- Kap.: Kapitel
- kD: Kilodalton
- kg: Kilogramm
- KG: Körpergewicht
- kgKG: Kilogramm Körpergewicht
- KOD: Kolloidosmotischer Druck
- Konz.: Konzentration
- l: Liter
- M: molar (mol/l)

- MA: Massachusetts
- MCF: Maximum Clot Firmness
- mg: Milligramm
- min: Minute(n)
- ml: Milliliter
- µl: Mikroliter
- mm: Millimeter
- mmol: Millimol
- MS: molare Substitution
- $M_w$ : mittleres Molekulargewicht
- n: Anzahl
- No: Nummer
- P: Phosphat
- p: Probability (Wahrscheinlichkeit)
- PR: Prothrombin Ratio
- PS: Pattern of Substitution (Substitutionsmuster)
- Quick: Prothrombinzeit
- r: Korrelationskoeffizient
- ®: Warenzeichen
- R-Co: Ristocetin-Cofaktor
- RoTEG: Rotationsthrombelastographie
- s: Sekunde(n)
- Tab.: Tabelle
- TEG: Thrombelastographie
- TZ: Thrombinzeit
- U: Umdrehung(en)
- U.S.: United States
- USA: United States of America
- WHO: World Health Organisation
- vWF: von-Willebrand-Faktor
- vWF-Ag: von-Willebrand-Faktor-Antigen
- vWF-CBA: von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse
- vWF:R-Co: von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor

# **1 Einleitung und Problemstellung**

Zur Volumentherapie wird in Deutschland vorwiegend Hydroxyethylstärke (HES) in verschiedenen therapeutischen Indikationen verwendet. HES hat - im Vergleich zu Volumentherapeutika auf Basis von Gelatinederivaten oder von Dextranen – den Vorteil, eine relativ nebenwirkungsarme Kolloidlösung zu sein.

Dem steht entgegen, dass die verfügbaren HES-Präparate eine hohe Polydispersität der Wirksubstanz aufweisen, was die Charakterisierung und auch die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Molekularstruktur und Wirkungen erschwert. Das Glucosepolymer Stärke mußte durch die Einführung von Hydroxyethylgruppen in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften deutlich verändert werden, um eine stabile Lösung zu ermöglichen (Förster 1988). Die HES-charakteristischen Kennzahlen stehen in erkennbarem Zusammenhang zu dessen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften. Doch sind keineswegs alle Eigenschaften der Hydroxyethylstärke vollständig geklärt. Hinzu kommt auch, dass sich aufgrund von neu entwickelten Analysemethoden neue Fragestellungen ergeben, speziell in Bezug auf die Beeinflussung der Gerinnung in der Rotationsthrombelastographie durch HES (Asskali et al., 2002a). Diese Fragen zu beantworten, war eines der wesentlichen Ziele einer im Jahr 2002 durchgeführten Testreihe an freiwilligen Versuchspersonen am Institut für experimentelle Anästhesie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Um die Ergebnisse mit Fokussierung auf die Gerinnungsproblematik besser einordnen und bewerten zu können, ist ein einleitender Überblick über den gegenwärtigen Stand des medizinischen Wissens und der Forschung zu Volumenersatzstoffen und zum bekannten Einfluss von HES auf die Gerinnungsabläufe angebracht. Es schließt sich eine Vorstellung der Studie, ihrer Ausrichtung, dem Material und der Methodik an, mit nachfolgender Darstellung der gewonnenen Ergebnisse. Zuletzt ist es angezeigt, die Ergebnisse einer kritischen Würdigung und Diskussion zu unterziehen und einen Ausblick über die sich hieraus neu entwickelnden Fragen zu geben.

## **1.1 Indikation für kolloidale Volumenersatzlösungen**

Die wichtigste Indikation für eine Infusion einer kolloidalen Volumenersatzlösung ist die Erhaltung beziehungsweise die Wiederherstellung eines normalen intravasalen hämodynamischen Verhältnisses bei Hypovolämie (Kreislaufstabilisierung), ohne eine Flüssigkeitsüberladung der Lunge hervorzurufen. Hierbei wird besonders Wert auf den zentralen Blutfluss (Herzminutenvolumen) und die Mikrozirkulation gelegt (von Bormann et

al., 1993b). Eine weitere Indikation ist die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes mittels Hämodilution (Landgraf et al., 1982).

### 1.1.1 Volumentherapie und Hämodilution

Vorrangiges Ziel einer Infusion von Volumenersatzmitteln ist die Erreichung einer intravasalen Normovolämie nach erlittenen oder als Prophylaxe bei zu erwartenden Blut- oder Blutplasmaverlusten. Zu diesem Zweck wurden unterschiedliche Volumenersatzlösungen entwickelt, die eine Vermeidung oder zumindest eine Einschränkung von Fremdbluttransfusionen ermöglichen sollen. Diese Lösungen sollten die nachstehenden Forderungen erfüllen (Boldt et al., 1986).

- Keine Unverträglichkeit
- Fehlende Infektiosität
- Guter Volumeneffekt
- Gute Steuerbarkeit mit angemessener Halbwertszeit im Plasma
- Gute Elimination ohne Einlagerung im Gewebe
- Möglichst geringe Interaktionsrate
- Stabilität der Lösung
- Geringe Kosten

Wie im Folgenden ausgeführt, genügen alle derzeit verfügbaren Volumentherapeutika diesen Forderungen nur mit Einschränkungen.

Eine Möglichkeit, normale hämodynamische Verhältnisse zu erhalten beziehungsweise wieder herzustellen, ist die Verabreichung kristalloider Lösungen, wie z.B. isotonische (0,9%) Natriumchloridlösung. Es gilt dabei aber zu bedenken, dass schon nach kurzer Zeit nur noch etwa 25% der infundierten kristalloiden Lösung im Intravasalraum verbleiben. Die restlichen 75% extravasieren in das Interstitium. Aus diesem Grund müssen zur Aufrechterhaltung eines volumenstabilisierenden Effektes große Mengen von Kristalloiden zugeführt werden. Dies birgt wiederum die Gefahr, dass der kolloidosmotische Druck gesenkt wird und somit die Entstehung eines Lungenödems gefördert werden kann. Außerdem kann durch die Gabe größerer Volumina kristalloider Lösungen eine hyperchlorämische Azidose entstehen (Boldt J, 2000). Damit entsprechen kristalloide Lösungen nur unzureichend den von Boldt et al. (1986) geforderten Bedingungen für Volumenersatz. Sie sind zwar gut verträglich und ohne

Infektionsrisiko, aber in Bezug auf die Steuerbarkeit mit angemessener Halbwertszeit, bei der Einlagerung im Gewebe und vor allem beim Volumeneffekt sind sie den kolloidalen Lösungen deutlich unterlegen. Die zusätzliche kolloidosmotische Wirkung der Hydrokolloide stellt durch ihre Wasserbindungsfähigkeit in den Blutgefäßen einen Vorteil gegenüber den Kristalloiden dar. Außerdem bewirken sie in der Regel eine deutliche Abnahme der Blutviskosität und damit eine Verbesserung des Fließverhaltens. Darüber hinaus sollen sie auch eine günstigere Fließfähigkeit der Erythrozyten im Endstromgebiet bewirken. Diese beiden Effekte können sich bei Durchblutungsstörungen günstig auswirken, aber auch bei perioperativer Anwendung von Nutzen sein (Förster H, 1994).

Durch die Verabreichung von Infusionslösungen entwickelt sich eine Hämodilution, das heißt eine Verdünnung des Blutes. Diese bewirkt eine relative Verminderung zellulärer und kolloidaler Bestandteile.

Die Indikation zur Hämodilution lässt sich historisch zurückverfolgen und findet ihren Ursprung im Aderlass. Der Blutentzug des Aderlasses bewirkt das Einströmen einer eiweißarmen Interstitialflüssigkeit in den Intravasalraum, wodurch eine physiologische Verdünnung des Blutes stattfindet, die sich in einer um einige Stunden verzögerten Absenkung des Hämatokrits äußert (Bischoff A, 1992). Hämodilution im modernen Sinne begann mit der Entwicklung von Volumenersatzstoffen. Von Kranecker und Sander wurde 1879 erstmals in einem Tierexperiment einer Ziege nach Aderlass eine Kochsalzlösung infundiert. Nur zwei Jahre später, 1881, führte die erstmals beim menschlichen Patienten verwendete Infusion einer Kochsalzlösung zur erfolgreichen Behandlung eines hypovolämischen Schocks. Die eigentliche Bedeutung des kolloidosmotischen Drucks (KOD), der überwiegend durch Albumineiweißkörper aufgebaut wird, für die Aufrechterhaltung des Blutvolumens wurde allerdings erst 1896 von Starling beschrieben (Cronin K, 1987).

## **1.2 Albumine sowie therapeutisch genutzte Plasmaproteine**

Aufgrund ihrer Wirkung auf den KOD erschien es sinnvoll, bei Hypovolämie Albumin zuzuführen, um hiermit eine Flüssigkeitsverschiebung aus dem Interstitialraum in das Intravasallumen zu erreichen und damit eine Normovolämie herzustellen.

Albumine sind in der Leber synthetisierte, gut wasserlösliche, globuläre Proteine mit einem Molekulargewicht von 66 Kilodalton, die als Serumalbumin etwa 55% des Gesamteiweißes

im Blut ausmachen. Die Plasmakonzentration von Albumin beträgt 3,5-6,0g/dl bei einer Gesamteiweißkonzentration von etwa 6-8,4g/dl. Albumine haben mit etwa 80% den größten Anteil an der Aufrechterhaltung des intravasalen kolloidosmotischen Drucks (KOD) und sind damit der entscheidende Grund für die Aufrechterhaltung des intravasal zirkulierenden Blutvolumens (Alexander et al., 1982, Donnelly A, 1987). Neben der Erhaltung des KOD hat Albumin noch weitere Aufgaben. Es dient unter anderem als Transportprotein für Hormone, Enzyme und Pharmaka.

Unter anderem wegen der wesentlich höheren Kosten gegenüber anderen Kolloidlösungen (Faktor 10 und mehr) wurde in den letzten Jahren der Sinn einer exogenen Albuminzufuhr kritisch diskutiert; ebenso wurde der KOD als valider klinischer Parameter bei intensivmedizinischer Behandlung mit zirkulatorischer und antiödematöser Zielrichtung angezweifelt (Sibbald et al., 1983). Insbesondere die antiödematöse Therapie durch Erhöhung des intravasalen KOD mittels Albumin erscheint nur bedingt sinnvoll, da zum Beispiel bei Entzündungsreaktionen die kapilläre Permeabilität für Albumine deutlich erhöht ist. Auch eine lokale Ischämie kann durch Erweiterung der zellulären Endothelbarriere die mikrovaskuläre Durchlässigkeit für Albumine erhöhen. Durch ein solches kapilläres Leck (sic: endothelial cell gap or „pores“) findet sich ein erhöhter Albuminshift aus dem Intravasalraum in das Interstitium. Diesen Albuminshift durch Albumininfusion zu verstärken, wird als gravierender Fehler angesehen. So konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines Reperfusionstraumas nach experimenteller Ischämie bei Ratten mit anschließender Humanalbumininfusion oder Infusion von Kristalloiden 5mal größer war als nach Infusion von Hydroxyethylstärke (HES) (Zikria et al., 1990).

Andere Plasmaproteinlösungen wie etwa Fresh Frozen Plasma (FFP), das als wesentlichen Bestandteil ebenfalls Albumin enthält, werden im klinischen Gebrauch zur zusätzlichen Substitution bei Gerinnungsstörungen eingesetzt. So empfehlen v. Bohrmann B/Friedrich M (1993a), die Gabe von FFP ab einem Gesamteiweiß < 3g/dl wegen beginnender Gerinnungsbeeinträchtigung zu verwenden. Wobei bei dieser Maßnahme nicht der Albuminmangel, sondern die Substitution von Gerinnungsfaktoren im Vordergrund steht.

### **1.3 Alternative Hydrokolloide**

Als alternative Hydrokolloide, abgesehen von Albumin, können Gelatinelösungen, Dextranlösungen, wie auch Hydroxyethylstärke (HES), als Plasmaersatzmittel in der Volumentherapie verwendet werden.

Gelatinelösungen bestehen aus modifiziertem Rinderkollagen. Um der Gelierneigung von nativen Gelatinelösungen entgegen zu wirken, werden Präparate mit einem großen niedermolekularen Anteil hergestellt. Dieser Anteil weist im Durchschnitt eine Molekülgröße von etwa 35 Kilodalton (kD) auf und liegt damit unter der Nierenschwelle. Hieraus resultiert eine rasche renale Elimination mit einem maximalen Volumeneffekt von weniger als 2 Stunden, was den Preisvorteil gegenüber HES relativiert (v. Bormann et al., 1993b, Boldt et al., 1986, Köhler et al., 1982).

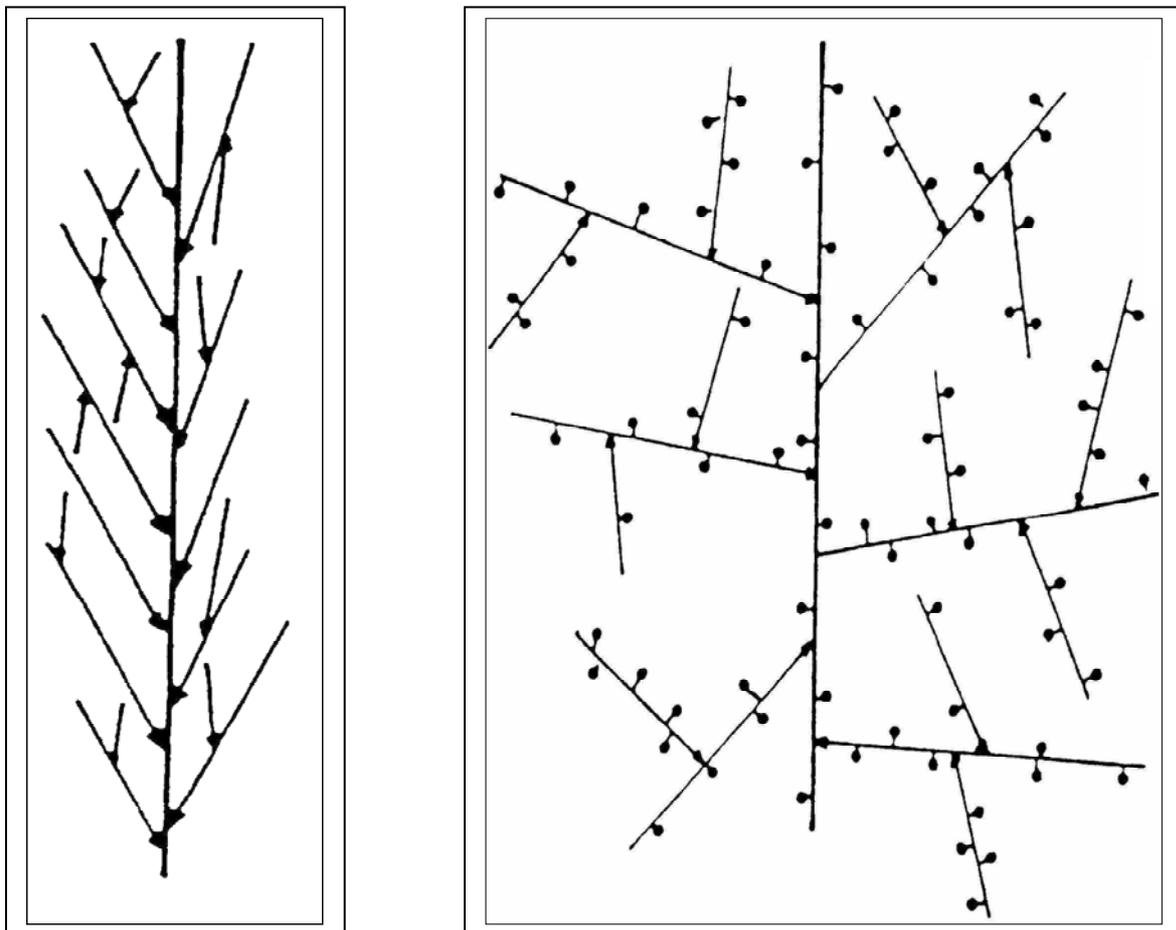
Dextranlösungen sind polydisperse Mischungen aus überwiegend  $\alpha$ -1-6-glykosidisch verbundenen Polysacchariden. Es werden Lösungen mit verschiedenen Konzentrationen (6%, 10%) und unterschiedlichen Molekülgrößen (40 kD, 60 kD, 70 kD) angeboten. Bei der Verabreichung von Dextranlösungen bleibt aufgrund der Existenz von präformierten Antikörpern ein Risiko für anaphylaktische Reaktionen bestehen. Der pathophysiologische Mechanismus scheint einerseits in einer Kreuzreaktion zwischen Dextran und in Zahnplaques gebildeten präformierten Antikörpern zu liegen, andererseits scheint es, dass hochmolekulares Dextran selber als Antigen mit Antikörpern interagieren kann (Richter et al., 1980). Die obligate Vorweggabe von Haptenen niedermolekularen Dextrans zur Verringerung des Risikos einer Unverträglichkeitsreaktion schließt diese Nebenwirkung nicht sicher aus (Allhoff T/Lehnhart F, 1993). Des Weiteren kommt bei Dextranen hinzu, dass diese bei niereninsuffizienten Patienten deutlich langsamer eliminiert werden und somit eine Kumulation möglich ist (Köhler H, 1979). Wegen der gerinnungshemmenden Effekte der Dextranlösungen, aber vorwiegend wegen der Gefahr von Unverträglichkeitsreaktionen, ist die Indikation zur Applikation in den letzten Jahren zunehmend zurückhaltender gestellt worden (v.Bormann et al., 1993b).

#### **1.4 Hydroxyethylstärke (HES)**

Das heute gebräuchlichste Volumenersatzmittel, neben den kristalloiden Infusionslösungen, ist Hydroxyethylstärke (HES).

Grundsubstanz ist pflanzliche Stärke unterschiedlicher Herkunft, hauptsächlich Maisstärke, in jüngerer Zeit aber auch Kartoffelstärke. Stärke selber besteht aus den Polysacchariden Amylose (10-30%) und Amylopektin (70-90%). In geringen Mengen und als Verunreinigung finden sich noch Lipide, Phosphorsäure und Kationen. Amylose besteht aus ca 300-1200 Glukosemolekülen und bildet aufgrund der ausschließlichen Bindung in  $\alpha$ -1,4-Stellung lange, schraubenförmige Ketten. Bei dem aus etwa 1500-12000 Glucosemolekülen bestehenden und damit höhermolekularen Amylopektin verzweigt sich die Polysaccharidkette nach

durchschnittlich 25  $\alpha$ -1,4-verbundenen Glukose-Bausteinen durch  $\alpha$ -1,6-Bindung zu einer baumähnlichen Struktur. Wachsmais besteht fast ausschließlich aus Amylopektin, Kartoffelstärke hat hingegen noch einen Anteil von ca. 20% Amylose (Römpp, 1992). Native Stärke neigt durch innermolekulare und intermolekulare Wechselwirkungen zur Verkleisterung. Daher wird es nötig, die Wasserlöslichkeit zu erhöhen. Hierfür werden künstlich eingeführte Seitenketten (Hydroxyethylgruppen) verwendet, die als „Störstellen“ dienen und damit die Wechselwirkungen innerhalb des Moleküls und zu fremden Molekülen verhindern. Die Wasserbindungsfähigkeit des substituierten Stärkemoleküls wird erheblich gesteigert. Das einzelne Stärkemolekül wird aufgrund der Wassereinlagerung in das Molekülinnere aufgespreizt oder aufgebläht (Förster H, 1997a). Insgesamt ist der Verzweigungsgrad von Amylopektin etwas geringer als der von Glykogen.



**Abbildung 1-1: Darstellung eines Amylopektinmoleküls (links) und eines Hydroxyethylstärkemoleküls (rechts), an dem die aufspreizende Wirkung der künstlich eingeführten Seitenketten erkennbar ist. Förster (1994): Künstlicher Blutersatz. Chirurg 65,1092**

Ein weiterer Effekt dieser Veretherung mit Hydroxyethylgruppen ist die verzögerte Abbaugeschwindigkeit durch Glykosidasen. Hierdurch, so wurde bereits von Köhler et al. (1982) vermutet, ergebe sich eine verzögerte Elimination aus dem Intravasalraum und somit eine verlängerte Volumenwirksamkeit bei höherer Substitution.

Hydroxyethylierte Glukosepolymere (HES) zur Anwendung als Hydrokolloid wurden in Japan und in den USA 1973, in der Bundesrepublik Deutschland 1974 zugelassen. In Europa sind mittlerweile mehrere Präparate in unterschiedlicher Zusammensetzung des mittleren Molekulargewichts ( $M_w$ ) und der molaren Substitution (MS) zugelassen. Als Beispiele seien hier aufgeführt: Expafusion® Infusionslösung (6% Hydroxyethylstärke 70kDa ( $M_w$ ), 0,5 (MS)); 6% HemoheS® Infusionslösung (6% Hydroxyethylstärke 200kDa ( $M_w$ ), 0,5 (MS)); Plasmafusin® Infusionslösung (6% Hydroxyethylstärke 450KDa( $M_w$ ), 0,7(MS)); es sind noch weitere Kombinationen mit anderen Prozentmengen, mittlerem Molekulargewicht ( $M_w$ ) und molarer Substitution (MS) im Handel. Des Weiteren befinden sich auf dem europäischen Markt auch noch Hydroxyethylstärke(HES)-Lösungen, die lactatgepuffert sind; ebenso wie auch eine HES die noch einen 5%igen Anteil an Glucoselösung enthält (Rote Liste®, 2002). In den USA sind nicht so viele unterschiedliche Hydroxyethylstärke(HES)-Lösungen zugelassen. Dort finden sich lediglich hochmolekulare (ca. 500 kD) und hochsubstituierte (0,7 MS) HES als Volumenersatzmittel auf dem Markt. (Treib et al., 1999, Boldt J, 2000).

Hextend ®, 6% Hydroxyethylstärke 450/0,7 in lactatgepuffertem Elektrolytlösung, eine der in den USA zugelassenen Lösungen, wurde in der dieser Studie zugrunde liegenden Testreihe verwendet.

#### 1.4.1 Charakterisierung des HES-Polymers

Das Hydrokolloid HES wird in Forschung und Lehre, sowie in der Praxis durch seine Molmassenverteilung und durch die Substitution charakterisiert: HES ( $M_w$ /MS). Dabei entspricht die erste Zahl in der Klammer dem mittleren Molekulargewicht ( $M_w$ ), die zweite Zahl der molaren Substitution (MS). Für die unterschiedliche Elimination und Verweildauer der HES-Präparate wurde zusätzlich auch noch die Bedeutung der Substituentenlokalisierung diskutiert (Yoshida et al., 1973, Weidler et al., 1991, v. Bormann B/Friedrich M, 1993a, v. Bormann et al., 1993b).

### 1.4.2 Mittleres Molekulargewicht ( $M_w$ )

Das mittlere Molekulargewicht ( $M_w$ ) oder Molmassenmittel wird ermittelt, indem das Gesamtgewicht durch die Teilchenzahl geteilt wird. Es entspricht dem Gewichtsmittel der Molmassenverteilung und wird in Dalton (Da) bzw. in Kilodalton (kD) angegeben.

### 1.4.3 Substitution

Die Ausgangssubstanz Wachsmaisstärke wird nach Teilhydrolyse durch chemische Anlagerung von Hydroxyethylgruppen verändert. Diese Strukturänderung – Einführung von Störstellen - führt zu zwei wesentlichen und erwünschten Änderungen der Eigenschaften (Förster H, 1988):

- Verbesserung der Löslichkeit durch Aufspreizung der baumartig verzweigten Grundstruktur. Dies ist vor allem für den ansonsten in kaltem Wasser unlöslichen Amylopektinanteil notwendig.
- Verlangsamter Abbau durch Amylase und durch intrazelluläre Glykosidasen mit daraus folgender Verlängerung der Wirkdauer, da sowohl nicht substituierte Amylose als auch nicht substituiertes Amylopektin in Oligosacchariden, Maltose, Glukose und Isomaltose abgebaut werden können.

Die frühere Meinung, dass vorwiegend das Molekulargewicht die Verweildauer im Blut des Patienten bestimmt, konnte widerlegt werden. Von Asskali (1988) konnte nachgewiesen werden, dass die molare Substitution (MS) und nicht das mittlere Molekulargewicht ( $M_w$ ) bestimmt, wie lange die Elimination von Hydroxyethylstärke aus dem Blut von Probanden dauert. Daher wird heutzutage in der Literatur und in der Praxis überwiegend die molare Substitution als Richtgröße der unterschiedlichen HES-Lösungen angesehen.

### 1.4.4 Molare Substitution (MS)

Die molare Substitution (MS) ist definiert als das Verhältnis der Anzahl Hydroxyethylgruppen (HES) pro Glukosemolekülanzahl. Aufgrund von Mehrfachsubstitution kann die MS auch größer als 1 werden (Förster H, 1997b).

#### 1.4.5 Grad der Substitution (DS= Degree of Substitution)

Der Substitutionsgrad (DS) beschreibt das Verhältnis der Anzahl substituierter Glukosemoleküle zur Gesamtanzahl der Glukosemoleküle. Es wird dabei nicht berücksichtigt, ob es sich um eine Einfach- oder Mehrfachsubstitution handelt. Der DS kann somit bei Substitution jedes Glukosemoleküls maximal den Wert 1,0 annehmen. Er kann niemals größer sein als die molare Substitution. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: Ist in einem HES-Molekül jedes zweite Glukosemolekül mit nur einer Hydroxyethylgruppe substituiert, entspricht dies sowohl einem DS von 0,5 als auch einer MS von 0,5. Wäre hingegen jedes zweite Glukosemolekül mit zwei Hydroxyethylgruppen substituiert, läge der DS weiterhin bei 0,5, die molare Substitution (MS) hingegen betrüge jetzt 1,0 (Förster H, 1988).

#### 1.4.6 Substituentenposition

Die Seitenketten der Amylopektinanteile des Stärkemoleküls sind  $\alpha$ -1,6-glycosidisch verknüpft. Bei einem  $\alpha$ -1,4-verknüpften Amylopektinmolekül stehen die Kohlenstoffatome C2, C3 und C6 des Glukosemoleküls als Substitutionsorte zur Verfügung. Die Reaktionsfähigkeit der Hydroxygruppen bei der Substitution folgt dabei der allgemeinen Ordnung  $C2 > C6 > C3$  (Förster H/Asskali F, 1998).

#### 1.4.7 Indikation zur Verabreichung von HES

Die wichtigste Indikation zur Applikation von Hydroxyethylstärke (HES) in der Klinik ist die Infusion als Volumenersatzmittel zum Ausgleich von Blutverlusten.

Ein Beispiel ist die „normovolämische“ Hämodilution. Ein Verfahren, bei dem dem Patienten präoperativ zeitgleich eine volumengleiche Menge Blut entzogen und HES infundiert wird. Hierdurch wird bei intraoperativen Blutverlusten nur „verdünntes“ Blut verloren, und das vorher entzogene Blut kann dem Patienten bei Bedarf intra- oder postoperativ wieder retransfundiert werden (Kreimeier et al., 2002).

Darüber hinaus wird Hydroxyethylstärke auch für die künstliche Hämodilution bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt (Mishler J, 1982). HES bewirkt über eine Verminderung der Blutviskosität eine Verbesserung der Rheologie bei peripheren (Kiesewetter et al., 1987), otogenen (Didzun D, 1994) und retinalen (Hansen et al., 1991) Durchblutungsstörungen sowie bei zerebralem Insult (Haaß A, 1989, Herrschaft et al., 1990, Einhüpl K, 1993).

## 1.5 Spezifische Problematik bei der Nutzung von HES

### 1.5.1 Verweildauer und Kumulation

Je nach molarer Substitution und Molekulargewicht verhalten sich die verschiedenen HES-Lösungen nach Applikation im Blut unterschiedlich. Von Asskali (1988) konnte gezeigt werden, dass hochmolekulare und hochsubstituierte HES (450 / 0,7) eine deutlich längere Verweildauer im Blut aufweist als mittelmolekulare, mittelsubstituierte (200/0,5) HES. Es gelang der Nachweis, dass vor allem die molare Substitution die Halbwertszeit im Blut bestimmt und somit eine HES 450/0,7 eine ähnliche Halbwertszeit aufweist wie HES 200/0,7. Das Molekulargewicht spielt bei der Ausscheidung über die Niere nur eine untergeordnete Rolle. Eine persistierende HES-Fraktion konnte 10 Tage nach Infusion nur für hochsubstituierte HES festgestellt werden. Durch die lange Verweildauer im Blut erhöht sich das Risiko einer Kumulation durch die Mehrfachapplikation von HES über mehrere Tage, wie bereits von Köhler et al. (1982) festgestellt wurde. Da hochmolekulare, hochsubstituierte HES aufgrund der langen Halbwertszeit wesentlich schlechter steuerbar ist als mittelmolekulare, mittelsubstituierte Hydroxyethylstärke, lässt sich erklären, warum HES 450/0,7 in Europa als Volumenersatzmittel in den letzten Jahren zur Therapie der Hypovolämie zunehmend an Bedeutung verloren hat.

### 1.5.2 Hämodilution

Die Verweildauer von HES im Blut lässt sich nicht nur an der HES-Konzentration [mg/ml] erkennen, sondern auch an der lang anhaltenden Hämodilutionswirkung, die über die Hämatokritmessung grob abgeschätzt werden kann. Die Fähigkeit von HES 450/0,7, einen über dem infundierten Volumen liegenden Hämodilutionseffekt auszuüben, ist gut belegt. So konnten Hempel et al. (1975) einen Volumeneffekt von hochmolekularer, hochsubstituierter HES nachweisen, der leicht über dem infundierten Volumen lag. Von Bergmann H/Necek S (1980) konnte bei 14 gesunden Probanden nachgewiesen werden, dass die Infusion von 500ml 6% HES 450/0,7 das Intravasalvolumen um weitere 624ml erhöht.

### 1.5.3 Nebenwirkungen von Hydroxyethylstärke (HES) und Dosierung

Der Nachweis der guten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Hydroxyethylstärke (HES) ist tierexperimentell (Wiedersheim M, 1957, Ivankovic H/Bülow I, 1975) und anhand klinischer

Studien (Lee et al., 1968, Solanke T, 1968) erbracht worden. Es besteht eine deutlich geringere Inzidenz anaphylaktoider oder anaphylaktischer Reaktionen im Verhältnis zu anderen Volumenersatzmitteln (Messmer K/Jesch F, 1978, Sirtl et al., 1990, Kraft et al., 1992, Dieterich et al., 1998), was in der sehr ähnlichen Struktur von Glykogen und Amylopektin seine Begründung finden könnte. Die Inzidenz anaphylaktoider Reaktionen Grad III und IV betrug 0,345% für Gelatine, 0,273% für Dextrane, 0,099% für Albumin und 0,058% für HES in einer Studie mit knapp 20.000 Patienten (Laxenaire et al., 1994). Dieterich et al. (1998) gelang es nur bei einem von 1004 untersuchten Patienten, nach HES-Infusion, präformierte transiente IgM-HES-Antikörper nachzuweisen. Diese hatten jedoch keine allergische Reaktion zur Folge.

Abgesehen von den seltenen anaphylaktischen Reaktionen auf HES, zeigen sich andere Nebenwirkungen durch die Infusion von HES.

Hier ist möglicher anhaltender Juckreiz zu nennen. Dieser wurde vor allem nach Gabe hoher Dosen von HES im Rahmen der Behandlung von HNO-Erkrankungen beschrieben (Weidhase et al., 1998). Als Ursache wird die dosisabhängige (Kimme et al., 2001) Speicherung von HES-Molekülen in Zellen des Endo-, Perineuriums und in den Schwann-Zellen diskutiert (Ständer et al., 2001). Als zusätzliche, weitere Nebenwirkung von HES ist die Bildung und schlechte Mobilisierbarkeit von kolloidal verursachten, interstitiellen Ödemen zu nennen. Steen M/Ziegel Müller P, (1985) stellten in einer Studie bei der Behandlung von schwerstverbrannten Patienten mit HES 450/0,7 eine vermehrte Wassereinlagerung im Interstitium fest, die sich nur schwer mobilisieren ließ. Von den Autoren wurde eine Verschiebung der Kolloide von intravasal nach interstitiell mit daraus folgender Wassereinlagerung vermutet, ähnlich dem Mechanismus, der für Albumin bei einem kapillären Leck bekannt ist.

Die wichtigste Nebenwirkung von HES soll jedoch der nicht unerhebliche Einfluss auf das Gerinnungssystem sein. Für die unterschiedlichen Hydroxyethylstärkelösungen werden aus diesem Grund, je nach Konzentration, enthaltenem Molekulargewicht und Substitutionsgrad verschiedene Dosierungshöchstmengen angegeben, die sich zwischen 20ml/kg Körpergewicht (KG) und 33ml/kg KG bewegen. Grundsätzlich ist festzustellen, dass bei niedermolekularen und niedersubstituierten Lösungen höhere Dosierungen in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht (ml/kgKG) zugelassen sind als für hochmolekulare, hochsubstituierte Hydroxyethylstärkelösungen (Rote Liste®, 2002). Die maximal zulässige Höchstdosis der in der vorliegenden Studie verwendeten Hextend®, 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung,

beträgt nach Angaben des Herstellers und der U.S. Food and Drug Administration (Summary Basis of Approval, 1999) 20ml / kg Körpergewicht / Tag, beziehungsweise 1500ml / Tag.

## **1.6 Die Hämostase und ihre Beeinträchtigung durch HES**

Die Fähigkeit des Blutes zur Gerinnung ist eine lebenswichtige Funktion. Hierdurch ist der Körper in der Lage, Schäden in Gefäßen abzudichten und somit einen Blutverlust zu reduzieren oder zu verhindern. Nach Verletzung kleinerer und kleinster Gefäße, wie beispielsweise Kapillaren, kommt eine Blutung in der Regel nach kurzer Zeit zum Stillstand. Der physiologische Blutungsstillstand kommt durch das Ineinandergreifen von drei Schritten zustande. Der erste ist eine Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes, hervorgerufen durch freigesetztes Serin und Thromboxan mit nachfolgend verringerter Blutzirkulation. Die verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit im verletzten Gefäß unterstützt den zweiten Schritt: die Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten. Im letzten Schritt verschließt als Endprodukt der plasmatischen Gerinnungskasade (Abb 1-2) ein Aggregat aus Fibrinpolymeren und Thrombozyten den verletzten Gefäßabschnitt (Hiller/Ries, 2001).

Als Ursache für die Beeinträchtigung der Gerinnung durch Hydroxyethylstärke werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Die bisher bekannten Mechanismen werden im Folgenden bei den jeweiligen Schritten der Gerinnung besprochen.

## Plasmatische Gerinnungskaskade

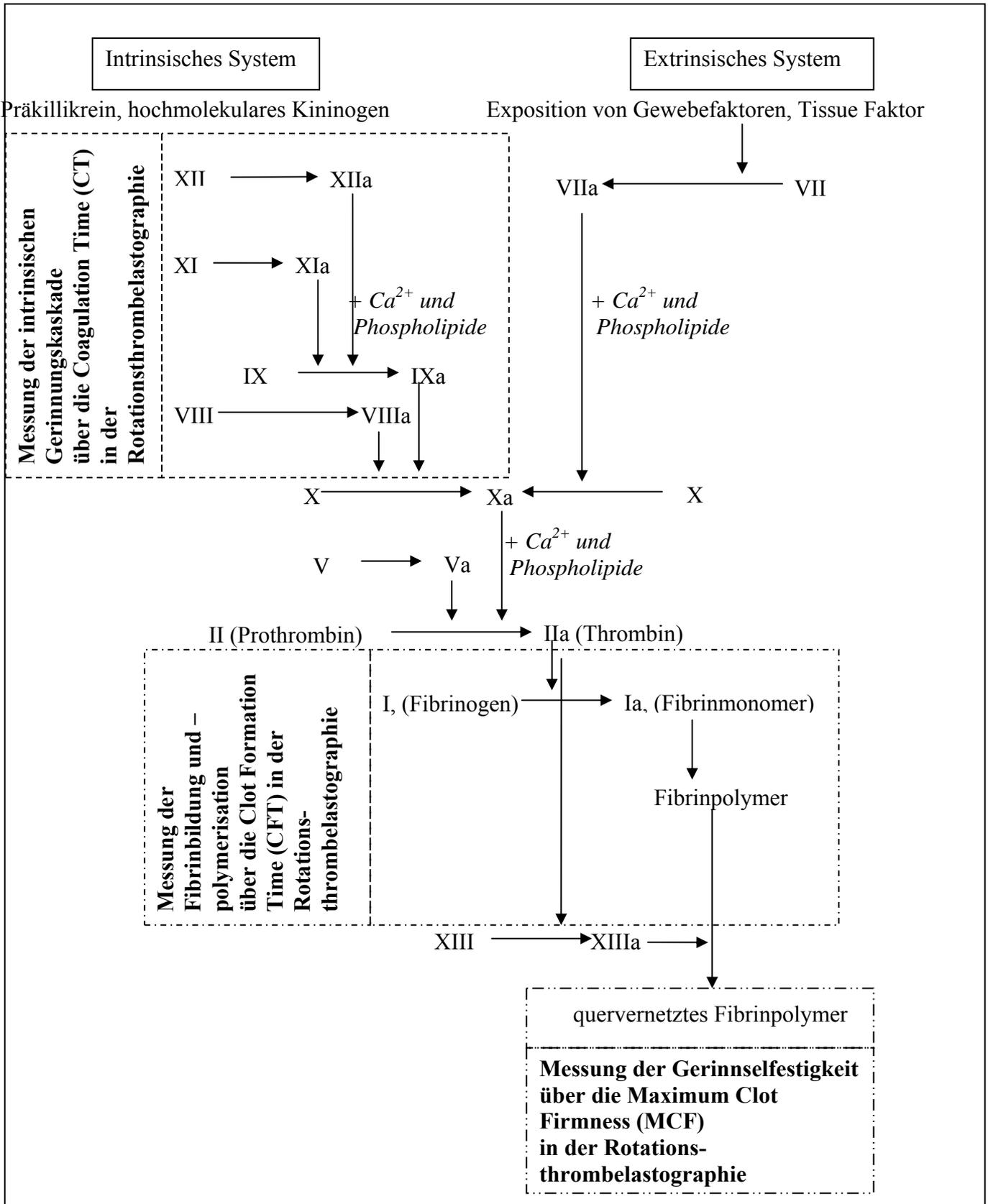


Abbildung 1-2: Vereinfachtes Schema der plasmatischen Gerinnungskaskade mit Darstellung der Messbereiche der Rotations-thrombelastographie. Erläuterungen im Text.

### 1.6.1 Thrombozytenadhäsion / -aktivierung

Die Normalanzahl der Thrombozyten beläuft sich auf  $150-400 \times 10^9/l$ . Ihr Durchmesser beträgt 2-4  $\mu m$ , ihre durchschnittliche Lebensdauer wird mit 9 Tagen angegeben. Sie enthalten unterschiedliche Zellorganellen. Erwähnenswert sind die Alpha-Granula, welche Fibrinogen und den von-Willebrand-Faktor enthalten, sowie die Dense bodies, die Calcium speichern.

Die Aufgaben der Blutplättchen bestehen in der Bildung des Plättchenpfropfes an der Verletzungsstelle. Des Weiteren stellen sie Phospholipide zur Verfügung, die notwendig sind für die plasmatische Gerinnung.

Die Adhäsion der Thrombozyten an verletztes Gefäßendothel wird über den Glykoproteinrezeptor Ib (GPIb) vermittelt. Dieser ist der wichtigste Adhäsionsrezeptor für den von-Willebrand-Faktor (vWF), der das Bindeglied zwischen den Thrombozyten und dem Subendothel ist.

Der Glykoproteinrezeptor GPIIb/IIIa ist ein weiterer Adhäsionsrezeptor für den von-Willebrand-Faktor. Er wird erst nach Aktivierung der Thrombozyten exprimiert und vermittelt die Adhäsion der Thrombozyten untereinander (Hiller/Ries, 2001). Von den Autoren Stöger Müller et al. (2000) wurde in einer Studie festgestellt, dass die Infusion von 6% Hydroxyethylstärke (HES) 200/0,6 mit einer Dosis von 10ml pro Kilogramm Körpergewicht an gesunden Probanden die Expression von GPIIb/IIIa auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten herabsetzt. Die Expression von GPIb hingegen wurde durch die Infusion nicht verändert. Dies bedeutet, dass die Bindungsfähigkeit der Thrombozyten untereinander herabgesetzt ist.

Nach überschwelliger Aktivierung durch eine Fremdoberfläche oder bestimmte Agonisten, wie Kollagen, Thrombin, Adenosindiphosphat (ADP), Adrenalin und andere verändern die Plättchen ihre Form. Sie gehen von einer Scheibenform über in eine sphärische Form mit unterschiedlich langen Pseudopodien. Die stimulierte Plättchen-Phospholipoprotein-Oberfläche katalysiert die Aktivierung von Faktor X. Thromboxan, ADP und Thrombin führen synergistisch zu weiterem Formwandel, weiteren Freisetzungsreaktionen und Aggregation an der Verletzungsstelle (Kemkes-Matthes/Oehler, 1998). Von Blaicher et al. (1998) wurde in einer Veröffentlichung einer In-vitro-Studie mit HES angenommen, dass die

hypokoagulatorischen Einflüsse von HES auf die Gerinnung auf einer Änderung des Formwandels und der Freisetzungsreaktionen der Thrombozyten beruhe.

### 1.6.2 Aggregation und Fibrinpolymerisation

Nach Aktivierung lagern sich die Thrombozyten untereinander an. Einerseits geschieht dies über Brückenbildung durch den von-Willebrand-Faktor. Andererseits kommt es zu einer Vernetzung der Thrombozyten durch Fibrinogen. Diese Aggregation ist zunächst reversibel, wird jedoch nach Erreichen einer bestimmten Konzentration der Freisetzungsprodukte irreversibel, und es folgt eine visköse Metamorphose der Thrombozyten mit Verlust der Phospholipidmembran (Hiller/Riess, 2001). Von Boldt et al. (1993) konnte in einer Patientenstudie, nach Infusion von  $840 \pm 90$  ml 6% HES 450/0,5, eine verringerte Aggregation der Thrombozyten nachgewiesen werden. Als Ursache der beeinträchtigten Aggregation wurde von Deusch et al. (2003) bei einer In-vitro-Hämodilutionsstudie mit 6% Hydroxethylstärke (HES) 200/0,5 eine verringerte Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten festgestellt. Von den Autoren wurde vermutet, dass die beeinträchtigte Bindungsfähigkeit der Fibrinogen- und von-Willebrand-Faktor-Bindungsliganden Glykoproteinrezeptor GP Ib und GP IIb/IIIa durch eine Anlagerung von HES an die Thrombozytenoberfläche hervorgerufen wird.

Die Fibrinpolymerisation ist der Endschritt der extrinsischen und intrinsischen plasmatischen Gerinnungskaskade. Beide Systeme münden über die Bildung von Faktor X letztendlich in die Thrombinbildung (Faktor II), die als letzten Schritt die Fibrinpolymerisation anregt (Abb. 1-2).

Das extrinsische System reagiert durch Kontakt mit extravaskulärem Gewebethromboplastin mit einer Aktivierung des Faktor VII, welcher zusammen mit Calcium die Thrombinbildung fördert. Hierdurch kommt es zu einer ersten Fibrinbildung. Der Auslöser für diese Reaktion ist meist geschädigtes Endothel.

Das intrinsische System stellt überwiegend die Reaktionen an der Oberfläche aktivierter Thrombozyten dar und unterhält die weitergehende Fibrinbildung. Hierbei sind der Faktor VIII und der von-Willebrand-Faktor von wesentlicher Bedeutung. Faktor VIII ist ein multimeres Glykoprotein, das in Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert wird und sich im Plasma und Thrombozyten nachweisen lässt. Er dient der plasmatischen Gerinnungskaskade (Abb. 1-2) als Katalysator bei der Aktivierung von Faktor X um bis zu drei Zehnerpotenzen und mehr. Um diese Funktion ausüben zu können, muss er mit Hilfe von

Thrombin aus seinem Kofaktor und Trägerprotein, dem von-Willebrand-Faktor, herausgelöst werden. Der von-Willebrand-Faktor führt den Faktor VIII an den Ort der Blutung und stellt eine Verbindung zwischen den Glykoproteinrezeptoren GP IIa und GP IIb/IIIa der Thrombozyten untereinander und mit dem Endothel her (Hiller/Ries, 2001).

Ab der Bildung von Faktor X verlaufen beide Schenkel der Gerinnungskaskade gemeinsam über eine calciumabhängige Aktivierung von Faktor V. Dieser dient der Thrombinentstehung durch Spaltung von Prothrombin. Thrombin löst sich von der Thrombozytenoberfläche und kann hierdurch nun Fibrinogen (Faktor I) zu Fibrin spalten und über Interaktion mit weiteren Faktoren die Vernetzung des Fibrinpolymers fördern (Bartels/Poliwoda, 1998).

Von Stump et al. (1985) wurde in einer Studie nachgewiesen, dass nach Infusion von 1000ml 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 die Fibrinkonzentration für mehrere Stunden deutlich unter dem Ausgangswert lag. Auch von Mishler et al. (1984) wurde bereits über eine beeinträchtigte Fibrinpolymerisation nach HES-Gabe berichtet.

Des Weiteren wurde von Stump et al. (1985) eine Verringerung der Faktor VIII-Aktivität um bis zu 50% nach Infusion von 1000ml 6 % HES 450/0,7 beschrieben. Gleichzeitig wiesen die Autoren eine Konzentrationsverringerung des von-Willebrand-Faktors nach. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht unumstritten. So konnte von Claes et al. (1992) keine statistisch signifikante Veränderung der Konzentration des von-Willebrand-Faktors, beziehungsweise der Faktor-VIII-Aktivität, nachgewiesen werden. In einer anderen Studie, von Conroy et al. (1996), wurden die Ergebnisse von Stump et al. (1985) jedoch bestätigt. Es gelang Conroy et al. (1996) eine Verringerung der Faktor VIII-Aktivität von bis zu 36,6%, nach Infusion von 20ml hochmolekularer und hochsubstituierter HES pro Kilogramm Körpergewicht, nachzuweisen.

Calcium hat als Kofaktor verschiedener Stufen der Gerinnungskaskade eine wichtige Funktion.

Es dient der Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems, fördert den intrinsischen Gerinnungsablauf und verbessert die intermolekulare Quervernetzung der Fibrinpolymere (Hiller/Ries, 2001). Die Calciumkonzentration im Blut spielt für die Gerinnung eine wichtige Rolle, da von ihr die Kinetik der Thrombinbildung abhängt (Ataullakhanov et al., 1994). In einer Studie von Gamsjäger et al. (2002) wurde festgehalten, dass eine Hämodilution von 20% mittels 6% HES 450/0,7 (Plasmasteril ®) keinen Einfluss auf die intrazelluläre thrombozytäre Calciumkonzentration hat.

### 1.6.3 Einfluss von HES auf die Rotationsthrombelastographie

Der Einfluss von hochmolekularer, hochsubstituierter Hydroxyethylstärke auf die einzelnen Parameter der Gerinnung in der Rotationsthrombelastographie wird unterschiedlich beurteilt. In einigen Studien wurden hyperkoagulatorisch veränderte Werte sowohl nach In-vitro-Hämodilution (Mortier et al., 1997, Roche et al., 2002) als auch nach In-vivo-Hämodilution (Gan et al., 1999) mit Hydroxyethylstärkelösungen und Ringerlactatlösungen beschrieben. Andere Studien sprachen sich für einen verzögerten Gerinnungsablauf nach Applikation von Hydroxyethylstärke (HES) aus, sowohl bei In-vitro-Hämodilution (Entholzner et al., 2000) als auch bei In-vivo-Hämodilution (Kuitunen et al., 1993, Boldt et al., 2002a).

Es wurde jedoch insbesondere bei neueren Studien ein Trend postuliert, dass hochmolekulare und hochsubstituierte HES die Gerinnung in Richtung Hypokoagulabilität verändert (Boldt et al., 2002a, Felfernig et al., 2003)

Alle diese Studien wurden entweder unter Laborbedingungen als In-vitro-Hämodilution oder aber als Patientenstudien mit heterogenem Patientengut durchgeführt. Von Asskali et al. (2002a) konnte gezeigt werden, dass In-vitro-Hämodilutionsstudien nicht mit In-vivo-Hämodilutionsstudien vergleichbar sind. Jedoch sind auch Studien, die an Patienten durchgeführt wurden, nur bedingt aussagekräftig, da sie nicht die rein physiologische Reaktion des Körpers auf die HES-Applikation widerspiegeln. Hinzu kommt, dass im Krankenhaus eine Vielzahl externen Störfaktoren vorhanden sind, die sich potentiell auf den Gerinnungsablauf auswirken können. Aus diesen Gründen war eine experimentelle Untersuchung mit vergleichbarem Probandenkollektiv, deren physiologisches Gerinnungssystem nicht durch äußere Einflüsse verändert war, wünschenswert. Eine solche Studie mit hochsubstituierter und hochmolekularer HES war bislang nicht vorgelegt worden.

In dieser Situation ließen die neuen und verbesserten Analysemethoden der Blutgerinnung, welche die Rotationsthrombelastographie inzwischen bereitstellt, eine Untersuchung über den Einfluss einer HES-Lösung auf die Gerinnung an gesunden Probanden angebracht erscheinen. Im Rahmen der eingangs erwähnten Testreihe des Instituts für experimentelle Anästhesie der Universitätsklinik in Frankfurt am Main bot sich dazu die Gelegenheit. Konkret ging es dabei um die folgende Fragestellung:

## 1.7 Fragestellung

Welchen Einfluss hat handelsübliche hochmolekulare, hochsubstituierte 6% HES 450/0,7 in lactatgepufferter Elektrolytlösung einerseits auf die Parameter Coagulation Time (CT), Clot Formation Time (CFT) und die Maximum Clot Firmness (MCF) in der Rotationsthrombelastographie (RoTEG) und andererseits auf die Standardgerinnungsparameter aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT), International Normalized Ratio (INR) der Prothrombinzeit (Quick), Thrombinzeit (TZ), von-Willebrand-Faktor (vWF), Faktor VIII (FVIII) und von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-CoFaktor (vWF:R-Co) bei 10 gesunden Probanden?

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, klinische Studie der Phase I. Diese Studie wurde 2001 über einen Zeitraum von 7 Monaten mit 10 gesunden, männlichen Probanden und jeweils 3 Infusionsphasen durchgeführt. Jede Infusionsphase dauerte 3 aufeinanderfolgende Tage, an die sich eine Auswaschphase von 60 Tagen anschloss.

n = 10	Mittelwert	Spannweite
Alter [Jahren]	28	22-37
Größe [cm]	183	170 – 193
Gewicht [kg]	82	72 - 90

**Tabelle 2-1: Demographische Probandendaten (Alter, Größe, Gewicht) für Mehrfachinfusion (drei aufeinander folgende Tage à 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®)) bei 10 gesunden männlichen Probanden.**

Während der Infusionsphase erhielten die Probanden an 3 aufeinander folgenden Tagen jeweils einen Liter 6% Kolloidallösung Hydroxyethylstärke in lactatgepufferter Lösung (Hextend®, 450/0,7) (3 x 60g = 180g). Es lagen die schriftlichen Einverständniserklärungen sowohl der Probanden als auch die Zustimmung der Ethikkommission vor. Die Studie war ausgerichtet nach den Richtlinien der ICH-GCP (International Conference for Harmonization – Good Clinical Practice)

Ab 22.00 Uhr des Vorabends der Infusion bis 4h nach Infusionsende sollte keine Nahrungsaufnahme der Probanden mehr erfolgen. Diese Nüchternphase war für alle Infusionsperioden festgelegt. Die Probanden konnten 750 ml Mineralwasser, von Beginn der Infusion bis 4h nach Infusionsende, ohne festes Zeitschema zu sich nehmen. Außerhalb dieses Zeitraumes gab es keine Reglementierung der Flüssigkeits- bzw. Nahrungsaufnahme. Die Infusionstage begannen jeweils morgens zwischen 5.15 Uhr und 6.15 Uhr.

Eine Cubitalvene des Unterarmes wurde mit einer 18G Venenverweilkanüle Vasocan® Braunüle® der Firma B.Braun Melsungen AG punktiert. Anschließend wurden den Probanden die HES-Lösungen mit einem Infusomat® fm (Firma B.Braun Melsungen) volumenkontrolliert (250ml/h über 4 Stunden = 1000ml) infundiert. Die Blutentnahmen während der Infusion erfolgten mittels Einmalpunktionsbesteck Venofix® (Firma B.Braun Melsungen) am contralateralen Arm. Nach Infusionsende wurden die Blutentnahmen über die

Venenverweilkanüle entnommen, wobei jeweils die ersten 5 ml der verschiedenen Entnahmen verworfen wurden. Zwischen den Blutentnahmen wurden die Venenverweilkanülen mittels eines Mandrins Vasocan® Braunüle® (Firma B.Braun Melsungen) verschlossen.

An den Infusionstagen fanden 11 venöse Blutentnahmen nach unten stehendem Schema statt.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
vor Infusion	während der Infusion [min]			Infusionsende [min]	nach Infusion [min]					
0	30	60	120	240	+15	+30	+60	+120	+240	+420

**Tabelle 2-2: Blutentnahmeschema venös der einzelnen Infusionstage (Tag1 bis Tag 3) für Mehrfachinfusion (drei aufeinander folgende Tage à 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®)) bei 10 gesunden männlichen Probanden.**

## 2.2 Gerinnung

Für die Messung der lebenswichtigen Gerinnungsfähigkeit des Blutes stehen verschiedene Messmethoden zur Verfügung, von denen für die von uns durchgeführte Studie folgende Tests verwendet wurden:

Die Messung der Rotationsthrombelastographie (RoTEG), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), der International Normalized Ration (INR) der Thromboplastinzeit (Quick), der Thrombinzeit (TZ), der Fibrinogenkonzentration, des Einzelfaktor VIII (auch antihämophiles Globulin A genannt) und des von-Willebrand-Faktor (vWF) mittels Antigentest (vWF-Ag), Collagen-Bindungstest (vWF-CBA) und des von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktors.

### 2.2.1 Thrombelastographie (TEG) und Rotationsthrombelastographie (RoTEG)

Die Thrombelastographie ist eine von Hartert 1948 entwickelte Methode zur Messung der Gerinnungsfähigkeit einer Vollblutprobe. Sie dient der kontinuierlichen Aufzeichnung der Entstehung und der Festigkeit eines Blutgerinnsels auf einer Zeitachse.

Hartert vertritt die Auffassung, dass die Festigkeit eines Blutgerinnsels das wesentliche Merkmal der Funktionstüchtigkeit der Gerinnung darstellt. Seiner Meinung nach sind die biologischen Methoden, wie z.B. die Prothrombinzeitmessung (Quick), zur Erfassung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nicht ausreichend. Sie erscheinen ihm nicht ausreichend, da sie Endpunktmessungen der plasmatischen Gerinnungskaskade bis zum Auftreten einer

definierten Fibrinkonzentration sind und da sie die biologischen Gegebenheiten in-vivo nicht berücksichtigen.

Die Thrombelastographie (TEG) leistet hingegen:

1. die fortlaufende Bestimmung der Gerinnselelastizität
2. die fortlaufende elektive Bestimmung der Fibrinviskosität
3. die fortlaufende quantitative Aufzeichnung der Retraktionsvorgänge
4. die fortlaufende Messung der Fibrinolyse
5. eine eindeutige Erkennbarkeit kritischer Zeitpunkte des Gerinnselformungsvorganges aus dem Kurvenverlauf

In eine Küvette wird ein torsionselastisch aufgehängter Stempel eingetaucht, an dem ein Spiegel angebracht ist. Die Küvette dreht sich abwechselnd um einen definierten Winkel von  $1/24$  Radius nach links und rechts. Durch die Bildung eines Blutgerinnsels in der Küvette entsteht eine kohärente Verbindung zwischen der Küvettenwand und dem Stempel. Im Verlauf der Gerinnung entsteht eine Verdrehung des Stempels, die über den Spiegel auf einem Photokymographion aufgezeichnet wird. Es wird also die elastische Kraft des intakten Gerinnsels gemessen, wobei die Amplitude der Stiftdrehung gleichsinnig mit der Zunahme der Gerinnselfestigkeit anwächst (Hartert 1948) (Abb. 2-1).

Zuckermann et al. gelang es 1981, in einer Veröffentlichung eine Korrelation zwischen der Thrombelastographie und den Standardgerinnungstests, Fibrinogenkonzentration, Prothrombinzeit (Quick), und aktivierter partieller Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) festzustellen. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Thrombelastographie weitergehende Informationen liefert als die Standardgerinnungstests, da die TEG mit Vollblutproben durchgeführt wird. Daraus schlossen sie, dass die TEG eine sensitivere Methode sei, Veränderungen in der hämostatischen Balance zu erfassen.

Die Rotationsthrombelastographie (RoTEG) ist ein abgewandeltes und verbessertes Verfahren der Thrombelastographie, das von Calatzis entwickelt wurde und auf das 1998 ein Patent in den Vereinigten Staaten von Amerika erteilt wurde (Patent No. 5'777'215, 1998).

Dieses weiterentwickelte Verfahren wurde das erste Mal 1998 von Fritzsche et al. beschrieben.

Die Grundlage bildet wiederum die Entstehung eines Blutgerinnsels innerhalb einer Küvette und die Aufzeichnung der entstehenden Torsionskräfte, die auf den eingetauchten Stempel wirken. Bei der Rotationsthrombelastographie wird allerdings nicht die Küvette, sondern der Stempel abwechselnd um  $4,75^\circ$  nach links und rechts gedreht. Durch die Bildung eines

Blutgerinnsels wird diese Drehung eingeschränkt und mittels eines optischen Systems gemessen und graphisch dargestellt.

Während der Aufzeichnung sind bestimmte Zeitpunkte der Messung von besonderem Interesse.

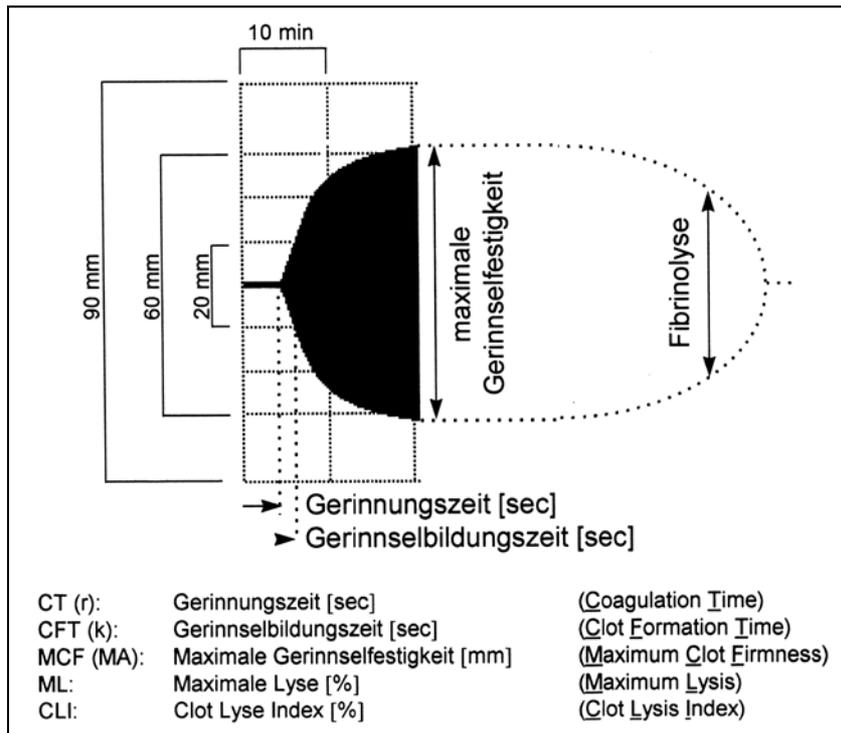
1. Die Gerinnungszeit, Coagulation Time (CT), definiert als die Zeit von Beginn der Messung bis zur Detektion eines ersten Gerinnungsereignisses.
2. Die Gerinnselbildungszeit, Clot Formation Time (CFT), definiert als die Zeit von Beginn der Messung bis zum Erreichen einer Amplitude von 20mm der aufgezeichneten Kurve zur Erfassung der Dynamik der Gerinnselbildung.
3. Die maximale Gerinnselfestigkeit, Maximum Clot Firmness (MCF), definiert als maximale Auslenkung der aufgezeichneten Kurve.

Um den Gerinnungsablauf zu starten, werden in eine auf 37°C vorgewärmte Küvette die nachfolgenden Reagenzien in untenstehender Reihenfolge gegeben.

300µl Zitratblut bei 37°C	
+ 20µl Start-TEG	2molare CaCl-Lösung in HEPES bei pH 7,4
+ 20 µl NobiClot-InTEG-LS-Aktivator	Kontaktaktivator Ellagsäure, ab Faktor XII, ziemlich heparinunempfindlich

**Tabelle 2-3: Reagenzien zum Start der Messung in der Rotationsthrombelastographie**

In der vorliegenden Studie wurde das Gerät RoTEG Coagulation Analyzer, (Nobis Labordiagnostica GmbH, Endingen) verwendet.



**Abbildung 2-1: Darstellung der Rotationsthrombelastographie mit den z.T. noch gebräuchlichen Bezeichnungen r, k, MA, und den in der vorliegenden Studie verwendeten Bezeichnungen CT, CFT, MCF.**

Aus der historischen Entwicklung der RoTEG ergibt sich auch die noch heute gebräuchliche Darstellung, ebenso wie die noch teilweise verwendeten Bezeichnungen r (= CT), k (= CFT) und MA (=MCF). Manche Autoren geben zusätzlich Daten für den  $\alpha$ -angel an. Dieser beschreibt den Winkel zwischen den Schenkeln zweier Geraden von CT nach CFT (bzw. r nach k) und ist somit eine graphische Darstellung der Geschwindigkeit des Gerinnungsablaufes. Da diese Beschreibung nicht sehr geläufig ist und sich aus den Ergebnissen der CT und der CFT errechnen lässt, wurde hier darauf verzichtet.

Es gibt mehrere Vorteile der Rotationsthrombelastographie (RoTEG) gegenüber der herkömmlichen Thrombelastographie (TEG) (Calatzis et al. (2000)):

1. Eine Verkürzung der Messdauer wird durch die Entwicklung einer Starterlösung ermöglicht.
2. Es entsteht eine Vereinfachung der Bedienung durch ein automatisiertes Pipettiersystem, das kein speziell geschultes Laborpersonal mehr erfordert.
3. Die Gewinnung spezifischerer Informationen ergibt sich aus der Entwicklung unterschiedlicher Starterlösungen.

4. Es sind mehrere Messungen zur gleichen Zeit möglich durch die Anbringung von 4 gleichzeitig messbereiten Küvettenhalterungen.
5. Eine Verringerung der Empfindlichkeit gegenüber Erschütterungen wird durch die Bauweise des Gerätes erreicht.
6. Durch die Vereinfachung der Bedienung des Gerätes entsteht eine höhere Standardisierung.

Von Calatzis et al. (1996) wird der RoTEG gegenüber Standardgerinnungstests der Vorzug gegeben, da das Verfahren Auskunft erteilt über Thrombozytendefekte, Faktorendefekte, zirkulierende Antikörper, extreme Fibrinolyse und andere Gerinnungsstörungen, die sich mit den Ergebnissen der aPTT, INR und anderen Standardgerinnungstests nicht unmittelbar und in nicht so kurzer Zeit erkennen lassen. Die Autoren konnten in ihrer Studie auch eine gute Korrelation zwischen der Thrombelastographie und der RoTEG feststellen. Fritzsche et al. (1998) haben die RoTEG mit verschiedenen Plasmastandardlösungen untersucht und kommen zu dem Schluss, dass es sich um ein sehr präzises Instrument handelt, um Gerinnungsmessungen mit Vollblutproben durchzuführen.

Samama (2001) wandte ein, dass es sich bei der RoTEG um ein bisher nicht standardisiertes Verfahren handelte, das noch nicht ausreichend validiert und standardisiert worden sei. Weiter wurde von ihm bemängelt, dass es sich nur um ein unspezifisches Testverfahren handelte, das nicht mit den bisher bekannten Testverfahren, wie der aPTT oder aber Thromboplastinzeit (Quick), vergleichbar sei. Hierbei berücksichtigte Samama jedoch die Tatsache nicht, dass die Standardgerinnungstests nur einzelne Komponenten der Blutgerinnung messen. So wird etwa bei der Messung der aPTT kein Vollblut verwendet, sondern nur das abdekantierte Plasma. Dadurch entfällt unter anderem der Einfluss der Thrombozyten auf den Gerinnungsprozess, und die gemessenen Gerinnungszeiten entsprechen nicht mehr der physiologischen Zusammensetzung des Blutes. Von Mallet S/Cox D (1992) wurde ebenfalls auf die Möglichkeit hingewiesen, dass durch die unterschiedlichen Testverfahren sehr verschiedene Ergebnisse möglich seien. So sei eine akute Blutung möglich, obwohl „normale“ Prothrombinzeiten bzw. Thromboplastinzeiten vorhanden sind. Von Pivalizza et al. (1996) wurde explizit in einer Fallbeschreibung auf die Diskrepanz zwischen Werten der TEG und der aPTT hingewiesen. Ebenso beschrieben Mahla et al. (2001) mit Hilfe der Thrombelastographie eine postoperative Hyperkoagulabilität, die durch die Standardgerinnungstests nicht nachzuweisen war. In einer Multicenterstudie von Lang et al. (2005) konnte gezeigt werden, dass die Messergebnisse der Rotationsthrombelastographie

reproduzierbar sind und annähernd übereinstimmende Werte an unterschiedlichen medizinischen Zentren erreicht werden.

Die von uns ermittelten Normwerte der Rotationsthrombelastographie mit InTEG-Starterlösung haben eine engere Schwankungsbreite als die Werte, die von Lang et al. (2005) vorgestellt wurden.

Normwerte InTEG: CT 123-173 s  
CFT 43-93 s  
MCF: 55-69 mm

## 2.2.2 Aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT)

Die aPTT dient der Messung der plasmatischen Gerinnungszeit mit Erfassung der Funktion der Faktoren VIII, IX, XI, XII (endogene Aktivierung), X, V, II (Prothrombin) und I (Fibrinogen).

Die Messung der aPTT wird gestartet mittels der Zugabe von partiellen Thromboplastinen, oberflächenaktiven Substanzen und Calciumchlorid.

Zur Messung der aPTT wurde hier das Gerät ACL 200 (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA) verwendet. Dies ist ein vollautomatisch mikrochipgesteuertes Analysegerät, wie es auch im klinischen Alltag häufig verwendet wird. Das ACL-Analysesystem ist ein Nephelometer, das nach dem Prinzip des Zentrifugalanalysators arbeitet. Es werden die Änderungen der Lichtstreuung der Plasmaprobe während der Gerinnselbildung verfolgt. Die Zeit bis zur maximalen Steigung des Messsignals während der Gerinnselbildung ist ein Maß für die aPTT. Die Pipettierung von Reagenz und Probe erfolgt automatisch.

Normwert: 27 – 35 s

### 2.2.3 International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick-Test)

Der Quick-Test wird verwendet zur Bestimmung der Gerinnungszeit mit Erfassung der Faktoren VII (exogene Aktivierung), X, V, II (Prothrombin) und I (Fibrinogen). Der Quick-Test wird gestartet durch Zugabe von Gewebsthromboplastin und Calciumchlorid.

Die Messung dauert bis zum Beginn einer fassbaren Fibrinbildung, wird in Sekunden gemessen und in Prozent Gerinnungsaktivität angegeben. Zur Messung der Thromboplastinzeit wurde das Gerät ACL 200 (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA) verwendet. Dieses Gerät arbeitet nach dem Prinzip eines Nephelometers, das die Lichtstreuung während der Gerinnung misst. Die Zeit bis zur maximalen Steigung des Messsignals während der Gerinnung ist ein Maß für die Prothrombinzeit.

Die WHO führte 1983 die INR (International Normalized Ratio) ein, um eine bessere Vergleichbarkeit bei der Nutzung unterschiedlicher Thromboplastine zu ermöglichen. Die INR, auch als Prothrombin-Ratio bezeichnet, errechnet sich aus der Thromboplastinzeit des Patientenplasmas geteilt durch die Thromboplastinzeit eines Normalplasmapools.

$$\text{INR} = (\text{Gerinnungszeit Patient [s]} / \text{Gerinnungszeit gesunde Kontrollgruppe [s]})^{\text{ISI}}$$

**Formel 2-1: Berechnung der International Normalized Ratio (INR) nach Moll S/Dietz R (1999).**

Jedes Thromboplastin ist somit durch die Steigung seiner Kalibrierungsgeraden definierbar. Diese wird als ISI (International Sensitivity Index) bezeichnet. Man erhält die ISI, indem man die Prothrombin-Ratio (PR) von Normalplasmen und Plasmen von Patienten unter Cumarintherapie mit dem jeweiligen Thromboplastin und dem WHO-Thromboplastin misst und sie in einem doppeltlogarithmischen System einander zuordnet.  $\text{PR}^{\text{ISI}} = \text{INR}$ . Der ISI des 1. WHO-Standards beträgt 1,0. Je näher der ISI eines Thromboplastins an 1,0 liegt, desto geringer ist der Variationskoeffizient (Bartels M/Poliwoda H 1998). Ein Quick-Wert von 100% bezieht sich auf die Gerinnungszeit in einem Plasmapool von mindestens 40 so genannten Normalspendern nach Zugabe der entsprechenden Mengen von Gewebsthromboplastin und Calcium.

Eine INR von 1,0 entspricht immer einer optimalen Blutgerinnung, und in Prozent ausgedrückt, einem Quickwert von 100%.

Normwert INR 0,9 – 1,15%

Normwert Quick 70% - 130% (entspricht 15s ±4,5s Gerinnungszeit)

#### 2.2.4 Thrombinzeit (TZ)

Die Thrombinzeit dient dazu, die Geschwindigkeit der Fibrinbildung zu messen.

Die Messung der Thrombinzeit erfolgte ebenfalls mittels des Gerätes ACL 200 (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA). Es werden die Änderungen der Lichtstreuung der Plasmaprobe während der Gerinnung verfolgt. Die Zeit bis zur maximalen Steigung des Messsignals während der Gerinnung ist das Maß für die Thrombinzeit.

Durch Zugabe des Enzyms Thrombin zum Plasma bildet sich aus Fibrinogen Fibrin. Die plasmatische Thrombinbildung und die Einflüsse der zur Thrombinbildung erforderlichen Faktoren entfallen.

Normwert: 17-23 s

#### 2.2.5 Fibrinogen

Fibrinogen ist ein Akut-Phase-Protein, das in der Leber synthetisiert wird; es hat ein Molekulargewicht von 340 000 Dalton. Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin wird durch Thrombin angeregt. Dies ist der letzte Schritt in der plasmatischen Gerinnungskaskade.

Auch zur Messung der Fibrinogenkonzentration wurde das Gerät ACL 200 (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA) verwendet. Als Nephelometer verfolgt es die Änderungen der Lichtstreuung einer Plasmaprobe während der Gerinnung. Der Unterschied in der Lichtstreuung zwischen nicht geronnenem Plasma und gebildetem Gerinnsel ist proportional zur Fibrinkonzentration und damit zum aktiven Fibrinogen.

Normwert: 200-400 mg/dl

#### 2.2.6 Faktor VIII

Faktor VIII (F VIII, oder antihämophiles Globulin A) ist ein akutes Phasenprotein mit einem Molekulargewicht von 280 000 Dalton. Erhöhungen finden sich in allen akuten Phasen wie zum Beispiel bei Stress, Entzündungen oder Trauma (Neff et al., 2003). Er wird aktiviert von

Thrombin und inaktiviert von Protein C. Faktor VIII ist der Cofaktor der Protease Faktor IXa. Der aktivierte Faktor VIII beschleunigt die Aktivierung von Faktor X durch Faktor IXa um ein Vielfaches.

Die Bestimmung erfolgt mittels der klassischen Gerinnungstests, die auf der aPTT basieren und deren Substrat primär Plasma von Patienten mit schwerer Hämophilie A ist, als Faktor VIII-Aktivität (F VIII:C).

Es existieren weitere Bestimmungsmöglichkeiten mittels chromogenen Substrates und immunologisch mittels Faktor VIII-Antigen.

Bei den hier durchgeführten Messungen wurde das Gerät ACL 200 Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA) verwendet mit TEClot-FaktorVIII-Mangelplasma.

Normwerte: 0,15mg/l bzw. 50-150% der Referenzkurve

### 2.2.7 von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag)

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein großes multifunktionelles Glykoprotein mit einer Schlüsselstelle in der primären Hämostase. Es liegt in multimerer Struktur vor und hat mehrere Funktionen: der vWF vermittelt die Plättchenaggregation über die Anheftung an Plättchenmembranrezeptoren, nach vorausgegangener Plättchenaktivierung, und spielt eine Rolle bei der primären Hämostase durch Vermittlung der Plättchenadhäsion an das Subendothel.

Die Messung des von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) erfolgte quantitativ mittels Elektrophorese und einem auf das Gel aufgetragenem Antigen. Die Länge des Präzipitats ist proportional zur Konzentration des vWF.

Für die quantitativ-photometrische Messung des vWF-Antigen (vWF-Ag) wurde der ELISA-Reader anthos 2010 verwendet (anthos Mikrosysteme, Krefeld). Für die ELISA wurde ein handelsüblicher, vorgefertigter Reagenzienansatz verwendet (Immunozytm vWF-Ag®, Immuno, Heidelberg).

Normwerte: 82-138%

### 2.2.8 von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA)

Zur Messung der adhesiven Eigenschaften des von-Willebrand-Faktors (vWF) nutzt man die Bindung des vWF an Collagen.

Die Bestimmung der vWF-Collagen-Bindung entspricht der physiologischen Funktion des vWF, die Adhäsion der Thrombozyten untereinander zu ermöglichen.

Das Testprinzip der Immunozytm vWF-CBA ist ein Zwei-Schritt-ELISA-Verfahren. In die Vertiefungen eines ELISA-Teststreifens, die mit Collagen Typ III beschichtet sind, werden die Plasmaproben inkubiert (Probeninkubation). Hier bindet sich der vWF an das Collagen. Unspezifische Probenbestandteile werden in einem Waschschrift entfernt.

Im zweiten Inkubationsschritt erfolgt die Konjugatreaktion. Das Anti-vWF-Peroxidase-Konjugat reagiert mit dem gebundenen vWF. Ungebundenes Konjugat wird in einem weiteren Waschschrift entfernt.

Der dritte Inkubationsschritt beinhaltet die Substratreaktion. Hierbei oxidiert die Peroxidase des Konjugats mit dem Substrat  $H_2O_2$  das Chromogen zu einer blaugefärbten Substanz. Durch die Zugabe von Schwefelsäure wird die Reaktion gestoppt und ein Farbumschlag nach gelb erreicht. Die Farbintensität ist der vWF-CBA direkt proportional. Bei einer Wellenlänge von 450 Nanometer wird die Extinktion in einem ELISA-Reader gemessen und über eine Bezugskurve wird vWF-CBA quantitativ bestimmt.

Für die quantitativ-photometrische Messung der Komplementbindungsaktivität (CBA) wurde das Gerät anthos 2010 verwendet (anthos Mikrosysteme, Krefeld). Für den ELISA-Test fand ein handelsüblicher, vorgefertigter Reagenzienansatz Verwendung (Immunozytm vWF:CBA®, Immuno, Heidelberg).

Normwerte: 47-151%

### 2.2.9 von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor (vWF:R-Co)

Ristocetin-Cofaktor (R-Co) ist ein Teil des von-Willebrand-Faktors (vWF). Er hat die Aufgabe die Adhäsion der Thrombozyten zu ermöglichen, indem er die Verbindung des vWF mit dem plättchenmembranständigen Glykoproteinrezeptor Ib (GPIb) vermittelt.

Die Messung des R-Co erfolgt mit Hilfe des Glykopeptidantibiotikums Ristocetin, ein therapeutisch nicht genutztes Antibiotikum, das die Interaktion zwischen dem thrombozytären Glykoproteinrezeptor GPIb/V/IX und dem von-Willebrand-Faktor anregt und so eine Thrombozytenaggregation fördert. Die Messung erfolgt über die Ermittlung der Trübung des Reaktionsansatzes, nachdem Ristocetin über den von-Willebrand-Faktor eine Agglutination der Probe induziert. Die Messung des R-Co dient in der klinischen Routine vor allem der

Erkennung eines von-Willebrand-Syndroms; zur Detektion dieses Gerinnungsdefektes hat der Plättchenagglutinationstest mittels Ristocetin die höchste Sensitivität (Turecek et al., 2002).

Normwerte: 70-150%.

### 2.3 Ionisiertes Calcium

Das Elektrolyt Calcium ist als Faktor IV bekannt und hat im menschlichen Körper unter anderem eine wichtige Bedeutung bei der Gerinnung. Es spielt für die Hämostase eine große Rolle, welche Kalziumkonzentration sich im Blut befindet. Es ist sowohl nötig für den Ablauf der endogenen wie auch der exogenen Gerinnungskaskade, die gemeinsam in die Umwandlung des Faktor X münden, um von hier aus Prothrombin in Thrombin umzuwandeln.

Bei der endogenen Gerinnungskaskade bildet der aktivierte Faktor VIIa mit Calcium und Phospholipiden einen Komplex, welcher wiederum den Faktor X aktiviert.

Calcium ist Bestandteil des Enzymkomplexes Prothrombinase, der noch aus Faktor V und Phospholipiden besteht. Hier erfüllt es als positiv geladenes Kation die Aufgabe, den Prothrombinasekomplex an negativ geladenen Phospholipiden von Zellmembranen zu binden. Hierdurch erst entsteht die aktive Form dieses Enzyms, um dann die restliche gemeinsame Gerinnungsstrecke von Prothrombin und Fibrinogen zu aktivieren. (Bartels M/Poliwoda H, 1998).

Die Messung der venösen Calciumkonzentration erfolgte mittels des Blutanalysegerätes Stat Profile M 1 der Firma Nova Biomedical. Dieses Gerät bedient sich der Potentiometrie über ionenselektiven Membranen. Die Errechnung des freien, nicht gebundenen Calciumgehalts des venösen Blutes errechnete der Computer nach folgender Formel:

$$C_x = (C_{Std}) 10^{(E/S)}$$

**Formel 2-2: Messung der Calciumkonzentration mittels Stat Profile M 1, Firma Nova Biomedical.**

$C_x$ : zu messende Konzentration der Probenlösung mit der Eigenschaft x

$(C_{Std})$ : Standardkonzentration der Referenzlösung

$10^{(E/S)}$ : dekadischer Logarithmus aus Spannung der Messelektrodenzelle geteilt durch die Elektrodensteilheit (Bedienungshandbuch M1 Stat Profile)

Der Ausgangswert für ionisiertes nicht gebundenes Calcium betrug gemittelt: 1,17mmol/l

## **2.4 Enzymatische Bestimmung der Hydroxyethylstärke (HES) [mg/ml]**

Die Bestimmung der HES-Konzentration im Plasma wurde nach hydrolytischer Spaltung mittels photometrischer Bestimmung der Glukosebausteine durchgeführt. Im Urin wurde die enzymatische Methode zum Vergleich zur quantitativen gaschromatographischen HES-Analyse herangezogen.

Proteine, Glukose und andere Monosaccharide wurden durch Kochen der Probe nach Zugabe von 35% Kalilauge zerstört. Eine Dehydratisierung der HES-Moleküle wurde erreicht, indem 96%iger Alkohol der Probe zugegeben wurde. Die HES-Moleküle fielen aus und konnten abzentrifugiert werden. Der Rückstand wurde mit 2M Salzsäure im Kochbad hydrolysiert, um alle  $\alpha$ -1,4 und  $\alpha$ -1,6 glykosidischen Bindungen zu spalten.

Die Bestimmung der Glukosekonzentration mit anschließender Umrechnung geschah dann durch den spezifischen enzymatischen Nachweis mit Hexokinase/Glukose-6-P-Dehydrogenase über einen externen Standard.

Die übliche Pharmakokinetik lässt sich bei polypersen Plasmaersatzmitteln, wie HES, nur eingeschränkt anwenden, da es sich um Lösungen handelt, die unterschiedlich große und unterschiedlich substituierte Moleküle enthalten. Die niedermolekularen, nierengängigen Anteile werden schon während der Infusion ausgeschieden (Asskali F, 1988). Dies gilt es bei der Beurteilung der verschiedenen Effekte von HES zu berücksichtigen. Idealerweise sollte bei der Besprechung der verschiedenen In-vivo-Studien die Konzentration von HES im Blut im Verlauf der Zeit angegeben werden. Aus diesem Grund wurde in der hier durchgeführten Studie die Konzentration von HES bei jeder Blutprobenentnahme der 10 Probanden gemessen.

## **2.5 Hämatokrit (Hkt) [%]**

Die Messung des Hämatokrits dient der Einschätzung des Hämodilutionseffektes. Als Hämatokrit bezeichnet man den relativen Volumenanteil der korpuskulären Blutbestandteile am Gesamtblutvolumen. Die Messung erfolgte mittels Zentrifugation (Haemofuge, Fa. Heraeus, Osterode). Die Masse der korpuskulären Blutbestandteile trennt sich vom Plasma bei hochtourigem Zentrifugieren (13.000 U/min). Die Volumenbestimmung wurde in heparinbeschichteten 20 $\mu$ l Kapillaren vorgenommen. Die Ablesung erfolgte auf einer

Schablone, die für verschieden lange Füllungszustände der Kapillaren geeicht war, so dass keine genaue Säulenhöhe in der Kapillare notwendig war.

Die Berechnung des Hämatokrits erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{HKT [\%]} = 100 \times (\text{Präzipitatlänge}/\text{Gesamtlänge})$$

**Formel 2-3: Messung des Hämatokrits der Probandenproben.**

Normwert: 35 – 45%

## **2.6 Statistik**

Alle in der Studie zusammengetragenen Daten wurden in tabellarischer Form digitalisiert mit Hilfe des Programms Excel 97 der Firma Microsoft®. In Absprache mit dem Zentrum der medizinischen Informatik und der Abteilung für Biomathematik am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main wurde zur Bestimmung von Signifikanzen der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Die Signifikanzerrechnung erfolgte mit Hilfe des Programms Bias für Windows #7.0x-10/2020 aus dem epsilon-Verlag GbR 1989-2003.

Es wurde vor Beginn der Studie in Absprache mit dem Institut für experimentelle Anästhesiologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main ein allgemein anerkanntes  $p < 0,05$  als signifikant festgelegt.

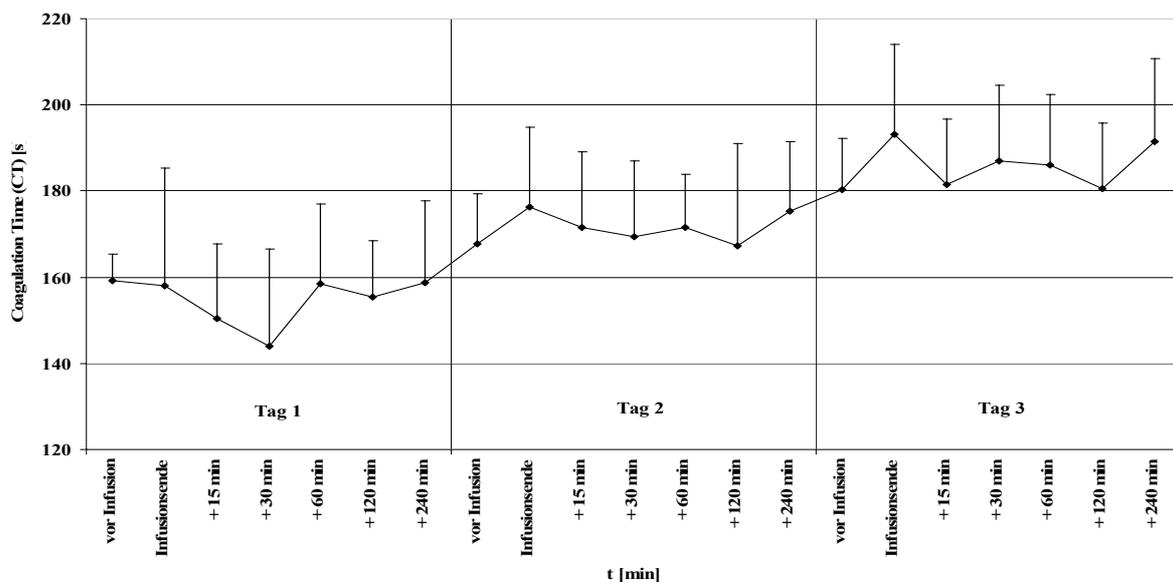
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gerinnung

##### 3.1.1 Coagulation Time (CT)

Die Coagulation Time (CT) [s] in der Rotationsthrombelastographie (RoTEG) ist die Zeitspanne, die von Beginn der Messung der RoTEG bis zum Auftreten einer ersten Gerinnselbildung erfasst wird. Am ersten Tag zeigte sich eine um 9% verkürzte CT im Sinne einer Hyperkoagulabilität, die allerdings nicht statistisch signifikant war. Erst ab dem zweiten Tag verlängerten sich die Zeiten der CT im Sinne eines verzögerten Gerinnungsablaufes mit zum Teil signifikanten Werten. Die maximale Verlängerung der CT, im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Infusion am ersten Tag, fand sich am dritten Tag zum Ende der Infusion mit einer Verlängerung auf 121% des Ausgangswertes. Dies entspricht einer Verlängerung der Coagulation Time des von uns gemessenen gemittelten Ausgangswertes von 159s auf 193s. Somit war die CT nicht nur um 34s zum Ausgangswert verlängert, sie lag damit auch 20s über der Obergrenze der von uns ermittelten Normwerte von 123-173s. Die am dritten Infusionstag gemessenen Werte waren durchgehend statistisch signifikant hypokoagulatorisch verändert.

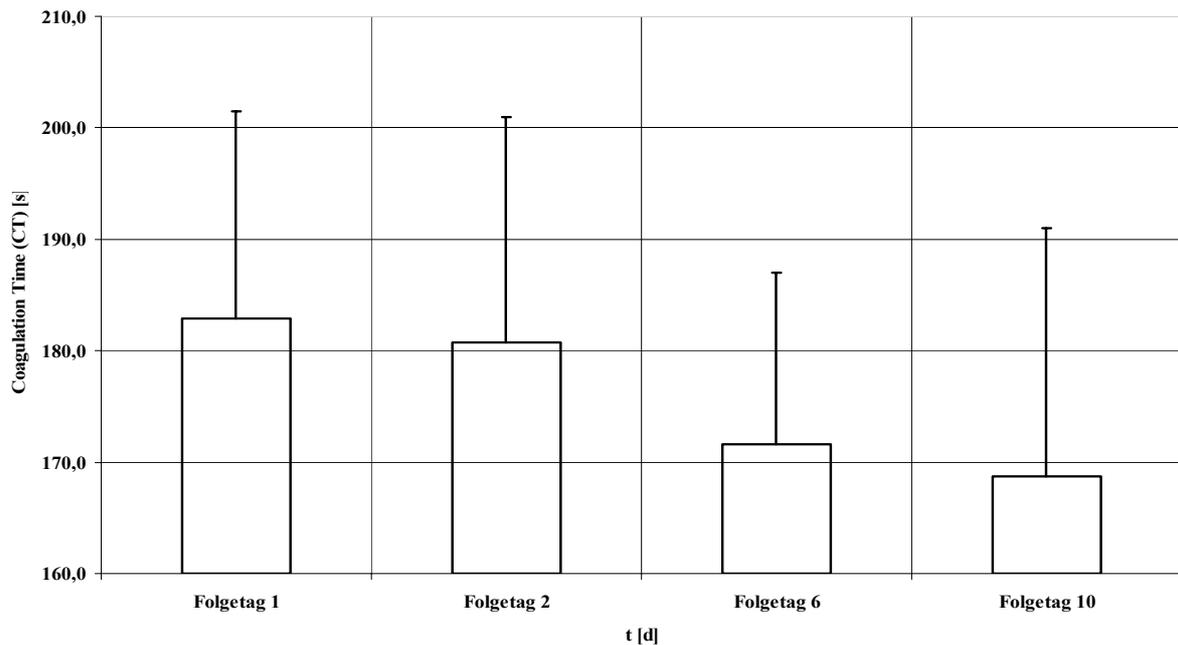
Nur die zwei ersten Folgetage zeigten eine statistisch verlängerte CT, die sich am sechsten und am zehnten Folgetag nicht mehr nachweisen ließ.



**Abbildung 3-1: Änderungen der Coagulation Time [s] in der Rotationsthrombelastographie nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

CT	Vor Infusion	Infusionsende	+ 15 min	+ 30 min	+ 60 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	100%	99%	94%	91%	100%	98%	100%
Tag 2	105%*	111%*	108%	107%	108%*	105%	110%*
Tag 3	113%*	121%*	114%*	118%*	117%*	114%*	120%*

**Tabelle 3-1: Änderungen der Coagulation Time(CT) [%] in der Rotationsthrombelastographie nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



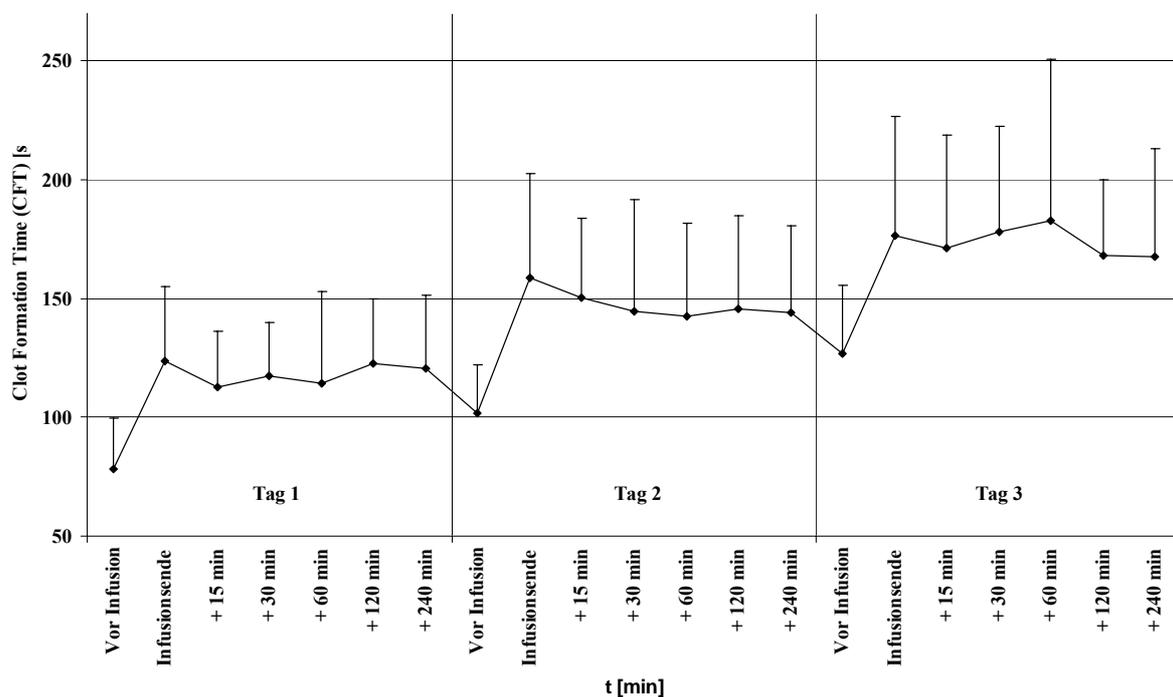
**Abbildung 3-2: Änderungen der Coagulation Time (CT) [s] in der Rotationsthrombelastographie an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

CT [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	115%*	114%*	108%	107%

**Tabelle 3-2: Änderungen der Coagulation Time(CT) [%] in der Rotationsthrombelastographie an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.2 CFT (Clot Formation Time)

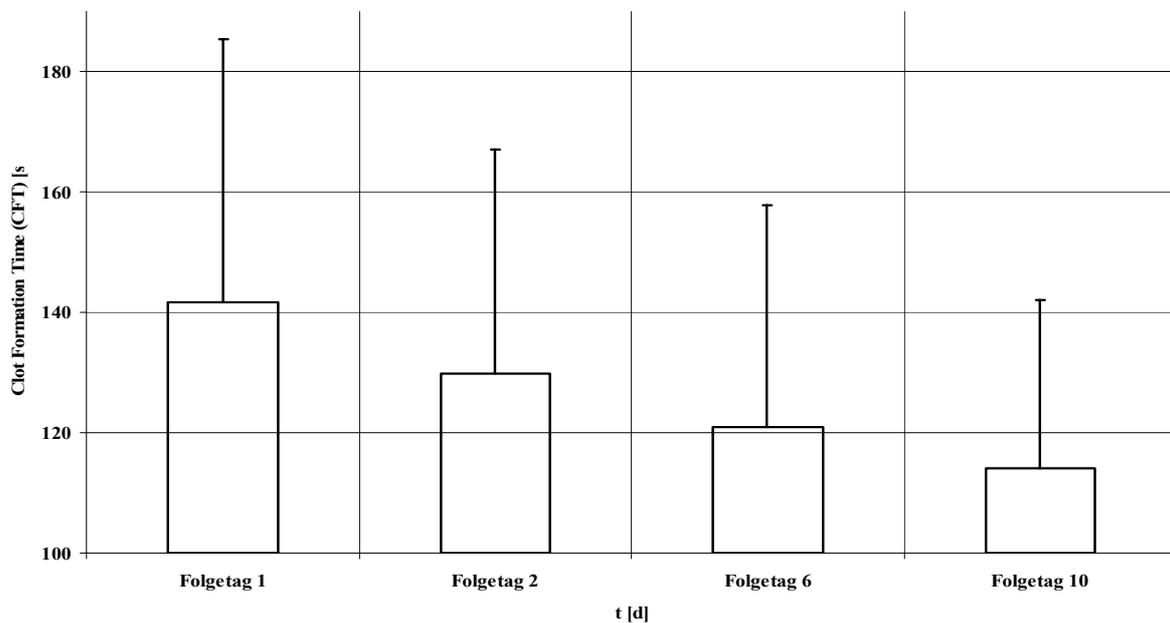
Die Werte der Clot Formation Time (CFT) in der Messung der Rotationsthrombelastographie (RoTEG), die die Zeit von Beginn einer Gerinnelbildung bis zu einer Amplitude von 20mm in der aufgezeichneten Kurve darstellt, wiesen, direkt von Beginn der Infusionsserie an, eine deutliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vor Infusion auf. Von diesem Ausgangswert aus zeigten alle Messzeitpunkte eine auffallende Verlängerung der CFT, im Sinne einer Hypokoagulabilität. Ab dem Infusionsende des ersten Tages lagen alle Werte außerhalb des oberen von uns gemessenen, gemittelten Normbereiches von 43-93s. Am zweiten und dritten Tag ließ sich eine weiter zunehmende Verlängerung der CFT nachweisen. Die maximale Veränderung der Werte fand sich am dritten Infusionstag, 60 Minuten nach Ende der Infusion, mit einer Steigerung von 132% des Ausgangswertes. Sämtliche Werte waren, im Vergleich zum Ausgangswert vor Infusion am ersten Tag, durchgehend signifikant verlängert, und bis einschließlich des zehnten Folgetages lagen alle Messungen der CFT ausserhalb der oberen Normbereiches.



**Abbildung 3-3: Änderungen der Clot Formation Time (CFT) [s] in der Rotationsthrombelastographie nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

CFT	Vor Infusion	Infusionsende	+ 15 min	+ 30 min	+ 60 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	100%	161%*	148%*	154%*	146%*	160%*	155%*
Tag 2	133%*	205%*	196%*	188%*	186%*	187%*	187%*
Tag 3	165%*	232%*	226%*	233%*	236%*	225%*	218%*

**Tabelle 3-3: Änderungen der Clot Formation Time (CFT) [%] in der Rotationsthrombelastographie nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



**Abbildung 3-4: Änderungen der Coagulation Time (CFT) [s] in der Rotationsthrombelastographie an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

CFT [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	183%*	168%*	152%*	155%*

**Tabelle 3-4: Änderungen der Clot Formation Time(CFT) [%] in der Rotationsthrombelastographie an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.3 MCF (Maximum Clot Firmness)

Die MCF, die in der Messung der Rotationsthrombelastographie die Gerinnselfestigkeit darstellt, verminderte sich auffallend. Am ersten Tag ließ sich bereits ein Abfall der MCF um bis zu 11% vom Ausgangswert nachweisen. Die Verringerung der MCF setzte sich zunehmend an den nächsten beiden Infusionstagen fort. Die geringste Gerinnselfestigkeit fand sich am dritten Infusionstag, 60 min nach Infusionsende, mit einer Absenkung auf 79% des Ausgangswertes. Auch an den Folgetagen wurde der Ausgangswert nicht mehr erreicht, und die Messungen blieben außerhalb der von uns gemessenen gemittelten Normwerte von 55-69mm. Alle Werte, mit Ausnahme des sechsten Folgetages, waren statistisch signifikant im Sinne einer herabgesetzten Gerinnselfestigkeit verringert.

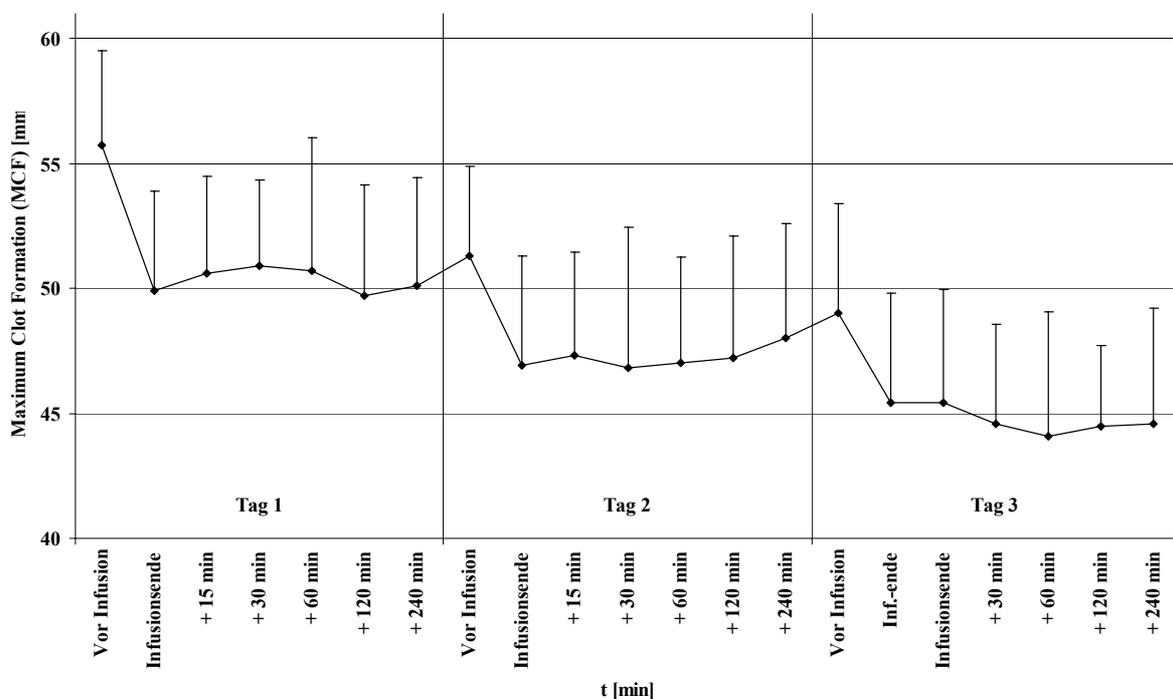
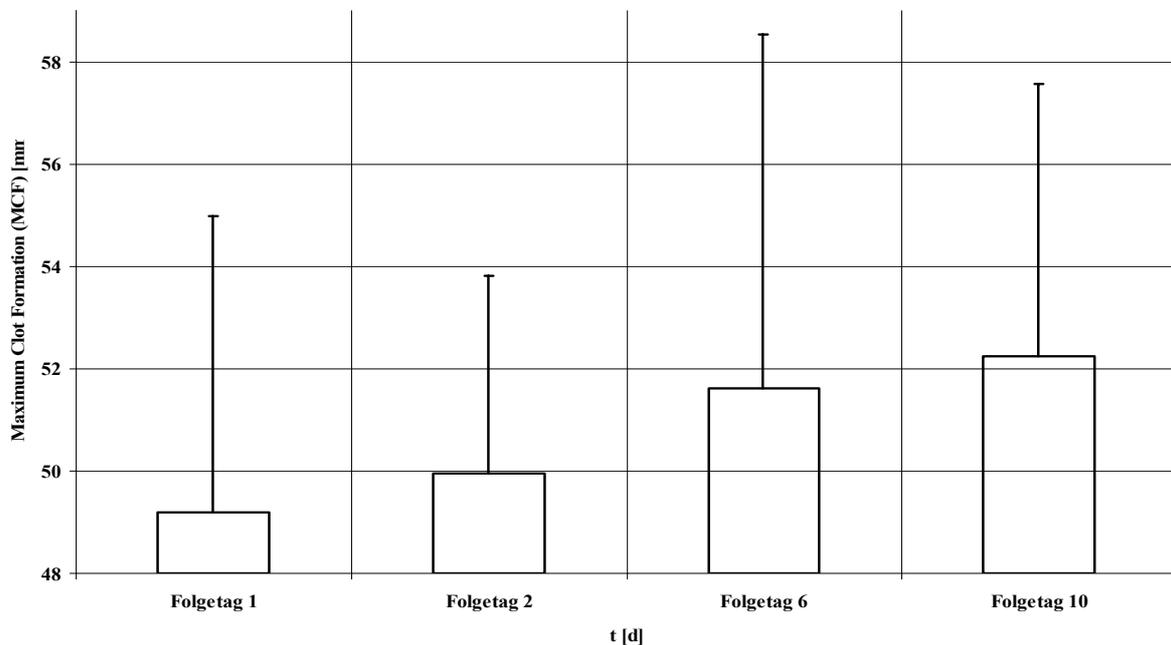


Abbildung 3-5: Änderungen der Maximum Clot Formation (MCF) [mm] in der Rotationsthrombelastographie nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$

MCF [%]	Vor Infusion	Infusions-ende	+ 15 min	+ 30 min	+ 60 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	100%	90%*	91%*	91%*	91%*	89%*	90%*
Tag 2	92%*	84%*	85%*	84%*	84%*	85%*	86%*
Tag 3	88%*	81%*	81%*	80%*	79%*	80%*	80%*

**Tabelle 3-5: Änderungen der Maximum Clot Firmness (MCF) [%] in der Rotationsthrombelastographie nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



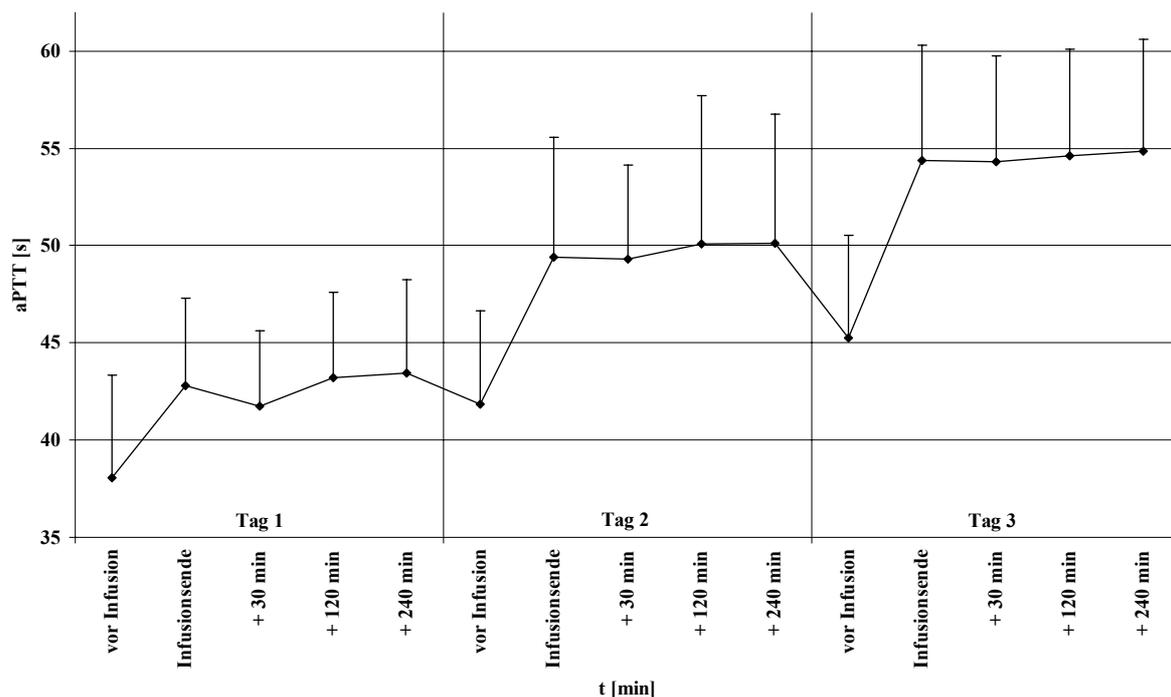
**Abbildung 3-6: Änderungen der Maximum Clot Formation (MCF) [mm] in der Rotationsthrombelastographie an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

MCF [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	88%*	90%*	94%	92%*

**Tabelle 3-6: Änderungen der Maximum Clot Firmness (MCF) [%] in der Rotationsthrombelastographie an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet**

### 3.1.4 Aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT)

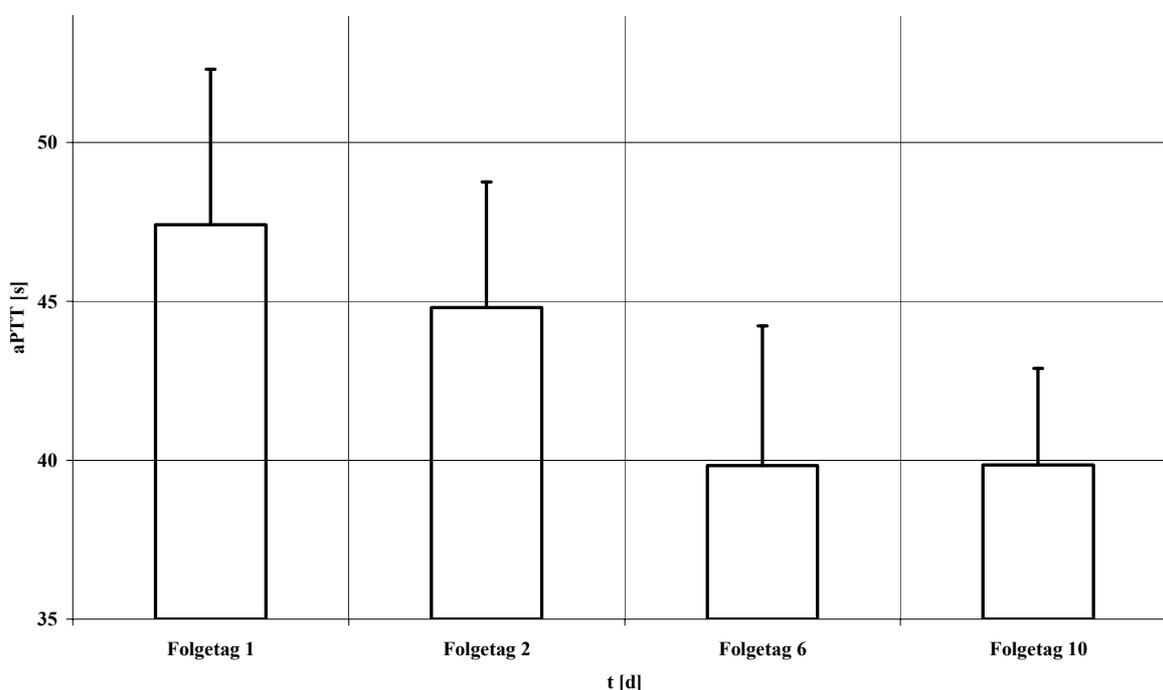
Die aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT), als Messung für die intrinsische Gerinnungskaskade, wies bereits am ersten Tag eine deutliche Verlängerung auf. Diese Verlängerung der gemessenen Zeit, im Sinne einer Hypokoagulabilität, setzte sich am zweiten und dritten Tag zunehmend fort. Die größte Abweichung vom Ausgangswert zeigte sich am dritten Infusionstag 120min und 240min nach Infusionsende mit einer Steigerung auf 145% des Ausgangswertes. Damit ließ sich die auffälligste Veränderung der aPTT wie auch bei der Coagulation Time (CT, Kap. 3.1.1), Clot Formation Time (CFT, Kap. 3.1.2) und Maximum Clot Firmnes (MCF, Kap. 3.1.3) am dritten Infusionstag nachweisen. Sämtliche Werte während der Infusionstage waren signifikant verändert. Auch die Folgetage zeigten noch eine außerhalb der Norm von 27-35s liegende Verlängerung beziehungsweise über dem Ausgangswert liegende aPTT. Bis auf den zehnten Folgetag waren auch hier alle Werte statistisch signifikant verändert.



**Abbildung 3-7: Änderungen der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) [s] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

aPTT [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+30	+120	+240
Tag 1	100%	112%*	109%*	113%*	115%*
Tag 2	110%*	133%*	129%*	132%*	131%*
Tag 3	118%*	143%*	142%*	145%*	145%*

**Tabelle 3-7: Änderungen der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



**Abbildung 3-8: Änderungen der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) [s] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

aPTT [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	123%*	119%*	109%*	107%

**Tabelle 3-8: Änderungen der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.5 International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick-Test)

Die Werte der International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick), die zur Erfassung des extrinsischen Gerinnungssystems verwendet werden, wiesen während der Infusionstage ihre maximalen Veränderungen im Sinne einer Hypokoagulabilität jeweils zu Ende der einzelnen Infusionen auf. Auffallend ist die rasche Normalisierung in Messbereiche des Ausgangswertes zu Beginn des zweiten und des dritten Infusionstages. Die maximalen Erhöhungen des INR-Wertes liessen sich am dritten Tag, zu Infusionsende, 30min und 120min nach Infusion mit einer Erhöhung auf 114% des Ausgangswertes nachweisen. Statistisch signifikant verändert waren alle Werte der Infusionstage, mit Ausnahme vor Beginn des zweiten und dritten Infusionstages. An den Folgetagen fiel der INR-Wert sogar leicht unter den Ausgangswert. Jedoch war kein Wert der Folgetage statistisch signifikant verändert.

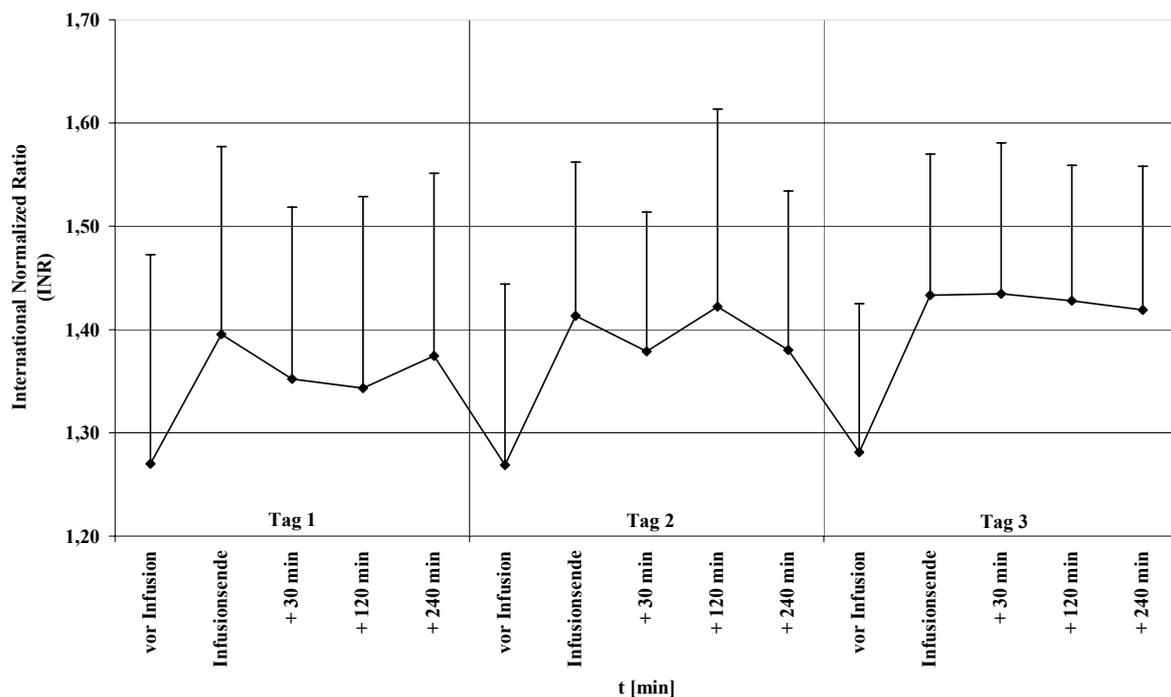
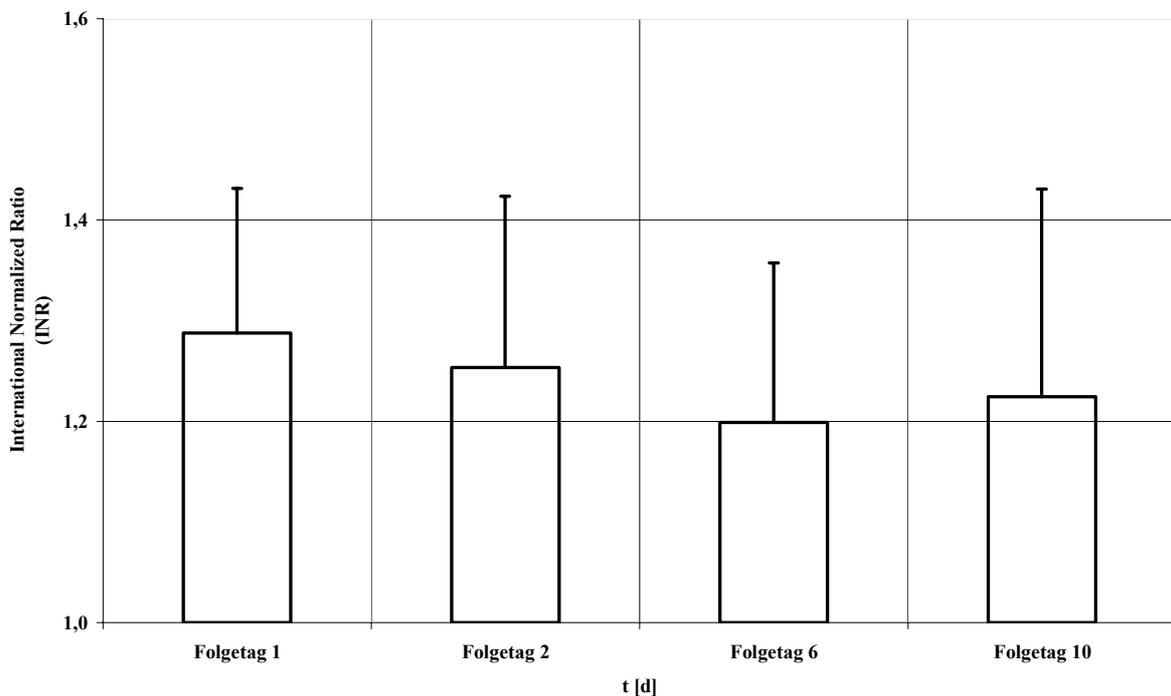


Abbildung 3-9: Änderungen der International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$

INR [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	100%	110%*	107%*	106%*	109%*
Tag 2	100%	112%*	110%*	113%*	109%*
Tag 3	102%	114%*	114%*	114%*	113%*

**Tabelle 3-9: Änderungen der International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



**Abbildung 3-10: Änderungen der International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

INR [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	103%	100%	98%	97%

**Tabelle 3-10: Änderungen der International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.6 Thrombinzeit (TZ)

Die Thrombinzeit dient dazu, die Geschwindigkeit der Fibrinbildung zu messen. Bereits am ersten Tag zeigte sich eine deutliche Verkürzung der TZ, die sich am zweiten Tag noch fortsetzte und sich erst am dritten Tag stabilisierte. Die maximale Verkürzung der Thrombinzeit während der Infusionstage im Sinne einer Hyperkoagulabilität zeigte sich am dritten Infusionstag 30 Minuten nach Infusionsende. Am ersten Folgetag zeigte sich die maximale Verkürzung der TZ mit einer Erniedrigung auf 77% des Ausgangswertes. Bis einschließlich des zehnten Folgetages blieb die TZ unterhalb des Ausgangswertes und kehrte auch nicht mehr in den Normbereich von 17-23s zurück. Alle Werte, einschließlich der Folgetage, waren statistisch signifikant verändert.

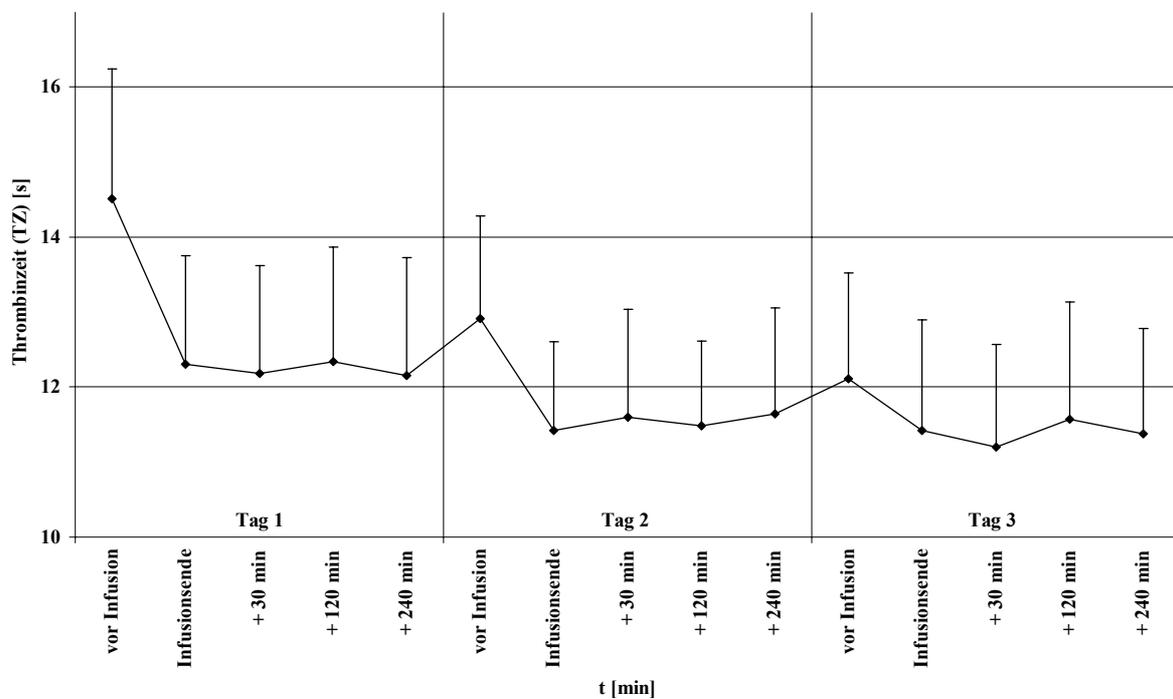
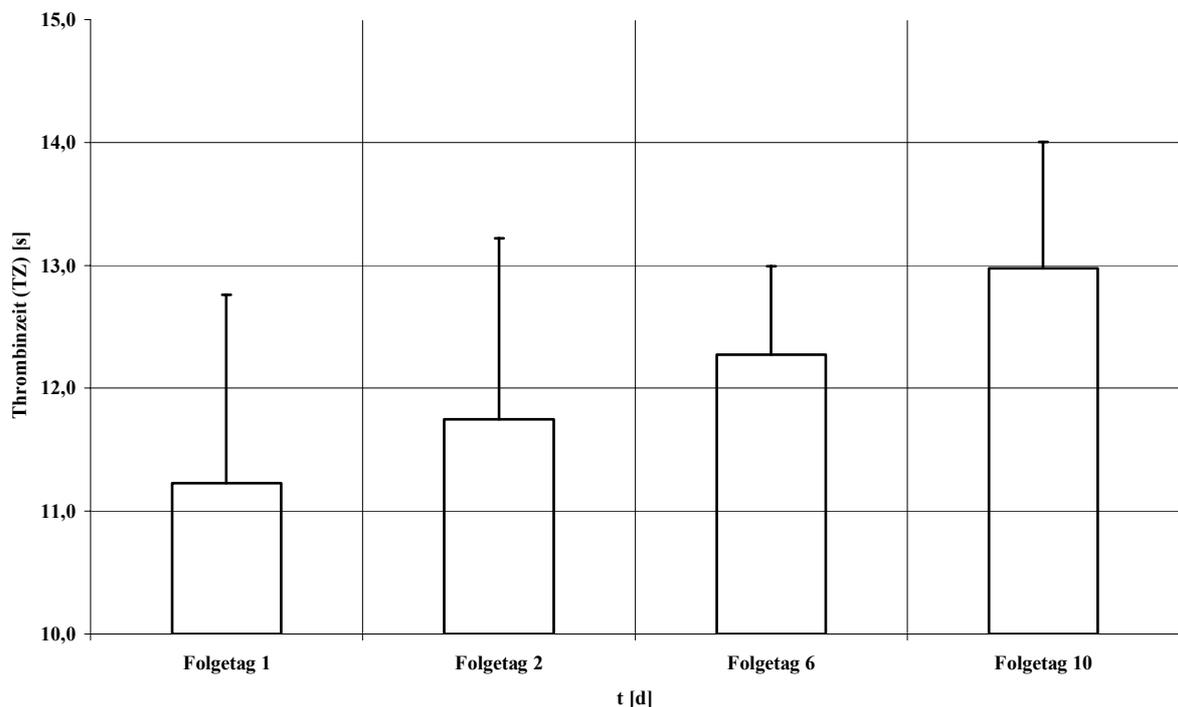


Abbildung 3-11: Änderungen der Thrombinzeit (TZ) [s] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.

Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$

Thrombinzeit [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+30	+120	+240
Tag 1	100%	85%*	84%*	84%*	82%*
Tag 2	89%*	79%*	80%*	80%*	79%*
Tag 3	83%*	78%*	77%*	79%*	78%*

**Tabelle 3-11** Änderungen der Thrombinzeit (TZ) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.



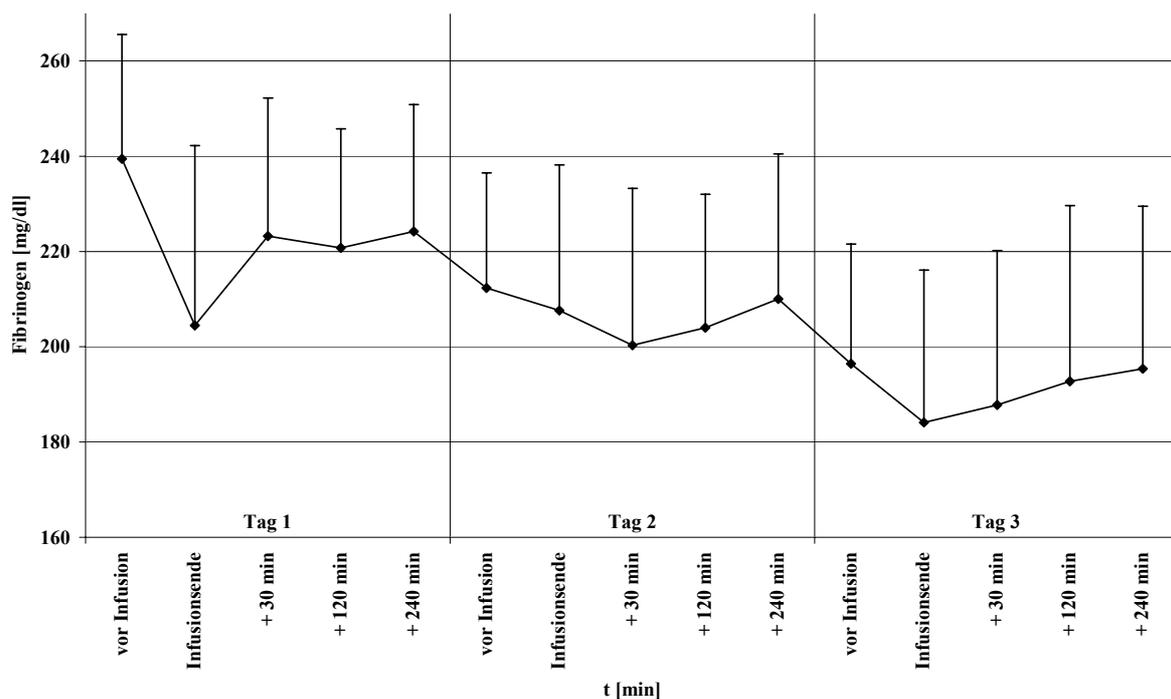
**Abbildung 3-12:** Änderungen der Thrombinzeit (TZ) [s] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$

Thrombinzeit [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	76%*	80%*	87%*	91%*

**Tabelle 3-12:** Änderungen der Thrombinzeit (TZ) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.

### 3.1.7 Fibrinogen

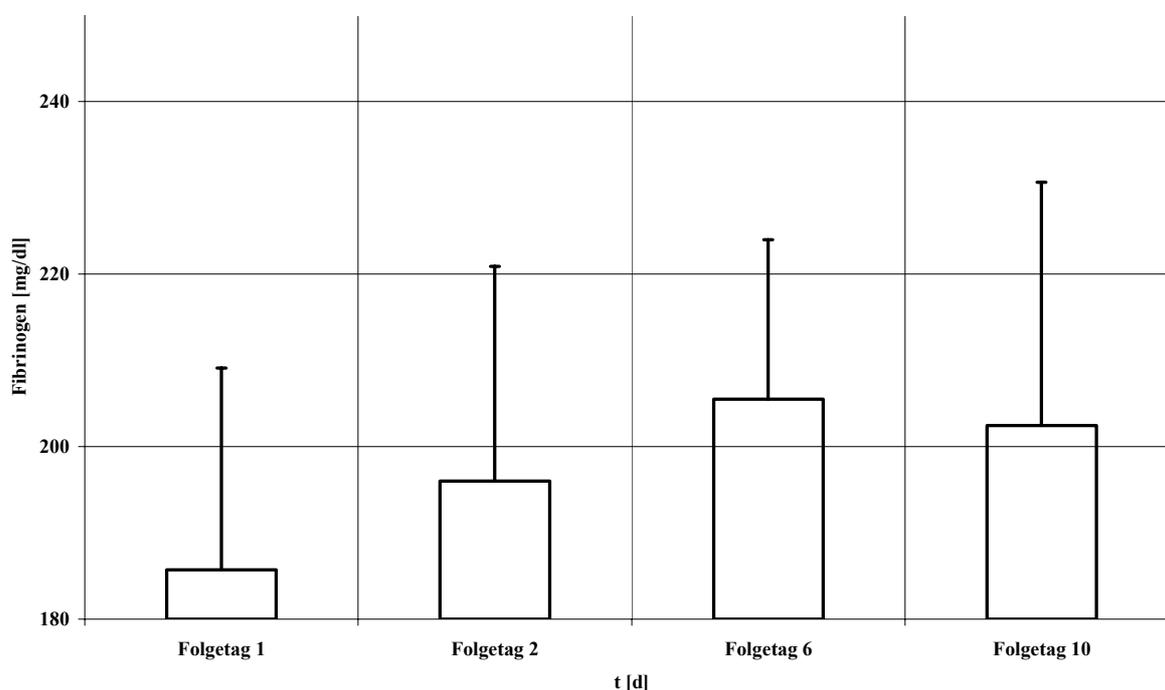
Bei der Fibrinogenkonzentration, die entscheidend für die Fibrinbildung ist und als Fibrin mit den Thrombozyten, Endothelzellen und Fibroblasten den Wundverschluss sicherstellt, zeigte sich ein mäßiger Abfall der Werte im Vergleich zum Ausgangswert. Die niedrigste Fibrinogenkonzentration liess sich am zweiten Infusionstag 120min nach Infusionsende und am dritten Infusionstag zu Infusionsende mit einer Verringerung um 23% nachweisen. Erst ab dem zweiten Infusionstag, 30 Minuten nach Infusionsende, waren die Werte statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert verändert. An den Folgetagen zeigten sich ebenfalls, bis einschließlich des zehnten Folgetages, ausschließlich signifikant verringerte Fibrinogenkonzentrationen im Blut der Probanden. Die Verringerung der Fibrinkonzentration entsprach in etwa der Hämodilution, die sich über die Veränderungen des Hämatokrits (Kap. 3.3, Tab. 3-25) abschätzen lässt.



**Abbildung 3-13: Änderungen der Fibrinogenkonzentration [mg/dl] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

Fibrinogen [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+30	+120	+240
Tag 1	100%	85%*	93%	93%	94%
Tag 2	89%	87%*	84%*	77%*	88%*
Tag 3	82%*	77%*	78%*	80%*	81%*

**Tabelle 3-13: Änderungen der Konzentration des Fibrinogen [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



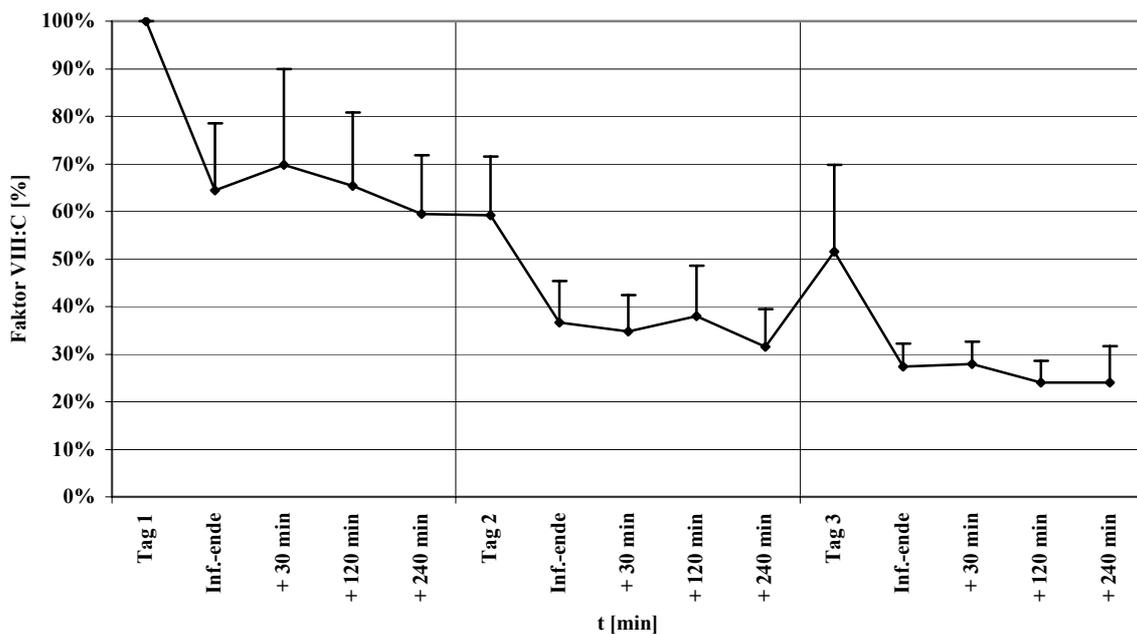
**Abbildung 3-14: Änderungen der Fibrinogenkonzentration [mg/dl] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

Fibrinogen [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	82%*	85%*	83%*	85%*

**Tabelle 3-14: Änderungen der Werte des Fibrinogen [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.8 Faktor VIII (gemessen als Faktor VIII-Aktivität (FVIII:C))

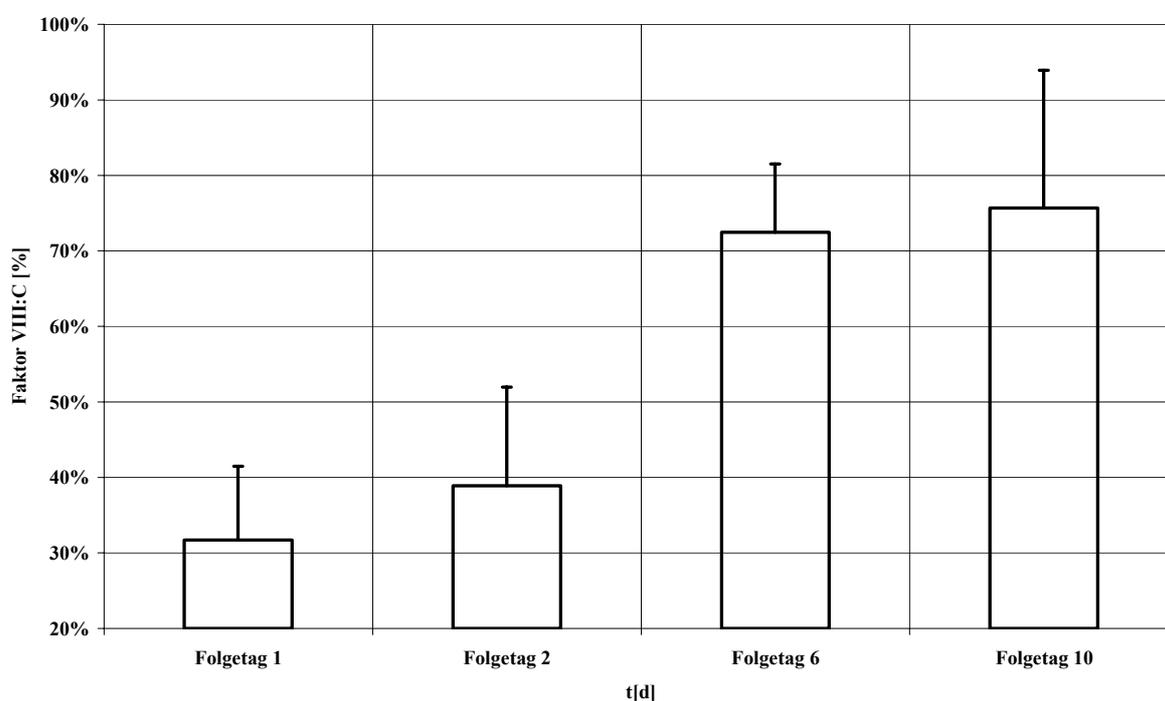
Der Faktor VIII dient als Katalysator in der intrinsischen Gerinnungskaskade, um die Aktivierung von Faktor X zu Xa um bis zu drei Zehnerpotenzen zu beschleunigen. Es zeigte sich in der Messreihe eine zunehmende Verringerung der FVIII-Aktivität während der Infusionstage. Bereits am ersten Tag zeigte sich eine Verringerung, die deutlich über die stattgefundenere Hämodilution hinausging. (Hämatokrit, Kap. 3.3, Tab. 3-25). Die maximale Verringerung der Faktor VIII-Aktivität mit einer Abnahme auf 26% des Ausgangswertes ließ sich am dritten Infusionstag 120 und 240 Minuten nach Infusionsende nachweisen. Erst am sechsten Folgetag kehrten die Werte wieder in den Normbereich von 50-150% der Referenzkurve zurück. Alle gemessenen Werte waren im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant verringert. Die Verringerung der Werte ging über einen reinen Hämodilutionseffekt hinaus, zu dessen Abschätzung sich der Hämatokrit eignet (Kap. 3.3, Tab. 3-25).



**Abbildung 3-15: Änderungen der Faktor VIII Aktivität (FVIII:C) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

Faktor VIII [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+30	+120	+240
Tag 1	100%	65%*	74%*	65%*	59%*
Tag 2	58%*	38%*	35%*	36%*	31%*
Tag 3	51%*	28%*	29%*	26%*	26%*

**Tabelle 3-15: Änderungen der Faktor VIII Aktivität (FVIII:C) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



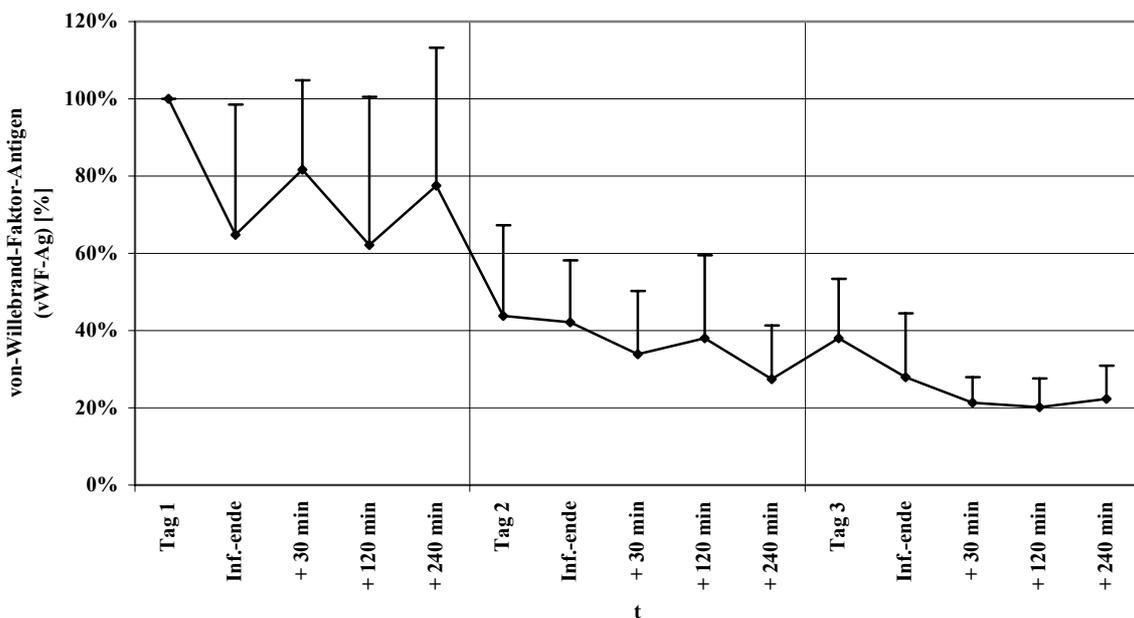
**Abbildung 3-16: Änderungen der Faktor VIII Aktivität (FVIII:C) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

Faktor VIII [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	37%*	44%*	75%*	78%*

**Tabelle 3-16: Änderungen der Faktor VIII Aktivität (FVIII:C) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.9 von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag)

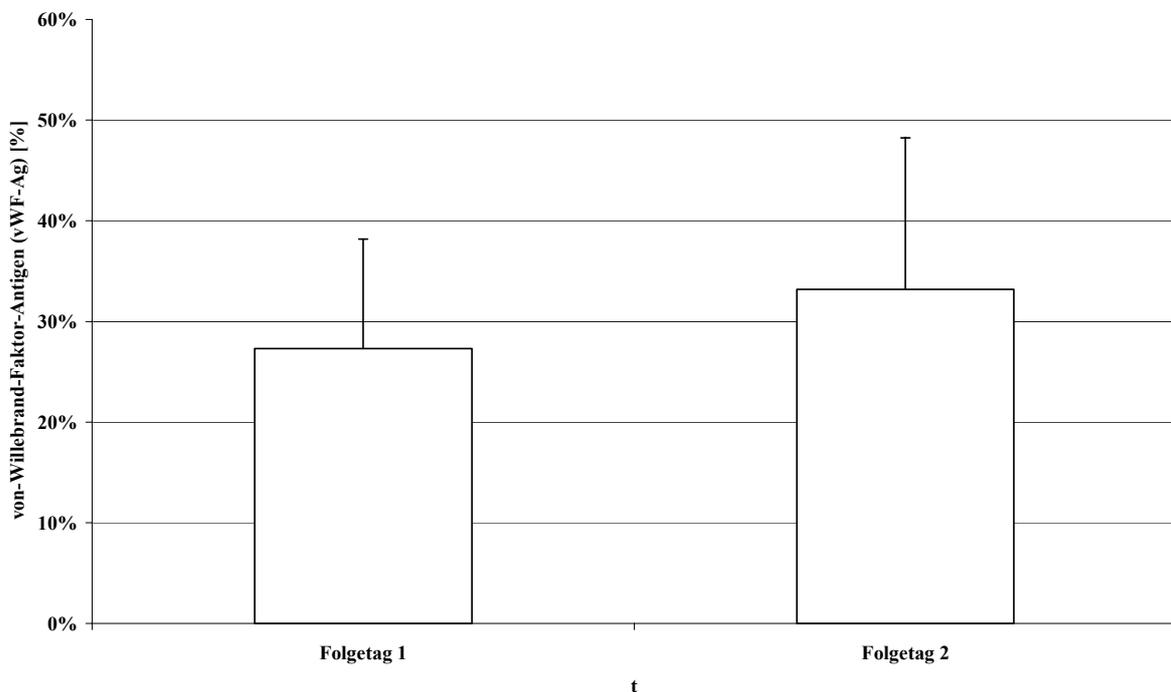
Der von-Willebrand-Faktor dient als Trägerprotein für den Faktor VIII und als Bindungsstelle zwischen dem Endothel und den Thrombozyten. Die Werte des von-Willebrand-Faktor-Antigens zeigten bereits am ersten Infusionstag eine deutliche Erniedrigung, die sich am zweiten und dritten Tag noch verstärkte. Die maximale Verringerung in der Messung des vWF-Antigens lag bei 20% des Ausgangswertes am dritten Infusionstag 120 Minuten nach Infusionsende. Bereits am ersten Tag fielen die Werte der Messung des vWF-Antigens unter den Normbereich von 82-138% und kehrten auch an den ersten beiden Folgetagen nicht mehr in diesen zurück. Ab dem zweiten Infusionstag waren die Werte durchgehend, bis einschließlich aller Folgetage, statistisch signifikant verringert. Die deutliche Verringerung des von-Willebrand-Faktors ging weit über einen am Hämatokrit (Kap 3.3, Tab. 3-25) abschätzbaren Hämodilutionseffekt hinaus.



**Abbildung 3-17: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Antigenkonzentration [E/ml] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

vWF-Ag [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+30	+120	+240
Tag 1	100%	65%*	82%	62%*	77%
Tag 2	44%*	42%*	34%*	38%*	28%*
Tag 3	38%*	28%*	21%*	20%*	22%*

**Tabelle 3-17: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration (vWF-Ag) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



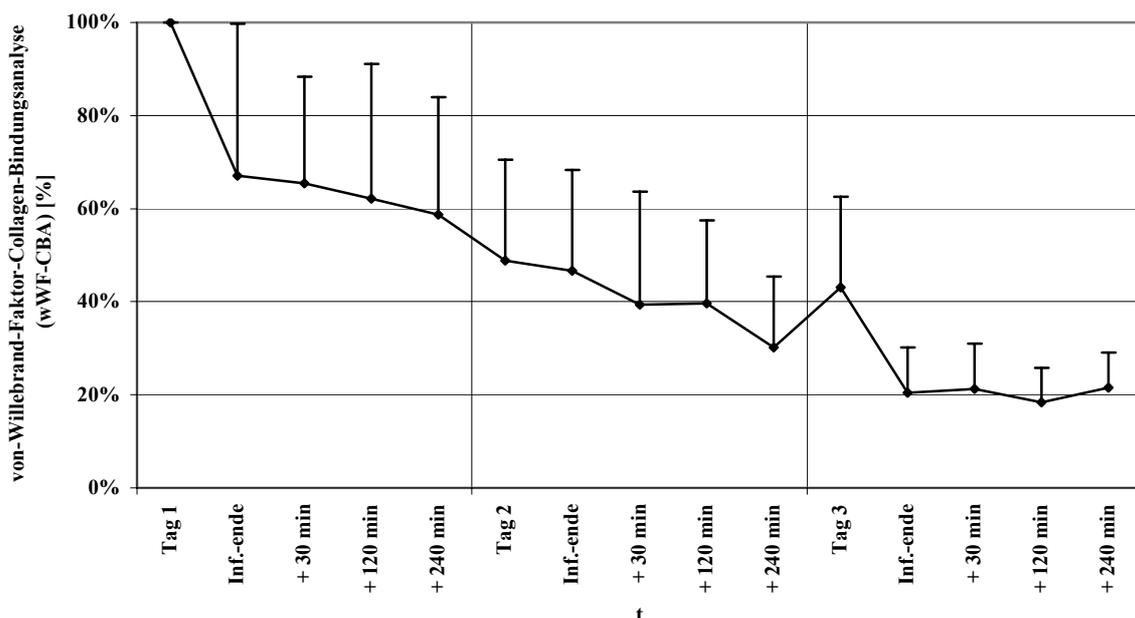
**Abbildung 3-18: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Antigenkonzentration [E/ml] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

vWF-Ag [%]	Folgetag 1	Folgetag 2
	27%*	33%*

**Tabelle 3-18: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration (vWF-Ag) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.10 von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA)

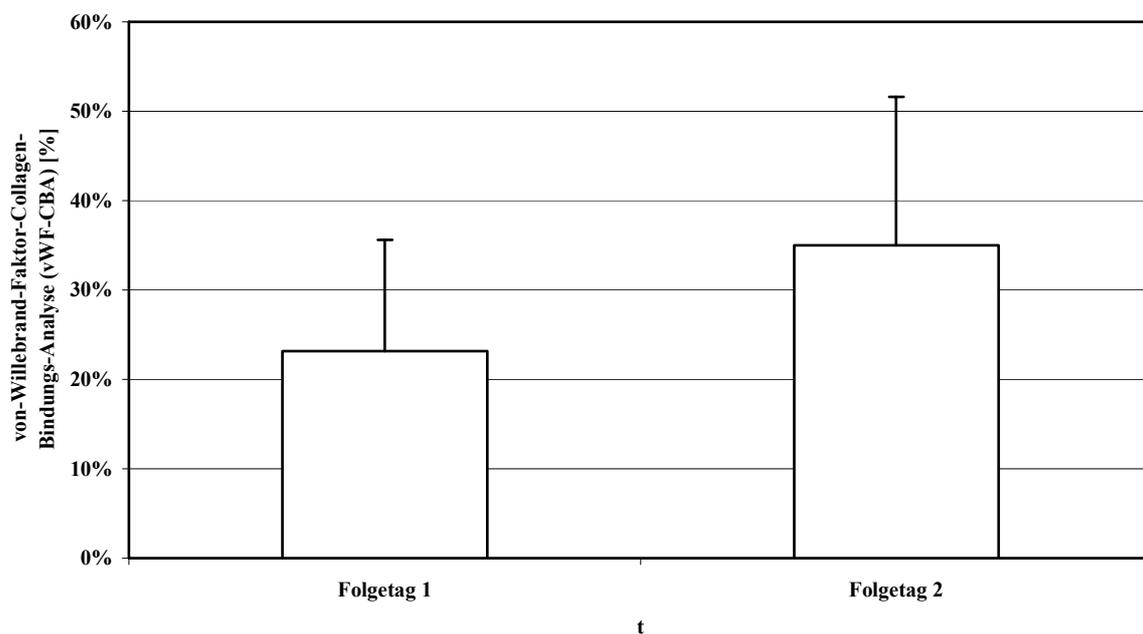
Die Werte der Messung der vWF-Collagen-Bindungs-Analyse stellen die Bindungsfähigkeit der Thrombozyten untereinander, mit Hilfe des von-Willebrand-Faktors, dar. Bereits am ersten Tag zeigte sich eine deutliche Verringerung der Messwerte, die sich an den nächsten beiden Tagen noch verstärkt fortsetzte. Bereits am zweiten Tag waren die Werte der vWF-CBA unter den Normbereich von 47-151% gefallen und kehrten auch an den Folgetagen nicht mehr in diesen zurück. Die größte Abweichung vom Ausgangswert in der Messung der vWF-CBA zeigte sich am dritten Infusionstag 120 Minuten nach Infusionsende mit einem Abfall der Messwerte auf 18% des Ausgangswertes vor der Infusionsserie. Alle ermittelten Werte zeigten, sowohl an den Infusionstagen als auch an den Folgetagen, statistisch signifikante Verringerungen. Die Verringerung des von-Willebrand-Faktors in der Collagen-Bindungs-Analyse ging weit über einen Hämodilutionseffekt hinaus, der sich am Hämatokrit abschätzen lässt (Kap. 3.3, Tab. 3-25).



**Abbildung 3-19: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA) [E/ml] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

vWF-CBA [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+30	+120	+240
Tag 1	100%	67%*	65%*	62%*	59%*
Tag 2	49%*	47%*	39%*	40%*	30%*
Tag 3	43%*	20%*	21%*	18%*	22%*

**Tabelle 3-19: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Collagen-Analyse (vWF-CBA) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



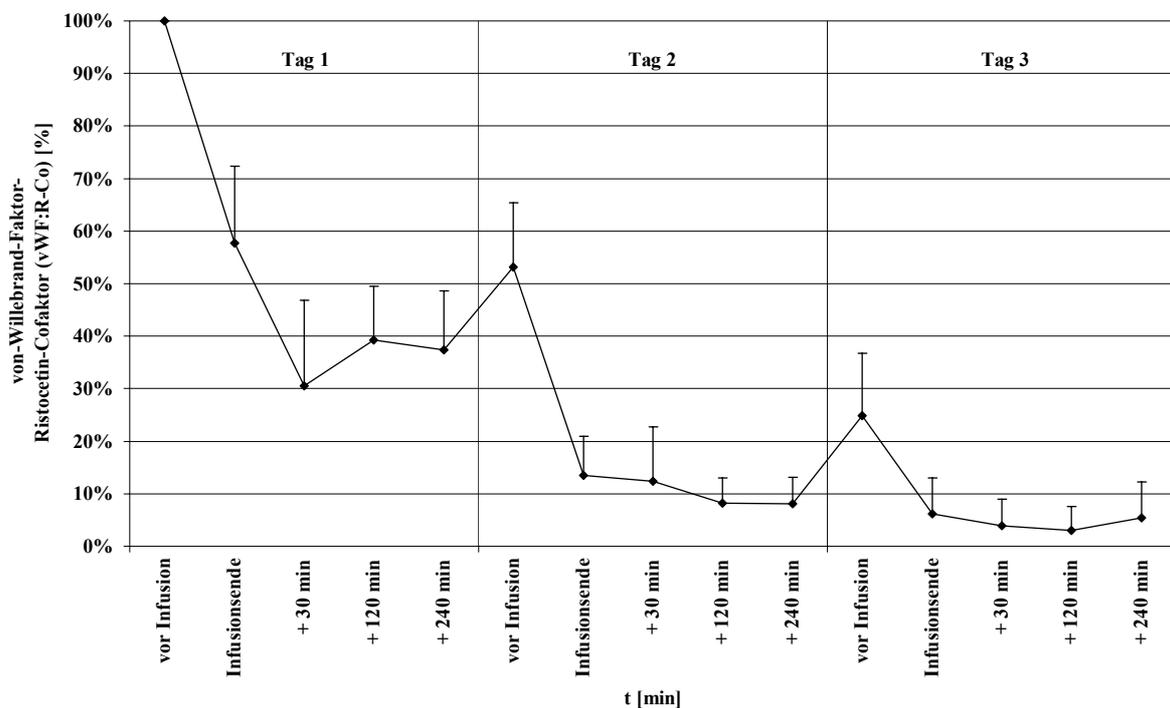
**Abbildung 3-20: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA) [E/ml] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

vWF-CBA [%]	Folgetag 1	Folgetag 2
	23%*	35%*

**Tabelle 3-20: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.1.11 von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor (vWF:R-Co)

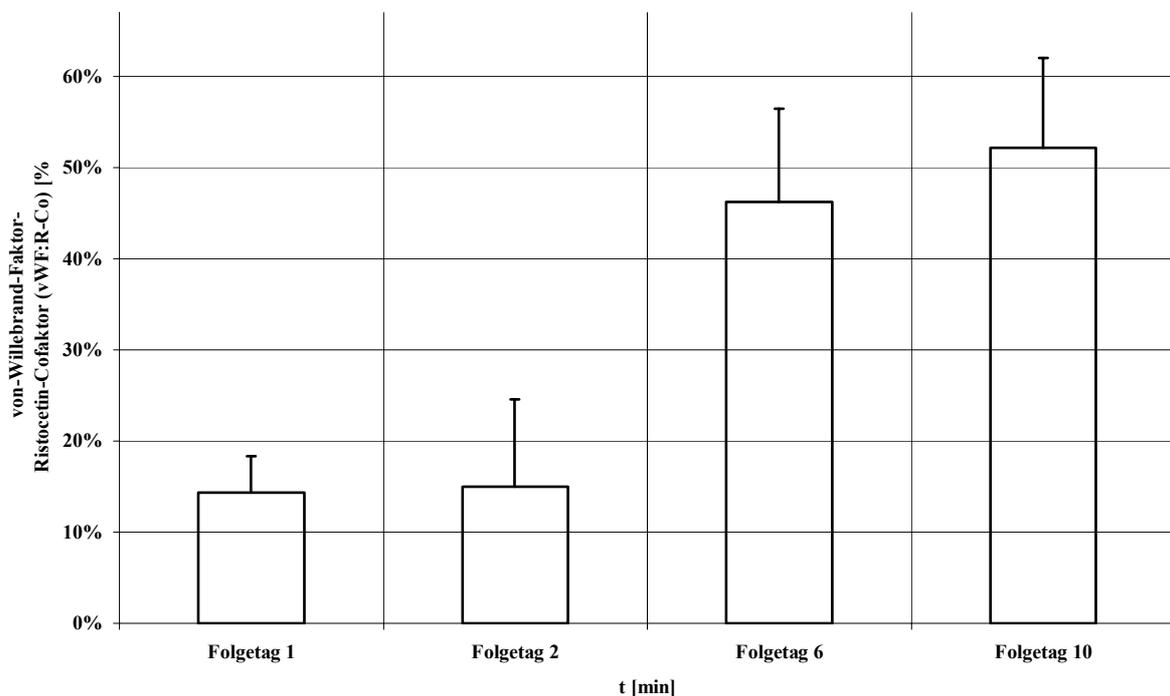
Die Messung des von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktors dient der Messung der Aktivität des von-Willebrand-Faktors. Bereits am ersten Infusionstag zeigte sich ein überaus deutlicher Rückgang, der sich am zweiten Tag fortsetzte und sich erst am dritten Tag auf niedrigem Niveau stabilisierte. Die größte Abweichung vom Ausgangswert zeigte sich am dritten Infusionstag 120 Minuten nach Infusionsende mit einem Abfall auf nur noch 2% des Ausgangswertes. Auch an den Folgetagen kehrten die Werte nicht mehr in den Normbereich von 70-150% zurück. Alle gemessenen Werte zeigten statistisch signifikante Veränderungen, sowohl an den Infusionstagen als auch an den Folgetagen. So wie in der von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag, Kap. 3.1.9)-Messung, wie auch in der von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA, Kap. 3.1.10)-Messung, ging ebenfalls die Verringerung der von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor-Messung (vWF:R-Co) weit über einen Hämodilutionseffekt hinaus, der sich am Hämatokrit abschätzen lässt (Kap. 3.3, Tab. 3-25).



**Abbildung 3-21: Änderungen des Ristocetin-Cofaktors (R-Co) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

vWF-R-Co [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+30	+120	+240
Tag 1	100%	55%*	29%*	35%*	34%*
Tag 2	50%*	11%*	11%*	8%*	6%*
Tag 3	25%*	5%*	4%*	2%*	4%*

**Tabelle 3-21: Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (vWF:R-CO) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



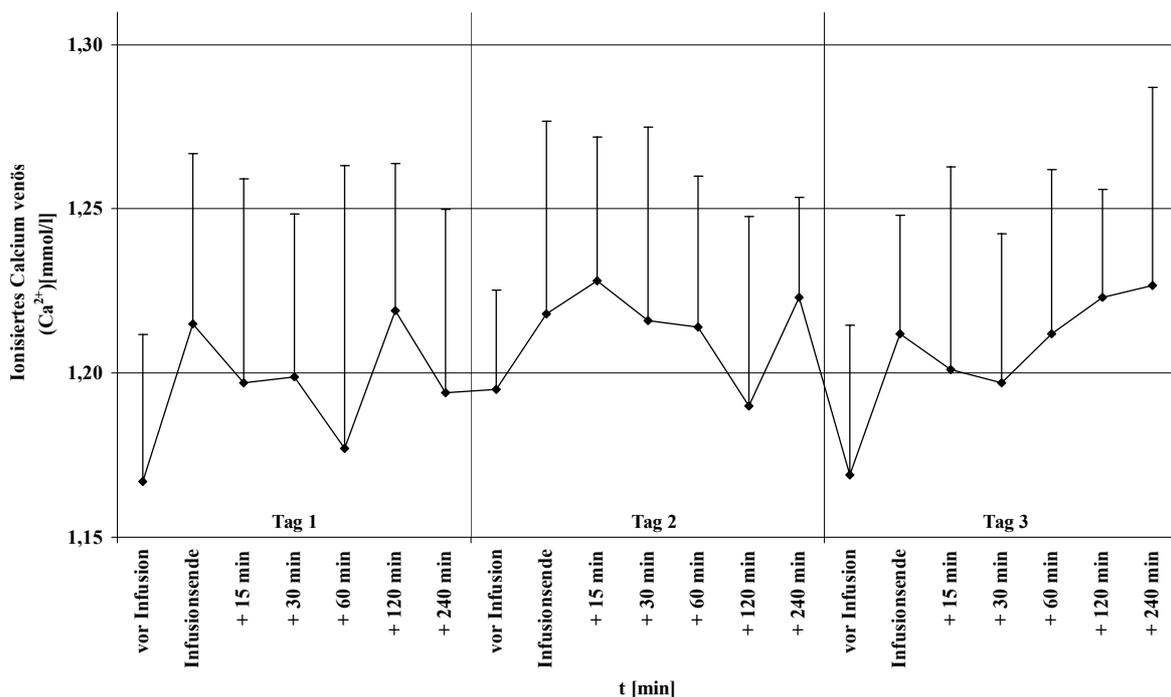
**Abbildung 3-22: Änderungen des Ristocetin-Cofaktors (R-Co) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

vWF-R-Co [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	11%*	15%*	42%*	55%*

**Tabelle 3-22: : Änderungen der von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktors-Aktivität (vWF:R-Co) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.2 Ionisiertes Calcium

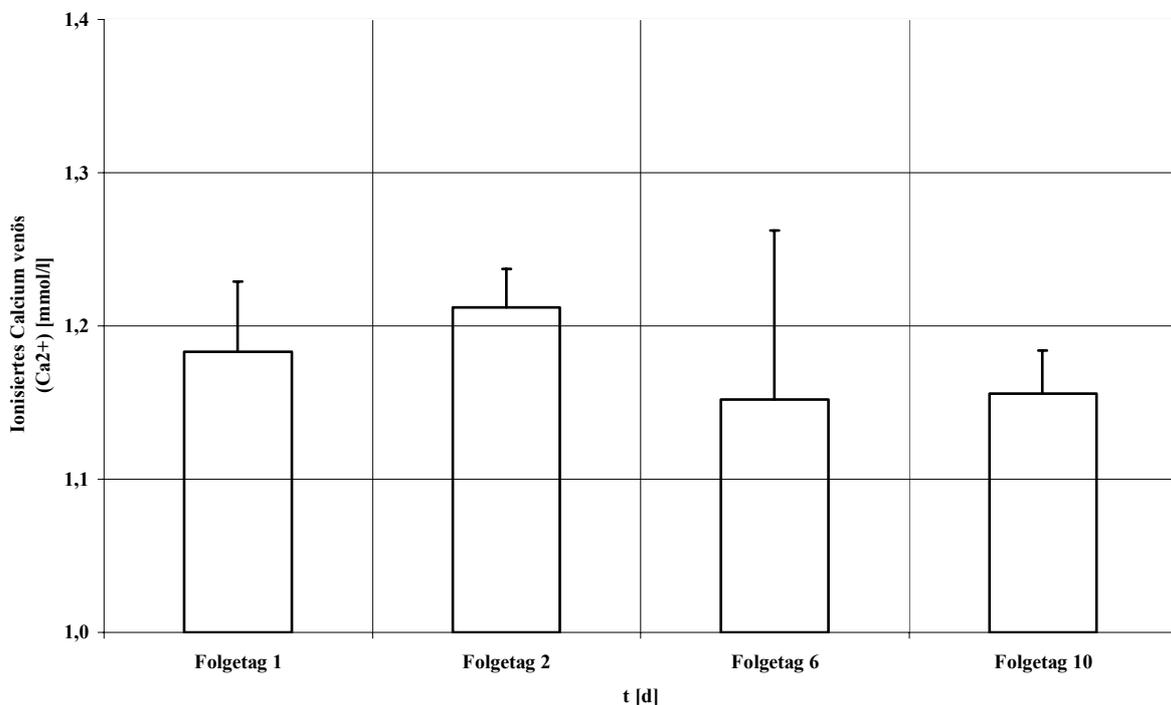
Calcium dient sowohl der Aktivierung des Faktors X als auch der Vernetzung und Bildung von Fibrin. Im gesamten Verlauf der Infusionstage ließen sich kaum Konzentrationsveränderungen aufzeigen. Keine der Abweichungen vom Ausgangswert ging über 5% hinaus. Nur vereinzelt waren die Werte statistisch signifikant verändert, ohne dabei jedoch einen eindeutigen Trend erkennen zu lassen. Auch an den Folgetagen waren die Calciumwerte nur unsignifikant und ohne tendenzielle Richtung verändert.



**Abbildung 3-23: Änderungen der ionisierten venösen Calciumkonzentration ( $\text{Ca}^{2+}$ ) [mmol/l] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

Ca <sup>2+</sup> [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	100%	104%*	103%*	105%*	102%
Tag 2	102%	104%*	104%	102%	105%*
Tag 3	100%	104%*	103%	105%*	105%*

**Tabelle 3-23: : Änderungen der ionisierten venösen Calciumkonzentration (Ca<sup>2+</sup>) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit p<0,05 sind durch \* gekennzeichnet.**



**Abbildung 3-24: Änderungen der ionisierten venösen Calciumkonzentration(Ca<sup>2+</sup>) [mmol/l] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung. p<0,05**

Ca <sup>2+</sup> [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	101%	104%	101%	102%

**Tabelle 3-24: Änderungen der ionisierten venösen Calciumkonzentration (Ca<sup>2+</sup>) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit p<0,05 sind durch \* gekennzeichnet.**

### 3.3 Hämatokrit (Hkt) [%]

Der Hämatokrit wurde gemessen, um die Verdünnung des Blutes durch Hydroxyethylstärke (HES) 6% 450/0,7 in lactatgepufferter Elektrolytlösung, Hextend®, abzuschätzen. Bereits am ersten Infusionstag zeigte sich ein deutlicher Rückgang des Hämatokrits, der sich am zweiten Tag und am dritten Tag, etwas verringert, fortsetzte. Die maximale Verringerung des Hämatokrits fand sich am dritten Infusionstag zu Infusionsende, ebenso wie 30 Minuten danach, mit einer Erniedrigung auf 75% des Ausgangswertes. An den Folgetagen zeigte sich eine Erholung des Hämatokrits, wobei er jedoch auch an diesen Tagen nicht mehr in den Normbereich von 35-45% zurückkehrte. Die ermittelten Werte zeigten einen durchgehend signifikant verringerten Hämatokrit.

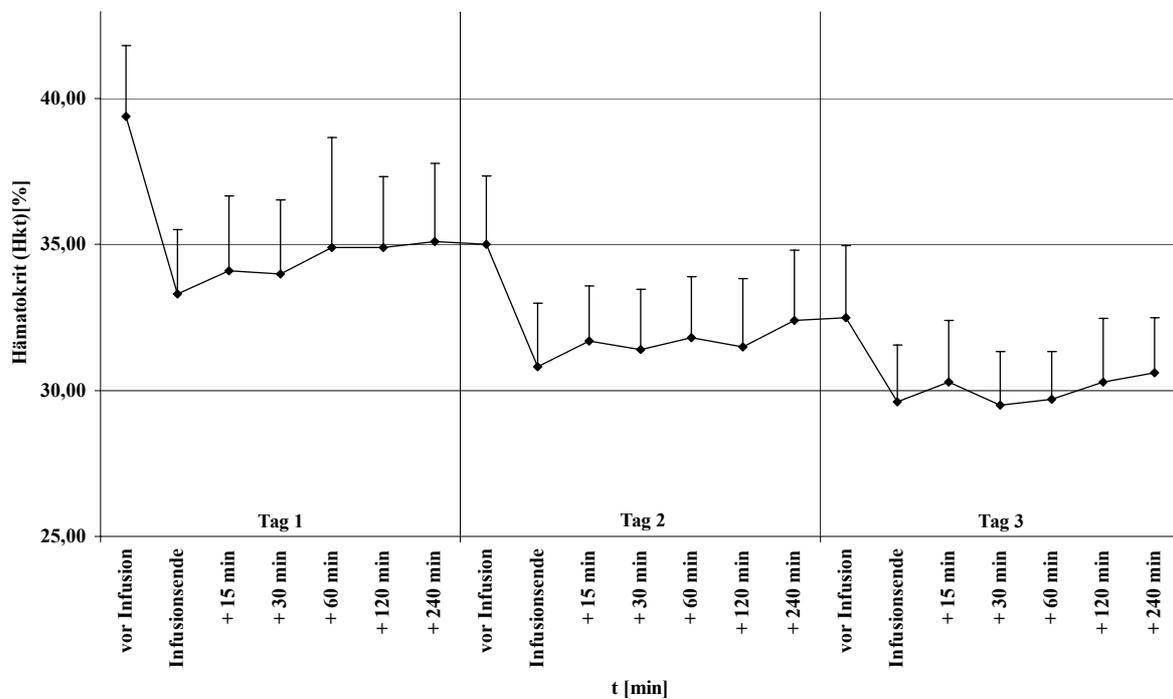
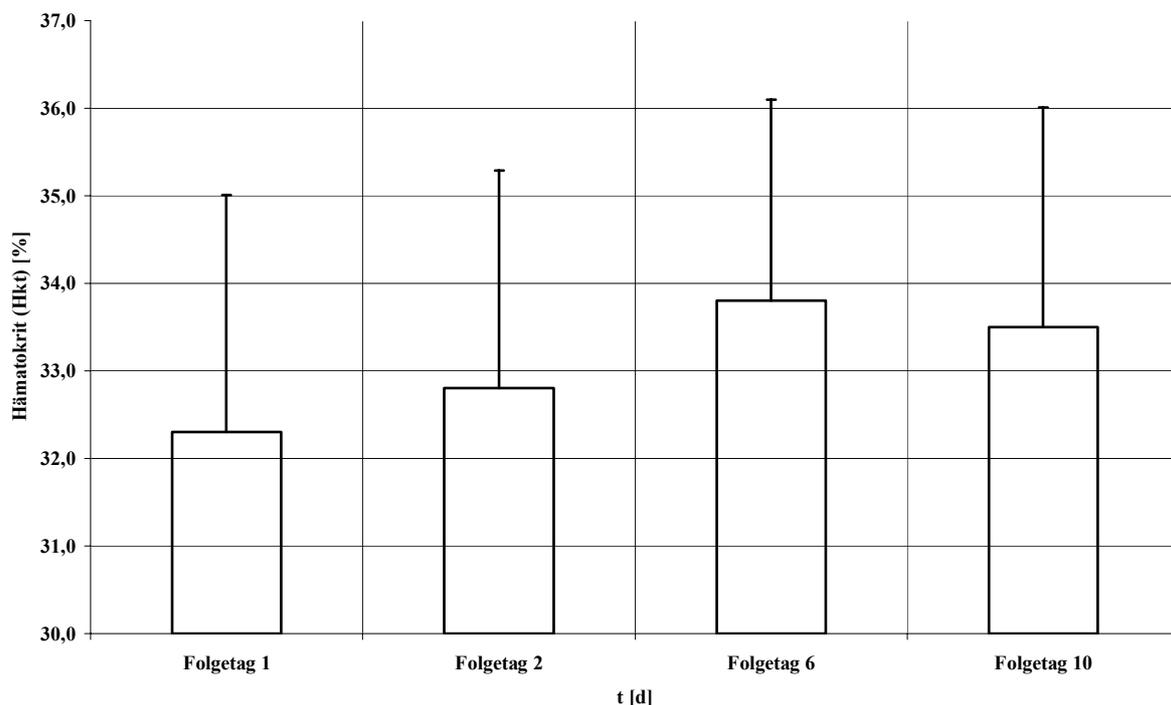


Abbildung 3-25: Änderungen des Hämatokrit (Hkt) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.

Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$

Hämatokrit [%]	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	100%	85%*	86%*	89%*	89%*
Tag 2	89%*	78%*	80%*	80%*	82%*
Tag 3	83%*	75%*	75%*	77%*	78%*

**Tabelle 3-25: Änderungen des Hämatokrit (Hkt) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



**Abbildung 3-26: Änderungen des Hämatokrit (Hkt) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

Hkt [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	82%*	83%*	87%*	85%*

**Tabelle 3-26: Änderungen des Hämatokrit (Hkt) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

Die über den Hämatokrit ermittelte Hämodilution ging am zweiten und dritten Infusionstag (Tab. 3-25) deutlich über die pro Tag rein rechnerisch ermittelte Hämodilution (Formel 3-3) hinaus.

Zur rechnerischen Ermittlung der Hämodilution muss zuerst das Blutvolumen der Probanden errechnet werden. Hierfür kann man eine von Nielsen G/Baird M. (2000) verwendete Formel benutzen.

Estimated Blood Volume (EBV):

$$\frac{\text{Kilogramm Körpergewicht (kgKG)} \times 0,07 \text{ Liter}}{\text{pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG.)}}$$

**Formel 3-1: Estimated Blood Volume (EBV) [l]**

Dieser Referenzwert des Blutvolumens von 0,07 l / kgKG findet sich auch im klinischen Wörterbuch (Pschyrembel, 1998). Wenn man in diese Formel den Mittelwert des Gewichts der Probanden (Tab. 2-1) einsetzt, ergibt sich folgende Gleichung:

$$82 \text{ kg} \times 0,07 \text{ l/kg} = \underline{5,74\text{l}}$$

**Formel 3-2: Blutvolumen der Probanden**

Die Hämodilution beträgt somit pro Proband und Tag in Prozent angegeben:

$$(1000\text{ml} / 5740\text{ml}) \times 100 = \underline{17,42\%}$$

**Formel 3-3: Errechnete Hämodilution pro Proband und Tag**

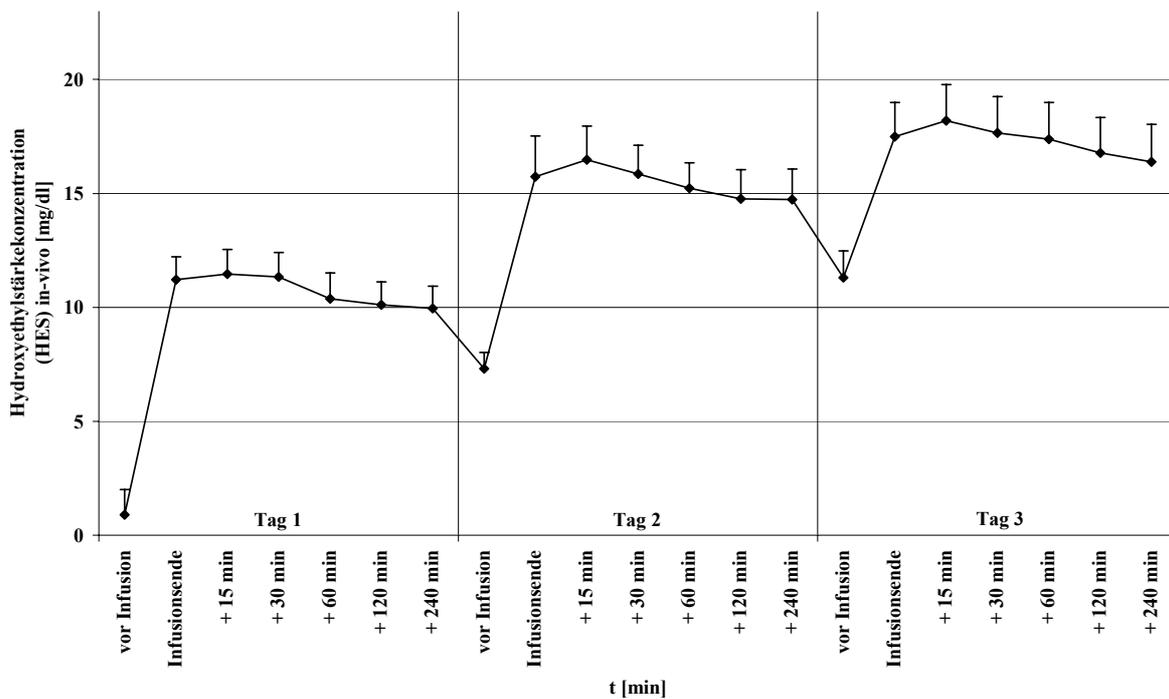
Dies entspricht in Abbildung 3-25 einer Verringerung des Hämatokrits von einem mittleren Ausgangswert der Probanden von 39,4% um 6,86% auf 32,54%.

Aus Tab. 3-25, die den vor der Infusionsserie ermittelten Hämatokrit der Probanden von 39,4% als Ausgangswert mit 100% festsetzt, lässt sich ablesen, dass die rechnerisch ermittelte Hämodilution von 17,42% auf somit 82, 59% am ersten Tag nicht erreicht wurde. Erst zu Ende der Infusion des zweiten Tages ging die ermittelte Hämodilution (Tab. 3-25) über die

rechnerisch ermittelte hinaus und erhöhte sich nochmals am dritten Infusionstag. An den Folgetagen zeigte sich eine langsame Normalisierung des Hämatokrits, der am zehnten Folgetag aber immer noch im Bereich der für einen Tag rechnerisch ermittelten Hämodilution lag (Hkt, Kap. 3.3, Tab. 3-25). Hieran lässt sich die lange Verweildauer der 6% Hydroxyethylstärke 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) erkennen. Diese lange Verweildauer wird einerseits durch die hohe molare Substitution (MS: 0,7) (Asskali F, 1988), andererseits durch eine deutliche Akkumulation (Kap. 3.4, Tab. 3-27) im Blut verursacht.

### 3.4 HES-Konzentration [mg/ml]

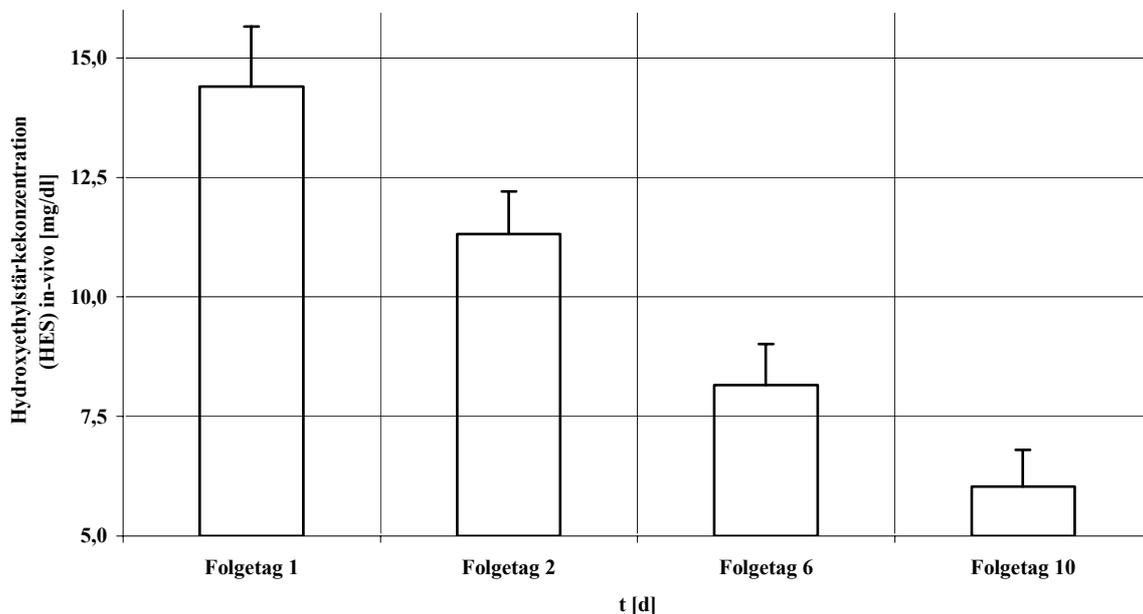
Die Konzentration der Hydroxyethylstärke (HES) bei In-vivo-Hämodilution wurde gemessen, um einen Zusammenhang zwischen der Beeinflussung der Gerinnung durch HES-Infusion und der Konzentration im Blut erkennen zu können. Es zeigte sich bereits am ersten Tag, dass die HES-Konzentration, nach Infusion, im Verlauf des Tages nur geringfügig abnahm. An den beiden folgenden Infusionstagen wurde eine zunehmende Kumulation von HES erkennbar, die ihr Maximum (18,8mg/ml) am dritten Infusionstag erreichte. Im Verlauf der Folgetage nahm die HES-Konzentration nur langsam ab und überschritt auch am zehnten Folgetag (6,6mg/ml) die Anfangskonzentration (0,9mg/ml) noch um mehr als das siebenfache. Alle ermittelten Werte waren statistisch signifikant verändert gegenüber dem Ausgangswert am ersten Tag.



**Abbildung 3-27: Änderungen der Hydroxyethylstärkekonzentration (HES) in-vivo [mg/dl] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

HES-Konz. [%]	Vor Infusion	Infusions- ende	+ 15 min	+ 30 min	+ 60 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	100%	7178%*	7305%*	7251%*	6638%*	6504%*	6368%*
Tag 2	4855%*	10155%*	8790%*	10180%*	9787%*	9557%*	9522%*
Tag 3	7662%*	11706%*	12161%*	11855%*	11645%*	11201%*	10894%*

**Tabelle 3-27: Änderungen der Hydroxyethylstärkekonzentration (HES-Konz.) [%] nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**



**Abbildung 3-28: Änderungen der Hydroxyethylstärkekonzentration (HES) in-vivo [mg/dl] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung.  $p < 0,05$**

HES-Konz. [%]	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	9758%*	7600%*	5534%*	4271%*

**Tabelle 3-28: Änderungen der Hydroxyethylstärkekonzentration (HES-Konz.) [%] an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden. Darstellung der Mittelwerte in Prozent. Statistisch signifikante Werte mit  $p < 0,05$  sind durch \* gekennzeichnet.**

In Zusammenfassung der vorangestellten Messergebnisse lässt sich Folgendes festhalten: bei der Mehrzahl der Gerinnungsparameter zeigte sich durch die Infusion von 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) eine deutliche Abweichung im Sinne einer Hypokoagulabilität vom Ausgangswert vor Infusion am ersten Infusionstag. Hierbei handelt es sich insbesondere um die Werte der Coagulation Time (CT, Kap. 3.1.1), der Clot Formation Time (CFT, Kap. 3.1.2), der Maximum Clot Firmness (MCF, Kap. 3.1.3), der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT, Kap. 3.1.4), des Faktors VIII (FVIII:C, Kap. 3.18) und des von-Willebrand-Faktors (vWF-Ag, Kap. 3.1.9, vWF-CBA, Kap. 3.1.10, vWF:R-Co, Kap. 3.1.11). Die Veränderungen dieser Werte gingen über eine reine Hämodilutionwirkung der HES hinaus. Auch erreichten die Messungen an den Folgetagen den Ausgangswert nicht annähernd wieder.

Die gemessenen Werte für Fibrinogen (Kap. 3.1.7) und die International Normalized Ratio (INR, Kap. 3.1.5) der Thromboplastinzeit (Quick) waren nicht solch deutlichen Veränderungen ausgesetzt und blieben über den Zeitraum der Infusion und deren Folgetage relativ stabil.

Die Thrombinzeit (TZ, Kap. 3.1.6) zeigte als einziger Parameter eine Verkürzung der Messzeiten und wies damit als einziger Parameter der Standardgerinnungstests auf eine Hyperkoagulabilität hin.

Der einzige Parameter, der über den gesamten Zeitraum der Testserie sehr stabil blieb, war das ionisierte Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ , Kap. 3.2). Es erhöhte sich teilweise, trotz der durch die Infusion erreichten Hämodilution, leicht.

Der Abfall des Hämatokrits (Hkt, Kap. 3.3) verlief entsprechend der Hämodilution durch die Infusion 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®), aber auch er erreicht am Ende der Folgetage die Ausgangswerte nicht wieder. An der lang anhaltenden Verringerung des Hämatokrits und der HES-Konzentration lässt sich die anhaltende Hämodilution als Folge der langen Verweildauer im Blut ablesen, die sich aus einer Akkumulation (Kap. 3.4, Tab. 3-27) von insbesondere hochsubstituierter (Asskali F, 1988), hochmolekularer HES im Blut nach Mehrfachapplikation ergab.

Ebenso zeigte sich bei der Konzentration der Hydroxyethylstärke (HES, Kap. 3.4) deutlich die Kumulation der infundierten HES über die ganze Messreihe. So waren selbst zehn Folgetage nicht ausreichend, damit die infundierte HES vollständig aus dem Körper eliminiert werden konnte.

### 3.5 Korrelationen

Um die komplexe Beeinflussung von HES 450/0,7 in Ringerlactat (Hextend®) auf die Gerinnung und den Hämatokrit abschätzen zu können, wurden die nachstehend angeführten Korrelationen errechnet. Hierzu wurden die Deltas der Veränderung der Werte zum Ausgangswert vor Infusion berechnet. Anschließend wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  der jeweils berechneten Deltas ermittelt.

#### 3.5.1 Korrelationskoeffizient Coagulation Time (CT) zu Hämatokrit (Hkt)

CT zu Hkt	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	0,99988012	0,96618556	0,99546963	0,99646801	0,9983527
Tag 2	0,99955703	0,99696873	0,99827284	0,99635154	0,99765208
Tag 3	0,99993583	0,99842053	0,99887578	0,99898884	0,99779277

**Tabelle 3-29:** Korrelationskoeffizient  $r$  zwischen den Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Coagulation Time und des Hämatokrits nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.

CT zu Hkt	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	0,99580319	0,99824373	0,99474468	0,99482453

**Tabelle 3-30:** Korrelationskoeffizient  $r$  zwischen den Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Coagulation Time und des Hämatokrits an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.

### 3.5.2 Korrelationskoeffizient Clot Formation Time (CFT) zu Hämatokrit (Hkt)

CFT zu Hkt	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	0,92814767	0,93583033	0,9380678	0,95544674	0,91651118
Tag 2	0,97193831	0,92189651	0,94458476	0,91523901	0,932534
Tag 3	0,95472579	0,94101423	0,95266103	0,97147832	0,9562783

**Tabelle 3-31: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Clot Formation Time und des Hämatokrits nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

CFT zu Hkt	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	0,91254643	0,87743304	0,9064747	0,91349127

**Tabelle 3-32: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Clot Formation Time und des Hämatokrits an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

### 3.5.3 Korrelationskoeffizient Maximum Clot Firmness (MCF) zu Hämatokrit (Hkt)

MCF zu Hkt	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	0,99122287	0,91073112	0,90528013	0,67423692	0,84474481
Tag 2	0,70657961	0,90668059	0,86384838	0,97162853	0,89018905
Tag 3	0,7493286	0,82312666	0,77883379	0,65048035	0,86614691

**Tabelle 3-33: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Maximum Clot Firmness und des Hämatokrits nach Mehrfachinfusion (Tag1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

MCF zu Hkt	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	0,82403546	0,6098135	0,80747211	0,8487655

**Tabelle 3-34: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Maximum Clot Firmness und des Hämatokrits an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

### 3.5.4 Korrelationskoeffizient Fibrinogen zu Hämatokrit (Hkt)

Fibrinogen zu Hkt	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	0,97616326	0,8978185	0,80998525	0,80744362	0,86327824
Tag 2	0,93076345	0,33738069	0,87282845	0,88914668	0,83022286
Tag 3	0,92158179	0,88867009	0,88744978	0,77961383	0,85263799

**Tabelle 3-35: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Fibrinogenkonzentration und des Hämatokrits nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

Hkt zu Fibrinogen	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	0,83646206	0,861523	0,62515803	0,61496808

**Tabelle 3-36: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Fibrinogenkonzentration und des Hämatokrits an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

### 3.5.5 Korrelationskoeffizient Coagulation Time (CT) zu aktivierter partieller Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT)

CT zu PTT	Vor Infusion	Infusionsende	+ 30 min	+ 120 min	+ 240 min
Tag 1	0,99373513	0,07790796	0,38686419	0,52398796	0,61731298
Tag 2	0,06810893	0,77822329	0,01630983	0,87106865	0,68767122
Tag 3	0,63641359	0,87895865	0,649584	0,64012042	0,44124029

**Tabelle 3-37: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Coagulation Time und der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

CT zu aPTT	Folgetag 1	Folgetag 2	Folgetag 6	Folgetag 10
	0,10222451	0,93852609	0,232626	0,21377703

**Tabelle 3-38: Korrelationskoeffizient r zwischen Änderungen ( $\Delta$  zum Ausgangswert) der Coagulation Time und der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) bei 10 gesunden Probanden.**

## 4 Diskussion

### 4.1 Hydroxyethylstärke (HES)

Die in der vorliegenden Studie verwendete 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) gehört zu den hochmolekularen, hochsubstituierten HES-Lösungen. Ihre hauptsächliche Verwendung findet sie in den USA, wo nur hochmolekulare, hochsubstituierte HES-Lösungen als Volumenersatzlösung zugelassen sind (Treib et al., 1999, Boldt J, 2000). In Europa sind wesentlich mehr Formen von HES auf dem Markt erhältlich. Hierbei wird unterschieden zwischen:

- hochmolekularer HES mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 450 kDa, die stets auch hochsubstituiert ist (MS 0,62 - 0,7).
- mittelmolekularer HES mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 200 kDa, die entweder hochsubstituiert (MS 0,62 – 0,7) oder aber mittelsubstituiert (MS 0,45 - 0,55) ist.
- niedermolekularer HES mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 130 kDa beziehungsweise 70kDa, die mittelsubstituiert (MS 0,45 – 0,55) oder aber niedrigsubstituiert (MS 0,4) ist.

Seit geraumer Zeit ist bekannt, dass verschiedene HES-Präparate Einfluss auf die Gerinnung ausüben können. Dies ist der Hauptgrund, weshalb für die unterschiedlichen HES-Präparate je nach Molekulargewicht und Substitution eigene Dosierungsgrenzen festgelegt sind. Generell ist festzustellen, dass niedermolekulare, niedersubstituierte HES-Präparate (z.B. 6% HES 130/0,4) höher dosiert werden dürfen als hochmolekulare, hochsubstituierte HES-Präparate (z.B. 6% HES 450,0,7)(Rote Liste® (2002)).

So stellten Treib et al. (1997) in einer Übersichtsarbeit fest, dass niedermolekulare, niedersubstituierte 6% HES 130/,05 aufgrund ihrer niedrigen In-vivo-Molekülmassen die Gerinnung kaum beeinflussen. Dies wurde von Boldt (2000) in einer nachfolgenden Übersichtsarbeit und erneut durch eine Studie von Haisch et al. (2001) bestätigt.

Auch mittelmolekulare, mittelsubstituierte 6% HES 200/0,5 kann, einer Studie von Warren und Durieux (1997) zufolge, bei Beachtung der Dosierungsempfehlungen als relativ sicher, hinsichtlich einer Gerinnungsbeeinflussung, eingestuft werden.

Für hochmolekulare, hochsubstituierte 6% HES 450/0,7 wurde hingegen von Mishler J schon 1984 eine deutliche Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes beschrieben und

bereits 1985 von Stump et al. bestätigt. Jedoch ist aus der vorangehenden und in den nachfolgenden Jahren veröffentlichten Literatur (Vinazzer H/Bergmann H (1975), Stump et al. (1985), Kuitunen et al. (1993), Conroy et al. (1996), Treib et al. (1997), Gan et al. (1999), Martin et al. (2002), Boldt et al. (1993, 2002a), Felfernig et al. (2003)) keine eindeutige Aussage zu ziehen, ob sich die Gerinnung durch Infusion von 6% HES 450/0,7 im Sinne einer Hypokoagulabilität oder einer Hyperkoagulabilität verändert. Es zeigt sich in der Literatur jedoch ein Trend, der darauf hindeutet, dass hochmolekulare, hochsubstituierte 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 die Gerinnung in Richtung einer Hypokoagulabilität verändert. So konnte insbesondere von Boldt et al. (2002a) und von Felfernig et al. (2003) eine Hypokoagulabilität nach Infusion von hochmolekularer, hochsubstituierter 6% HES 450/0,7 nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde den Probanden an drei aufeinander folgenden Tagen insgesamt 3000ml Hextend® (6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung) infundiert. Dies entspricht einer täglichen Dosis von 1000ml bzw. 12,19 ml/kg Körpergewicht. In Gramm der infundierten Hydroxyethylstärke angegeben:  $3 \times 60\text{g} = 180\text{g}$ . Die vom Hersteller (Abbot Laboratories) und der US Food and Drug Administration empfohlene Tageshöchstdosis liegt bei 20ml/kg Körpergewicht beziehungsweise 1500ml/Tag. Somit lag die applizierte Dosierung in der vorliegenden Untersuchung noch deutlich unter der empfohlenen Tageshöchstdosis.

Hextend® (6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung) soll, wie von Gan et al. (1999) in einer Patientenstudie festgehalten wurde, gegenüber anderen hochmolekularen, hochsubstituierten 6% Hydroxyethylstärkelösungen (HES) 450/0,7 in Natriumchloridlösung einige Vorteile besitzen. Von den Autoren wurde ein geringerer intraoperativer Blutverlust und durch die Lactatpufferung eine verringerte Notwendigkeit Calcium zu substituieren festgestellt.

Ob 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) die Gerinnung tatsächlich weniger beeinflusst als andere Darreichungsformen von HES, ist in der bisher veröffentlichten Literatur umstritten. Von Gan et al. (1999) wurde zwar in einer Studie mit 120 Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen ein geringerer intraoperativer Blutverlust für Hextend® festgehalten, was auch in einer weiteren Veröffentlichung von Martin et al. (2002) bestätigt wurde. Jedoch konnten Boldt et al. (2002a) in einer Studie an 63 abdominalchirurgischen Patienten keine Vorteile, in Bezug auf einen geringeren

hypokoagulatorsichen Einfluss, von Hextend® gegenüber den Volumenersatzlösungen Voluven® (6% HES 130/0,4) oder Ringerlactatlösung feststellen.

Des Weiteren soll durch die Verwendung von Ringerlactat, als Trägerlösung der Hydroxyethylstärke, durch die Lactatpufferung eine verringerte Inzidenz von hypochlorämischen Azidosen erreicht werden, wie von Gan et al. (1999) vermutet wurde und von Wilkes et al. (2001) bei älteren elektiv chirurgischen Patienten bestätigt wurde. So konnten Wilkes et al. (2001) die Entstehung hyperchlorämischer Azidosen nur bei Patienten nachweisen, die ausschliesslich 6% HES 450/0,7 in Natriumchloridlösung erhalten hatten. Die Vorteile einer Ringerlactatlösung als Trägerlösung von 6% HES 450/0,7 wurde auch von Boldt J (2000) bereits vermutet und durch eine weitere Studie von Boldt et al. (2002b) bestätigt, in der ausschliesslich Ringerlactatlösung oder Natriumchloridlösung als Volumenersatzmittel bei chirurgischen Patienten verwendet wurde. Hierbei konnten die Autoren nur bei den mit Natriumchloridlösung behandelten Patienten ein erhöhtes Basendefizit und eine erhöhte plasmatische Chloridkonzentration feststellen.

Einer Übersichtsarbeit von Boldt (2003) nach liessen sich die Vorteile von Hextend® noch nicht sicher nachweisen, und es wurden von ihm gut kontrollierte Studien mit klar definierten Probanden- bzw. Patientengruppen gefordert.

Diese Forderungen wurden mit der vorliegenden Arbeit erfüllt.

Die Pharmakokinetik von Hydroxyethylstärkelösungen wird von ihrem Molekulargewicht, aber insbesondere von ihrer molaren Substitution bestimmt. Je höher die molare Substitution der HES-Lösung, desto länger verweilt sie im Blut. Nur für die renale Ausscheidung scheint das Molekulargewicht gemeinsam mit der molaren Substitution von Bedeutung zu sein (Asskali F, 1988).

Die hier verwendete Hextend® gehört zu den hochmolekularen, hochsubstituierten Hydroxyethylstärkelösungen (6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung). Die Kumulation der HES-Moleküle lässt sich während der drei Infusionstage gut beobachten (Kap. 3.4, HES-Konzentration [mg/ml]). Die lange Verweildauer von hochsubstituierter HES lässt sich daran erkennen, dass am zehnten Folgetag die ermittelte HES-Konzentration (6,6mg/ml) immer noch etwa 35% der maximalen Konzentration von 18,8mg/ml kurz nach Ende des letzten Infusionstages betrug. Dies bestätigt die Ergebnisse einer früher veröffentlichten Studie (Asskali F, 1988) in der eine 10-tägige Verweildauer von HES im Blut von Probanden ausschliesslich für hochsubstituierte HES 10 Tage nach Infusion nachgewiesen werden konnte.

## 4.2 Gerinnung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass hochmolekulare, hochsubstituierte 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®), obwohl innerhalb des Dosierungslimits verwendet, einen deutlichen Einfluss auf die Gerinnung im Sinne einer Hypokoagulabilität ausübt. Dies konnte anhand der Ergebnisse von 10 gesunden Probanden, insbesondere in der Rotationsthrombelastographie (RoTEG) (Kap. 3.1.1, Coagulation Time (CT), Kap. 3.1.2, Clot Formation Time (CFT), Kap. 3.1.3, Maximum Clot Firmness (MCF)), aber auch mit den plasmatischen Gerinnungstests (Kap. 3.1.4, aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT), Kap. 3.1.5, International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick-Test), Kap. 3.1.7, Fibrinogen, Kap. 3.1.8, Faktor VIII Aktivität (FVIII:C), Kap. 3.1.9, von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag), Kap. 3.1.10, von-Willebrand-Faktor-Collagen-Bindungs-Analyse (vWF-CBA), Kap. 3.1.11, von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor (vWF:R-Co)) nachgewiesen werden.

### 4.2.1 Rotationsthrombelastographie

Die in dieser Studie verwendete Rotationsthrombelastographie, seit kurzer Zeit auch Rotationsthrombelastometry genannt, löst zunehmend die Thrombelastographie als neues Messverfahren ab. Die Messmethode ist sicher, durch die einfache Bedienbarkeit gut standardisiert und eignet sich besser, Veränderungen des globalen Gerinnungssystems zu erkennen als herkömmliche Standardgerinnungstests, da bei diesen Gerinnungsdefekte leichter übersehen werden können (Mallet S/Cox D 1992, Pivalizza et al., 1996, Mahla et al., 2001). Ein weiterer Vorteil der RoTEG gegenüber der klassischen Thrombelastographie ist, dass die RoTEG sehr viel schneller Messergebnisse liefert. Von weiteren Autoren wurde die gute Korrelation der Rotationsthrombelastographie mit der Thrombelastographie belegt (Calatzis et al., 1996). Untersuchungen mit verschiedenen Plasmastandardlösungen bestätigen die Präzision der RoTEG (Fritzsche et al., 1998) ebenso wie die gute Korrelation der Thrombelastographie mit Standardgerinnungstests (Zuckerman et al., 1981). Die von Samama (2001) geforderte Validierung und Standardisierung der Rotationsthrombelastographie wurde mit Hilfe einer Multicenter-Studie (Lang et al., 2005) erst kürzlich eingeleitet.

Während der kontinuierlichen Aufzeichnung der Messung der Gerinnung mittels Rotationsthrombelastographie sind drei Parameter, die Coagulation Time (CT), die Clot Formation Time (CFT) und die Maximum Clot Firmness (MCF) von besonderem Interesse.

Am ersten wichtigen Messzeitpunkt der Rotationsthrombelastographie (RoTEG), der Coagulation Time (CT), lässt sich ablesen, wie viel Zeit vom Start der Gerinnungskaskade bis zur ersten Detektion eines Gerinnsels vergangen ist. Durch die Auslösung der Gerinnungskaskade mittels InTEG-Startlösung reflektiert die CT die Funktion der Gerinnungsfaktoren der intrinsischen Gerinnungskaskade (F VIII, F IX, F XII) (Abb. 1-2, Plasmatische Gerinnungskaskade).

Wie aus den Ergebnissen der Coagulation Time (CT, Kap. 3.3.1, Tab. 3-1) hervorgeht, konnte in der vorliegenden Studie am ersten Infusionstag eine dezente, nicht signifikante Hyperkoagulabilität festgestellt werden, die ab dem zweiten Tag in eine deutliche und auch signifikante Hypokoagulabilität umschlug. Auch an den Folgetagen blieb in der CT (Kap. 3.1.1., Tab. 3-2) ein verzögerter Gerinnungsablauf bestehen.

Bisher konnte nur in einer In-vitro-Hämodilutionsstudie mit 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) eine Hyperkoagulabilität der Coagulation Time in der Rotationsthrombelastographie nachgewiesen werden (Roche et al., 2002). Die Ergebnisse einer In-vitro-Hämodilutionsstudie sind aber nicht mit den durch In-vivo-Hämodilution veränderten Gerinnungswerten in der Rotationsthrombelastographie (RoTEG) vergleichbar, wie bereits von Nielsen G/Baird M (2000) gezeigt werden konnte. Die Autoren konnten in einer Studie nachweisen, dass sich keine vergleichbaren thrombelastographischen Werte nach In-vitro- und In-vivo-Hämodilution von 75% (!) an Kaninchen mit 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) erzielen lassen. Von Nielsen G/Baird M (2000) wurde vermutet, dass bei In-vivo-Hämodilutionsstudien durch die frühe renale Elimination von niedermolekularen HES-Molekülen andere Ergebnisse erzielt werden, als bei In-vitro-Hämodilutionsstudien, bei denen die niedermolekularen HES-Moleküle in unverändertem Verhältnis zu den hochmolekularen HES-Molekülen vorhanden sind. Weitergehend wurde von den Autoren bei In-vivo-Hämodilutionsstudien ein kompensatorischer homöostatischer Effekt vermutet, der bei In-vitro-Studien entfällt. Dies wurde von Asskali et al. (2002a) durch eine klinische Cross-over-Studie bestätigt, in der bei gleichem Verdünnungsgrad mit gleicher HES-Lösung die Effekte der In-vitro-Hämodilution signifikant stärker ausgeprägt waren als bei in-vivo-Hämodilution. Diese gesteigerte Ausprägung der Ergebnisse der In-vitro-Hämodilution wurde von Asskali et al. (2002a) darauf zurückgeführt, dass bei In-vitro-Studien die Wechselwirkungen mit dem Endothelium als wesentlicher Bestandteil des Gerinnungssystems fehlen.

Zwar konnten Nielsen G/Baird M. (2000) vor der Hämodilution vergleichbare rotationsthrombelastographische Werte zwischen Kaninchen und Mensch nachweisen. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) nur bei In-vitro-Hämodilutionsstudien flüssigkeitsspezifische Effekte bei der Rotationsthrombelastographie aufweist, darf, den Ergebnissen der vorliegenden Studie nach (Coagulation Time (Kap. 3.1.1), Clot Formation Time (Kap. 3.1.2) und Maximum Clot Firmness (Kap. 3.1.2)), allerdings bezweifelt werden. Zum einen besitzen Mensch und Kaninchen unterschiedliche Blutvolumina und damit auch andere Kompensationsmechanismen, zum anderen würde man eine 75%ige Hämodilution am Menschen nicht experimentell durchführen. Somit finden sich solche Blutverdünnungen nur bei Patienten mit sehr hohen Blutverlusten, zum Beispiel bei Schwerverletzten, oder aber bei Patienten nach Hochrisikoperationen mit sehr hohen Blutverlusten. Auch von Boldt (2003) wurde die Vergleichbarkeit zwischen Mensch und Tier in Bezug auf Hämodilutionsstudien bezweifelt, da Hypovolämiemodelle am Tier keine klinischen Konditionen erfüllen.

Mit den von uns vorgelegten Werten gelang es zu zeigen, dass durch die Infusion von hochmolekularer, hochsubstituierter 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) auch bei einer Hämodilution des Blutvolumen der Probanden von 17,42% pro Tag die Coagulation Time (CT, Kap. 3.1.1) deutlich im Sinne einer Hypokoagulabilität verändert ist.

Für die hier festgestellte nicht signifikante Verkürzung der Coagulation Time am ersten Tag (Kap. 3.1.1, Tabelle 3-1) der Infusionsserie könnte ein überschießender Kompensationsmechanismus des Gerinnungssystems der gesunden Probanden verantwortlich sein, der auch in der Lage ist, die deutliche Reduktion von Faktor VIII (FVIII:C, Kap. 3.1.8, Tabelle 3-15) und des von-Willebrand-Faktors (vWF, vWF-Ag, Kap. 3.1.9, vWF-CBA, Kap. 3.1.10, vWF:R-Co, Kap. 3.1.11) zu kompensieren. Diese am ersten Tag nicht signifikante Hyperkoagulabilität in der Coagulation Time (CT) stand damit sowohl im Gegensatz zu den Ergebnissen der CT des zweiten und dritten Infusionstages, als auch zu den hypokoagulatorisch veränderten Ergebnissen der Clot Formation Time (CFT, Kap. 3.1.2) und der Maximum Clot Firmness (MCF, Kap. 3.1.3) bei der Rotationsthrombelastographie (RoTEG) der gesamten Infusionsserie.

Die Verlängerung der CT, die ab dem zweiten Tag der Infusionsserie eintrat, weist auf einen deutlich verzögerten Gerinnungsablauf in der intrinsischen Gerinnungskaskade hin. Damit bestätigt die vorliegende Studie zum Teil ähnliche Ergebnisse der bisher veröffentlichten Literatur.

So konnte von Gan et al. (1999) in einer klinischen Studie nachgewiesen werden, dass Hextend® bei Infusion von bis zu 20ml/kg Körpergewicht die CT nur geringgradig verkürzt. Dabei lag das von Gan et al. (1999) an einem Tag applizierte Volumen mit 1596ml über demjenigen, das in der vorliegenden Studie den Probanden an einem der drei Infusionstage verabreicht wurde. Allerdings gilt es zu bedenken, dass die Studie von Gan et al. (1999) an chirurgischen Patienten, und nicht an Probanden, durchgeführt wurde. Chirurgische Patienten haben jedoch häufig aufgrund des operativen Eingriffs hyperkoagulatorisch veränderte Gerinnungswerte. Dies lässt sich auf eine postoperativ erhöhte von-Willebrand-Faktor-Konzentration zurückführen, wie sie von Hawkey et al. (1983) und Neff et al. (2003) beschrieben wurde. Dies könnte auch die Ursache sein, weshalb die Messergebnisse von Gan et al. (1999), im Gegensatz zu unseren Probandenergebnissen, nur geringgradige, nicht signifikante Veränderungen der Coagulation Time aufwiesen.

Die in einer Untersuchung von Boldt et al. (2002a) an abdominalchirurgischen Patienten beschriebene, signifikante Verlängerung der CT wurde auch von uns in der vorliegenden Studie bestätigt. Die von den Autoren applizierte Menge an Hextend® entspricht mit 1970 ( $\pm 310$ )ml pro Patient innerhalb von 2 Tagen annähernd der Menge, die den von uns untersuchten Probanden innerhalb von 2 Tagen verabreicht wurde. Auch die von Felfernig et al. (2003) nachgewiesene Verlängerung der CT durch Applikation von 10ml/kg Körpergewicht 6% HES 450/0,7 in einer präoperativ angelegten Studie konnte mit unseren Ergebnissen bestätigt werden. Durch die präoperative Untersuchung von Felfernig et al. (2003) lässt sich der Einfluss einer Operation auf das Gerinnungssystem ebenso ausschließen, wie in der von uns an Probanden durchgeführten Studie. Somit lässt sich festhalten, dass die Verlängerung der Coagulation Time (CT) die physiologische Reaktion des Körpers auf die Infusion von hochmolekularer hochsubstituierter HES darstellt.

In einer weiteren mit Hextend® (6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung) an Patienten durchgeführten Studie (Martin et al., 2002) wurde eine Verlängerung der CT im Sinne einer Hypokoagulabilität mit nicht signifikant veränderten Werten beschrieben. Auch in länger zurückliegenden Studien, in denen Plasmasteril® (6% HES 450/0,7) (Vinazzero H/Bergmann H 1975) beziehungsweise hochmolekulare 6% HES, ohne Substitutionsangabe (Kuitunen et al., 1993), verwendet wurden, konnte lediglich eine geringe und nicht signifikante Verlängerung der CT nachgewiesen werden. Mit den vorliegenden Ergebnissen der Rotationsthrombelastographie konnte hingegen eine signifikante Verlängerung der Coagulation Time (CT, Kap. 3.1.1), hervorgerufen durch die Hämodilution mit 6% HES 450/0,7, festgestellt werden.

Die Ursache für die Verlängerung der gemessenen CT-Werte könnte unterschiedliche Ursachen haben. Da InTEG-Starterlösung verwendet wurde, stellt die von uns gemessene und signifikant verlängerte Coagulation Time die intrinsische Gerinnungskaskade dar. Diese kann durch Veränderungen der Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:C), der Konzentration des von-Willebrand-Faktors (vWF-Ag, vWF-CBA, vWF:R-Co), sowie durch eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion und die Calciumkonzentration beeinflusst werden.

Die Messung der Konzentration des Faktors VIII (FVIII:C Kap. 3.1.8) und der Konzentration des von-Willebrand-Faktors (vWF-Ag, Kap. 3.1.9, vWF-CBA, Kap. 3.1.10, vWF:R-Co, Kap. 3.1.11) zeigte eine Verringerung der Werte, die bereits am ersten Tag am Ende der Infusion einsetzte und sich bis einschließlich des zweiten Folgetages fortsetzte.

Mit der Verringerung der Aktivität des Faktors VIII sowie der Verringerung der Konzentration des vWF ging eine Verlängerung der Coagulation Time in der Rotationsthrombelastographie einher, was sich aus der bedeutenden Rolle des Faktors VIII als Katalysator der intrinsischen Gerinnungskaskade ergibt. Die Hämodilutionswirkung von HES allein kann hierfür nicht verantwortlich gemacht werden. Denn im Vergleich der Verringerung der Konzentration des Faktors VIII (FVIII:C) (Kap. 3.1.8, Tabelle 3-15) und der über den Hämatokrit (Kap. 3.3, Tabelle 3-25) ermittelten Hämodilution zeigte sich, dass die Faktor-VIII-Konzentration weit über die Dilutionseffekte hinaus verringert war.

Der Einfluss kolloidaler Lösungen auf die Konzentration des FVIII wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben. So konnte von Battle et al. (1985) nachgewiesen werden, dass die Infusion von 500 ml 6% Dextran 70 bei 6 gesunden, freiwilligen Probanden eine Reduzierung der Konzentration des Faktors VIII, wie auch des von-Willebrand-Faktors bei einer In-vivo-Hämodilution verursacht. Durch Probandenstudien von Stump et al. (1985) und von Conroy et al. (1996) konnte gezeigt werden, dass, ebenso wie durch Dextrane, auch die Applikation von 6% HES 450/0,7 eine signifikante Verringerung der Faktor-VIII-Konzentration nach sich zieht. Die vorliegend gemessenen Veränderungen der Werte decken sich also mit den Ergebnissen dieser vorangegangenen Studien.

Einhergehend mit der auffallenden Verringerung der Konzentration des Faktor VIII (FVIII:C, Kap.3.1.8) nahm auch gleichsinnig die Konzentration des von-Willebrand-Faktors (vWF, vWF-Ag, Kap. 3.1.9, vWF-CBA, Kap. 3.1.10, vWF:R-Co, Kap. 3.1.11) ab. Dies ist nicht überraschend, da der Faktor VIII in den vWF eingelagert ist und sich somit aus einer Verringerung des von-Willebrand-Faktors auch eine Abnahme des Faktors VIII ergibt (Treib et

al., 1996), beziehungsweise eine isolierte Verringerung des Faktors VIII (FVII) nicht denkbar erscheint (Bhopale G/Nanda R (2003)).

Für die über den Hämodilutionseffekt (Hämatokrit, Kap. 3.3) hinausgehende Konzentrationsabnahme des FVIII und des von-Willebrand-Faktors (vWF) scheint ein weiterer Mechanismus denkbar. Eine verstärkte Elimination soll auf einer Komplexbildung der HES-Moleküle mit dem vWF beruhen und so dessen renale Ausscheidung fördern (Jamnicki et al. (2000)). Solch ein Mechanismus wurde bei Patienten festgestellt, die an monoklonaler Gammopathie (Plasmozytom) leiden. Diese Patienten haben ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom, das mit einer gesteigerten Ausscheidung eines vWF-Immunglobulin-G-Paraprotein-Komplexes im Harn assoziiert ist (Treib et al., 1997).

Die plasmatische Calciumkonzentration ist eine weitere Einflussgröße im Ablauf der intrinsischen Gerinnungskaskade, die mittels der Coagulation Time gemessen wurde. Ein Einfluss der Hämodilution mittels 6% Hydroxyethylstärke 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) auf die Calciumkonzentration ließ sich in der von uns durchgeführten Studie nicht nachweisen. Es ließen sich nur vereinzelt veränderte Werte feststellen, und zu keinem Zeitpunkt der Messungen wurden Werte unter 0,5mmol/l gefunden. Erst unterhalb dieses Wertes der Calciumkonzentration tritt eine eingeschränkte Thrombinbildung ein, was von Ataulakhanov et al. (1994) rein rechnerisch gezeigt werden konnte. Von James M/Roche A (2004) wurden in einer thrombelastographischen In-vitro-Untersuchung ein Wert von 0,56mmol/l bestätigt. Somit lässt sich festhalten, dass sich die, über die verlängerte Coagulation Time, ermittelte Hypokoagulabilität nicht auf veränderte Calciumkonzentration im Plasma zurückführen liess.

Die signifikante Verlängerung der Coagulation Time (CT, Kap. 3.1.1, Tab. 3-1) in der Rotationsthrombelastographie RoTEG ab dem 2. Tag der Infusionsserie ist entsprechend den vorliegenden Ergebnissen nicht ausschließlich auf die über den Hämatokrit (Kap. 3.3) abgeschätzten Hämodilutionseffekte von 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) zurückzuführen. Vielmehr scheint die Verringerung der Konzentration der Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:C, Kap. 3.1.8), zusammen mit der Verringerung der von-Willebrand-Faktor-Konzentration (vWF-Ag, Kap. 3.1.9, vWF-CBA, Kap. 3.1.10, vWF:R-Co, Kap. 3.1.11) und der damit fehlenden Katalysatorwirkung für die intrinsische Gerinnungskaskade, die Hauptrolle gespielt zu haben. Diese signifikante Verlängerung der CT lässt sich auch noch zwei Tage nach der letzten Infusion von Hextend® nachweisen.

Der nächste wichtige Parameter in der Rotationsthrombelastographie zur Erfassung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist die Clot Formation Time (CFT). Die CFT stellt die Zeit von der Detektion eines ersten Gerinnsels (Coagulation Time (CT)) bis zu einer Amplitude von 20mm in der Aufzeichnungskurve dar und reflektiert die Dynamik der Fibrinbildung und Fibrinpolymerisation. (Asskali et al., 2002b).

Die in der vorliegenden Arbeit mit der Rotationsthrombelastographie bis zum zehnten Folgetag ausnahmslos festgestellte statistisch signifikante Verlängerung der Clot Formation Time zeigte eine Hypokoagulabilität, die bereits am ersten Tag nach Infusion begann (CFT, Kap. 3.1.2, Tab. 3-3) und bis einschließlich des zehnten Folgetages (CFT, Kap. 3.1.2, Tab. 3-4) außerhalb des Normbereichs blieb. Diese Hypokoagulabilität ging bei Vergleich mit dem Hämatokrit deutlich über die reine Hämodilutionswirkung durch die Applikation von 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) hinaus.

Die von uns gemessene Verlängerung der Clot Formation Time (CFT), hervorgerufen durch die Hämodilution mit Hydroxyethylstärke, deckt sich mit älteren Ergebnissen mehrerer In-vitro-Studien, in denen sowohl 6% HES 200/0,5, wie auch 6% HES 450/0,7 verwendet wurde (Egli et al., 1997, Mortier et al., 1997, Entholzner et al., 2000, Fries et al., 2002). Auch für die von uns verwendete 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) wurde bereits in einer In-vitro-Hämodilutionsstudie eine Verlängerung der CFT nachgewiesen (Roche et al., 2002). Es gilt jedoch auch hier, wie auch bei der Coagulation Time (CT), die mangelhafte Vergleichbarkeit von In-vitro- und In-vivo-Hämodilutionsstudien zu bedenken (Nielsen G/Baird M, 2000, Asskali et al., 2002a). Die Ergebnisse von praxisrelevanteren In-vivo-Studien an Patienten sprachen ebenfalls für eine Hypokoagulabilität in der CFT nach Infusion von sowohl hochmolekularer, hochsubstituierter HES (6% HES 450/0,7) in Natriumchloridlösung (Vinazzer H/Bermann H, 1975) wie auch für die in der vorliegenden Studie verwendeten 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) (Boldt J, 2000, Martin et al., 2002,). Eine Verlängerung der CFT konnte auch in einer tierexperimentellen Studie an Kaninchen nach extremer Hämodilution durch Ersatz von 75% des geschätzten Blutvolumens mit Hextend® nachgewiesen werden. Von Felfernig et al. (2003) wurde in einer Studie festgestellt, dass bereits die einmalige Infusion von 10ml/kg Körpergewicht Hextend® die Werte der CFT im Sinne einer Hypokoagulabilität verändert. Mit dieser applizierten Menge an HES liegen Felfernig et al. (2003) knapp unter der Gesamtmenge, die die Probanden in der vorliegenden Rotationsthrombelastographiestudie erhalten haben (12,2

ml / kg Körpergewicht / Tag). Die über 10 Tage anhaltende Wirkung der infundierten Hextend® auf die Clot Formation Time lässt sich, wie auch bei der Messung der Coagulation Time (CT, Kap. 3.1.1), auf die langsame Elimination von HES zurückführen, die durch die hohe Substitution bedingt ist (Asskali et al., 1988). Diese langsame Elimination lässt sich gut sowohl am anhaltend verringerten Hämatokritwert (Hkt, Kap. 3.3) als auch an der lang anhaltenden hohen Hydroxyethylstärke-Konzentration (HES-Konz., Kap. 3.4) im Blut der Probanden erkennen.

Ein bemerkenswerter Aspekt drängt sich beim Vergleich der gemessenen Werte der Coagulation Time (CT, Kap. 3.1.1) und der Clot Formation Time (CFT, Kap. 3.1.2) auf. Die Verringerungen der CFT sind stärker ausgeprägt als es die Veränderungen CT hätten erwarten lassen können. Dies lässt darauf schließen, dass die Verlängerung der CFT noch weitere Ursachen haben musste, außer den bereits oben erwähnten Verringerungen von Faktor VIII (F VIII:C, Kap. 3.1.8) und dem von-Willebrand-Faktor (vWF-Ag, Kap. 3.1.9, vWF-CBA, Kap. 3.1.10, vWF:R-Co, Kap. 3.1.11). Das komplexe Wechselspiel der Fibrinbildung und dessen Polymerisation, das in der Clot Formation Time (CFT, Kap. 3.1.2) abgebildet wird (Asskali et al., 2002b), ist von mehreren Faktoren abhängig. Hierbei sind als wichtigste Faktoren die Fibrinkonzentration und die Anzahl und Funktion der Thrombozyten zu nennen.

Die von uns erneut nachgewiesene Verringerung der Fibrinogenkonzentration (Kap. 3.1.7), wie sie bereits von Stump et al. (1985) nach Infusion von 6% Hydroxyethylstärke (HES) 540/0,7 beschrieben wurde, kann nicht die einzige Ursache sein. Da die Veränderung der Fibrinogenkonzentration im Rahmen der rechnerisch ermittelten Hämodilution für jeden Infusionstag von 17,42% und der über den Hämatokrit (Hkt, Kap. 3.3) ermittelten Dilution von maximal 25% liegt, muß die, über den Hämodilutionseffekt hinausgehende Verlängerung der CFT, noch weitere Ursachen haben.

Eine beschleunigte Fibrinogenumwandlung in Fibrin bei erhöhten Fibrinwerten im Blut postoperativer Patienten, wie sie von Claes et al. (1992) aufgrund einer verkürzten Thrombinzeit vermutet wird, kann ebenfalls als Ursache ausgeschlossen werden, da die Fibrinogenkonzentration (Kap. 3.1.7) im Probandenblut durch die Hämodilution nicht erhöht, sondern verringert war.

Ein weiterer Mechanismus, der die verlängerte Clot Formation Time verursacht haben könnte, ist eine alterierte Fibrinstruktur wie sie bereits von Mishler J (1984) nach Hämodilution mit einer nicht näher beschriebenen HES nachgewiesen werden konnte. Ebenso konnte von

Mardel et al. (1996) elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden, dass Kolloidlösungen auf Gelatinebasis die Fibrinnetzstruktur hypokoagulatorisch beeinflussen können.

Auch von Macintyre et al. (1985) wurde in einer Studie mit HES eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion aufgezeigt, deren Ursache ein für Dextran beschriebenes unspezifisches Coating (Umhüllen) der Thrombozyten sein soll. Dieser Coating-Effekt könnte der Grund sein, weshalb von Franz et al. (2001) nach 10%iger In-vitro-Hämodilution mit 6% HES 200/0,5 eine verringerte Bindungsfähigkeit von Fibrinogen an die Thrombozytenoberfläche nachgewiesen werden konnte.

In einer weiteren Studie gelang es Deusch et al. (2003) zu zeigen, dass sich Hydroxyethylstärkemoleküle unterschiedlicher HES-Präparate (6% HES 450/0,7, 6% HES 200/0,6, 6% HES 70/0,5) tatsächlich an die Thrombozytenmembran binden. Die Autoren vermuteten, dass hierdurch eine Blockade der Glykoproteinrezeptoren (GP) IIb/IIIa hervorgerufen wird, die einen der wichtigsten Liganden für die Fibrinbindung an die Thrombozyten darstellt.

Diesen Annahmen folgend, könnte die eingeschränkte Ligandenfunktion der Thrombozyten, und die dadurch verlangsamte Koagelbildung, die wichtigste Rolle für die hypokoagulatorisch veränderte Clot Formation Time spielen.

Letztlich scheint auch die Hämodilution mit Vermehrung des intravasalen Volumens und der daraus resultierenden Verringerung der Thrombozyten / ml Blut eine weitere denkbare Ursache der verlängerten Clot Formation Time (CFT, Kap. 3.1.2) zu sein.

Ein Zusammenspiel all dieser unterschiedlichen Mechanismen könnte verantwortlich sein, weshalb die Infusion von 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung die Gerinnelbildung (CFT, Tabelle 3-3) so erheblich über den Hämodilutionseffekt (Hkt, Tabelle 3-25) hinaus beeinträchtigte und auch wesentlich mehr als die intrinsischen Gerinnungskaskade (CT, Tabelle 3-1) beeinflusste.

Als letzter wichtiger Parameter der Rotationsthrombelastographie ist die Maximale Gerinnselfestigkeit, auch Maximum Clot Firmness (MCF), von Bedeutung. Dieser Parameter ist als der maximale Ausschlag der Messkurve definiert und stellt, wie vom Erfinder der Thrombelastographie (Hartert H, 1948) beschrieben, die Festigkeit der Fibrinpolymere und damit die mechanischen Eigenschaften eines Blutgerinnsels dar.

Während der drei Infusionstage bis einschließlich des ersten, zweiten und zehnten Folgetages waren die gemessenen Werte der Maximum Clot Formation (MCF) durchgehend signifikant verringert. Die deutlichste Herabsetzung der Gerinnselfestigkeit (MCF, Kap. 3.1.3) zeigte sich am dritten Infusionstag 60 Minuten nach Infusion von 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®). Die maximale Abnahme der MCF um 21% auf 79% des Ausgangswertes bewegt sich innerhalb der pro Tag errechneten Hämodilution von 17,42% und der über den Hämatokrit ermittelten Hämodilution von maximal 25%. Betrachtet man das  $\Delta$  der Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert bei der Messung der Maximum Clot Firmness und des Hämatokrits, ergibt sich eine gute Korrelation (Tabelle 3-33). Dieses Verhalten lässt den Schluss zu, dass sich die maximale Gerinnselfestigkeit (MCF) gleichsinnig mit der Verringerung des Hämatokrits vermindert. Dies lässt den Schluss zu, dass hochmolekulare, hochsubstituierte HES (6% 450/0,7) die Gerinnselfestigkeit nur im Rahmen der Hämodilution beeinflusst.

Veränderungen der Maximum Clot Firmness durch Hämodilution in In-vitro-Studien wurden bereits früher in mehreren Untersuchungen mit verschiedenen Lösungen von HES beschrieben. Sowohl mittelmolekulare, mittelsubstituierte HES (Egli et al., 1997, Mortier et al., 1997) als auch hochmolekulare, hochsubstituierte HES verringern die MCF bereits ab 20%-iger Hämodilution (Entholzner et al., 2000, Roche et al., 2002). Auch Polygelinlösungen sowie Natriumchloridlösung bewirken eine Abnahme der MCF wie von Ruttman et al. (1996) nachgewiesen werden konnte.

In aussagekräftigeren In-vivo-Studien an Patienten konnten nach Applikation von hochmolekularer, hochsubstituierter 6% HES (450/0,7) (Vinazzer H/Bergmann H, 1975), und nach Applikation, der auch von uns verwendeten 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) (Gan et al., 1999) bisher nur geringfügige Veränderungen der MCF festgestellt werden. Diese Ergebnisse wurden auch von Boldt et al. (2000) in einer Übersichtsarbeit festgehalten. In einer im Gegensatz dazu stehenden Studie von Martin et al. (2002) wurden

signifikante Verringerungen der MCF bei chirurgischen Patienten nachgewiesen, die intraoperativ hochmolekulare, hochsubstituierte HES 450/0,7 erhalten hatten. Hierbei soll die hochmolekulare, hochsubstituierte 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®), nach Aussage der Autoren, einen etwas geringeren Einfluss auf die Gerinnung ausüben als hochmolekulare, hochsubstituierte 6% HES in Natriumchloridlösung. Auch von Felfernig et al. (2003) konnten in einer Studie signifikante Verringerungen der MCF durch hochmolekulare, hochsubstituierte HES an Patienten gezeigt werden, denen präoperativ 10ml/kg Körpergewicht Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 appliziert worden war. Diese Studie konnte durch die präoperative Applikation von HES somit, ebenso wie die vorliegende Studie, die physiologische Reaktion des Körpers auf die Applikation von hochmolekularer, hochsubstituierter HES aufzeigen. Den in unserer Studie untersuchten Probanden wurde in Relation zur Dilution der Patienten von Felfernig et al. (2003), mit 12,19 ml/kg Körpergewicht nur unwesentlich mehr hochmolekulare, hochsubstituierte HES infundiert.

Wenn die Gerinnselfestigkeit herabgesetzt ist, ist die wichtigste Eigenschaft eines Blutgerinnsels beeinträchtigt (Hartert H, 1948). Somit besteht eine erhöhte Gefahr von potentiellen Blutungen im Anschluß an eine Applikation von hochmolekularer, hochsubstituierter 6 % HES (450/0,7).

Die Festigkeit des Fibrinpolymers wird beeinflusst durch die Fibrinogenkonzentration, die Anzahl der Thrombozyten und deren Funktionstüchtigkeit, sowie durch die Funktion des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII).

Von diesen Faktoren, die die Gerinnselfestigkeit beeinflussen, zeigte sich die Fibrinogenkonzentration nur entsprechend der Hämodilution verringert. Dies ergibt sich aus einem Vergleich der Verringerung des Hämatokrits (Hkt, Kap. 3.3) und der Fibrinogenkonzentration (Fibrinogen, Kap. 3.1.7) und aus dem Korrelationskoeffizienten der beiden Parameter (Kap. 3.5, Tabelle 3-35).

Eine Verringerung der Thrombozytenzahl als mögliche Ursache der Hypokoagulabilität in der MCF ist in der von uns durchgeführten Studie zu vernachlässigen, da den Probanden während der drei Infusionstage weniger als ein halber Liter Blut zur Bestimmung der verschiedenen Laborparameter abgenommen wurde. Jedoch könnte auch hier die Verringerung der Thrombozytenzahl / ml Blut durch die Hämodilution durch die HES-Applikation, die sich am Hämatokrit (Hkt, Kap. 3.3) abschätzen lässt, eine Rolle gespielt haben.

Eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion wurde bereits als Ursache der verringerten Maximum Clot Firmness (MCF) in der Rotationsthrombelastographie diskutiert. HES soll einen negativen Einfluss auf die Oberflächenstruktur der Thrombozyten (Gamsjäger et al., 2002), insbesondere auf die Fibrinogenrezeptoren, ausüben. Dies könnte eine veränderte Fibrinnetzstruktur nach sich ziehen, wie sie nach der Infusion von Polygelineinlösung beschrieben wurde (Mardel et al., 1996). Als weitere Ursachen wurde ein unspezifisches Umschließen der Thrombozyten durch die HES-Moleküle (Coating) beschrieben (Macintyre et al., 1985), was auch als Ursache einer Hypokoagulabilität nach der Applikation von Dextranen diskutiert wird. Eine Anlagerung von HES an die Oberfläche der Thrombozyten konnte in einer neueren Veröffentlichung von Deusch et al. (2003) gesichert werden. Ein beeinträchtigter Glykoproteinrezeptor GP IIb/IIIa (Stöger Müller et al., 2000), der unter anderem Fibrinogen als Bindungspartner dient (Heinrich et al. 1985), bzw. eine verringerte Expression des aktiven Zustandes des GP IIb/IIIa-Rezeptors durch ein Coating durch HES (Franz et al., 2001), wurden als weitere Ursachen diskutiert.

Letztlich ist auch die Verringerung der Faktor VIII-Konzentration (FVIII:C, Kap. 3.1.8) eine mögliche Ursache für die herabgesetzte maximale Gerinnselfestigkeit, da dieser Gerinnungsfaktor mehrere Schritte der Gerinnung katalysiert. Als Folgen der Verminderung von Faktor VIII sind die Fibrinogenumwandlung in Fibrin, die thrombozytenaggregationsfördernde Wirkung und die Thrombozytenanheftung an verletztes Endothel zu nennen. Bemerkenswert ist, dass die Verringerung des Faktor VIII (FVIII:C, Kap. 3.1.8) weit über die Hämodilutionseffekte hinausgeht, die sich über den Hämatokrit (Hkt, Kap. 3.3) abschätzen liessen. Somit scheint es, als habe die über die Hämodilution hinausgehende Verringerung des Faktors VIII jedoch nur wenig Einfluss auf die Ergebnisse der Maximum Clot Formation (MCF) in der Rotationsthrombelastographie.

## 4.2.2 Plasmatische Gerinnungstests

In der Messung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) wird die Funktion der Faktoren VIII, X, II (Prothrombin) und I (Fibrinogen) erfasst. Sie wird durch partielle Thromboplastine, oberflächenaktive Substanzen und Calciumchlorid gestartet. Die aPTT erfasst die Abläufe der intrinsischen Gerinnungskaskade, wobei es sich bei der Messung der aPTT um eine Endpunktmessung handelt, die, im Gegensatz zur Coagulation Time (CT) der Rotationsthrombelastographie (RoTEG), nur die plasmatischen Gerinnungsvorgänge reflektiert.

Nach der Applikation der hochmolekularen, hochsubstituierten Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 ließ sich eine deutliche Steigerung bzw. Verlängerung der aPTT nachweisen, die sich am ausgeprägtesten am dritten Tag der Infusionsserie zeigt (aPTT, Kap. 3.1.4, Tab. 3-7) und auch noch am zweiten Folgetag statistisch signifikant verlängert war. Obwohl sowohl die CT als auch die aPTT als Messmethoden des Ablaufes der intrinsischen Gerinnungskaskade dienen, ergab sich statistisch keine gute Korrelation zwischen den beiden Messreihen, aPTT und CT. Es scheint möglich, dass sich die aPTT durch den hämodilutionsbedingten Abfall der Fibrinogenkonzentration (Fibrinogen, Kap. 3.1.7, Tab. 3-13) bereits am ersten Tag verlängert zeigt. Die CT hingegen weist am ersten Tag auf eine, wenn auch nicht statistisch signifikante, Hyperkoagulabilität hin.

In der bisher veröffentlichten Literatur wurden unterschiedliche Aussagen bezüglich des Einflusses einer HES-Applikation auf die Messparameter der aPTT gemacht. Insbesondere in In-vivo-Hämodilutionsstudien, die an Patienten durchgeführt wurden, konnten entweder keine oder nur eine geringgradige, unsignifikante Veränderung der aPTT nach Infusion von 6% HES 450/0,7 nachgewiesen werden (Claes et al., 1992, Conroy et al., 1996, Gan et al., 1999, Boldt J, 2000). Diese mit Patienten durchgeführte Studien sind aber nicht mit Studien an Probanden vergleichbar, da sich postoperativ häufig erhöhte Faktor VIII- und von-Willebrand-Faktor-Konzentrationen messen lassen (Neff et al., 2003) und somit nicht mehr die physiologische Reaktion des menschlichen Körpers auf eine HES-Applikation dargestellt wird.

In In-vivo-Hämodilutionsstudien, die an Probanden durchgeführt worden waren, wurden überwiegend ähnliche Ergebnisse der aPTT beschrieben, wie sie nun erneut in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnten. So wurde von Stump et al. (1985) eine signifikante Verlängerung der aPTT bei isovolämer Hämodilution nachgewiesen, nachdem

die Autoren den Probanden 450ml Blut entzogen und anschließend einen Liter HES 450/0,7 infundiert hatten. In einer anderen Probandenstudie konnte auch ohne vorherigen Blutentzug eine signifikant verlängerte aPTT nach einmaliger Infusion von 10ml/kg Körpergewicht Hextend® nachgewiesen werden (Wilkes et al., 2002). Dabei lag die von den Autoren verwendete Dosierung noch leicht unter der in der vorliegenden Studie verwendeten Dosierung von 12,19 ml/kg Körpergewicht. Wilkes et al. (2002) kamen jedoch ebenfalls zu dem Schluss, dass diese Dosierung ausreicht, um an gesunden Probanden die intrinsische Gerinnungskaskade verlangsamt ablaufen zu lassen. Desgleichen konnte von den Autoren ebenfalls eine Verringerung der Konzentration von F VIII und des von-Willebrand-Faktors nachgewiesen werden. Von Wilkes et al. (2002) wollten daraus jedoch nicht den Schluss ziehen, dass die Applikation von HES in klinisch relevanter Dosierung hämostatische Defekte verursacht.

Die in der von uns durchgeführte Untersuchung nachgewiesenen Verringerungen des F VIII und des von-Willebrand-Faktors lassen allerdings doch vermuten, dass die Veränderungen dieser beiden Werte die Ursache für die festgestellte Verlängerung der aPTT sind. Da insbesondere der Faktor VIII ein Katalysator der intrinsischen Gerinnungskaskade ist, könnte seine Konzentrationsverringerung für die in der aPTT nachgewiesene Hypokoagulabilität verantwortlich sein. Diese Einflüsse ließen sich bereits bei einer Dosierung von 12,19ml/kg Körpergewicht HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung nachweisen, wobei diese Dosierung noch deutlich unterhalb der vom Hersteller empfohlenen Höchstdosis von 20ml/kg Körpergewicht lag.

Die Verlängerung der aPTT ist bereits nach der ersten Infusion von 1000ml 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) statistisch signifikant (aPTT, Kap. 3.1.4, Tab. 3-7); sie ist auch am zweiten Folgetag nach der letzten Infusion noch statistisch signifikant verlängert. (aPTT, Kap. 3.1.4, Tab. 3-8). Dies steht damit im Gegensatz zur Coagulation Time der Rotationsthrombelastographie (CT, Kap. 3.1.1, Tab. 3.1), bei der erst ab dem zweiten Tag signifikant hypokoagulatorische Werte nachweisbar waren.

Die wesentliche Ursache für die veränderte aPTT scheint die Konzentrationsverringerung von Faktor VIII (FVIII, Kap. 3.1.9, Tab. 3.17), des wichtigsten Katalysators der intrinsischen Gerinnungskaskade, und des von-Willebrand-Faktors, seines Hüll- und Schutzproteins, zu sein.

Die International Normalized Ratio (INR) der Thromboplastinzeit (Quick, synonym: Prothrombinzeit) dient zur Erfassung der Gerinnungsabläufe in der extrinsischen Gerinnungskaskade. Sie wird unter anderem durch die Faktoren X, II (Prothrombin) und I (Fibrinogen) sowie durch die Plasmacalciumkonzentration beeinflusst. Die Thromboplastinzeit stellt die physiologische Reaktion des Körpers nach einer Gefäßverletzung und der Anheftung von Thrombozyten an subendotheliale Strukturen dar. Bei Beurteilung der Werte der INR der Thromboplastinzeit (Quick) gilt es zu bedenken, dass sich eine Erhöhung der INR aus der Verringerung der Thromboplastinzeit ergibt (Formel 2-1) und somit eine Hypokoagulabilität anzeigt.

Die INR zeigt an jedem Tag der Infusionsserie unmittelbar nach Infusion eine Hypokoagulabilität, die sich jeweils bis zum Beginn des nächsten Infusionstages fast wieder normalisiert (Kap. 3.1.5, Tab. 3-9). Die in der vorliegenden Studie nachgewiesene Verlängerung der INR bewegt sich im Rahmen der Hämodilution.

In der bisher veröffentlichten Literatur konnte kein signifikanter Einfluss auf die INR durch Applikation mittelmolekularer, mittelsubstituierter 6% Hydroxyethylstärke (HES 200/0,5) (Gallandat Huet et al., 2000, Langeron et al., 2001) nachgewiesen werden. Für hochmolekulare, hochsubstituierte 6% HES (450/0,7) konnte überwiegend nur ein nicht signifikanter Trend zu einer Verlängerung der INR nach In-vivo-Hämodilution an Patienten festgestellt werden (Vinazzar H/Bergmann H, 1975, Macintyre et al., 1985, Kuitunen et al., 1993).

Nur in einer Studie von Claes et al. (1992) konnte bisher an chirurgischen Patienten eine signifikant hypokoagulatorische veränderte INR der Thromboplastinzeit nach Infusion von 1000 ml 6% Hydroxyethylstärke 450/0,7 in Natriumchloridlösung belegt werden. Die von uns verwendete 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) soll gemäß einer bei chirurgischen Patienten durchgeführten In-vivo-Hämodilutionsstudie von Gan et al. (1999), auch nach Infusion von 20ml/kg Körpergewicht, keine Verlängerung der INR im Sinne einer Hypokoagulabilität verursacht haben. Es gilt jedoch bei Studien mit chirurgischen Patienten zu bedenken, dass bei Operationen fast immer ein Blutverlust auftritt, in dessen Folge sich die Thrombozytenzahl, wie auch die Konzentration an Gerinnungsfaktoren, verringert. Diese möglichen Einflüsse entfielen in der vorliegenden Arbeit, da mit gerinnungsphysiologisch gesunden Probanden gearbeitet wurde.

Allerdings konnte von Wilkes et al. (2002) bei 21 gesunden Probanden ebenfalls keine Veränderung der INR nachgewiesen werden, nachdem den Probanden 10ml pro kg Körpergewicht Hextend® infundiert worden war. Dies steht im Gegensatz zu den hier

nachgewiesenen, hämodilutionsbedingten Veränderungen der INR nach Infusion von 12,19ml Hextend®/kg Körpergewicht.

Die jeweils zu Infusionsende belegte Hypokoagulabilität in der INR (Kap. 3.1.5, Tab. 3-9), die sich im Rahmen der Hämodilution bewegt, ist möglicherweise durch die Verringerung der Fibrinkonzentration (Kap. 3.1.7) hervorgerufen, die jedoch ebenfalls nur im Rahmen der Hämodilution verändert ist, die sich am Hämatokrit (Hkt, Kap. 3.3) abschätzen läßt. Die plasmatische Konzentration von Calcium (Kap. 3.2, Tab. 3.23)) kann nicht die Ursache der verlängerten Gerinnungsabläufe der INR der Thromboplastinzeit sein, da sie sich über die ganze Zeit der Infusionen nur unwesentlich und statistisch nicht signifikant verändert. Die über dem Hämodilutionseffekt liegenden, nachgewiesenen Verringerungen der Konzentration des Faktor VIII (FVIII:C, Kap.3.1.8) und des von-Willebrand-Faktors (vWF-Ag, Kap. 3.1.9, vWF-CBA, Kap. 3.1.10, vWF:R-Co, Kap. 3.1.11) wirken sich auch nicht ursächlich auf die Veränderungen der INR der Thromboplastinzeit aus, da sie überwiegend den Ablauf der intrinsischen Gerinnungskaskade beeinflussen.

Die Thrombinzeit (TZ) wird gemessen, um die Geschwindigkeit der Fibrinbildung ermitteln zu können. Durch die Zugabe des Enzyms Thrombin (Faktor II) zum Plasma bildet sich aus Fibrinogen Fibrin. Hierdurch entfallen die Schritte der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade und die Aktivierung von Prothrombin (Faktor X) zu Thrombin (Faktor Xa) (Kap. 1.7, Abb. 1-2). Die Messung der Thrombinzeit ist somit teilweise vergleichbar mit der Messung der Clot Formation Time (CFT) in der Rotationsthrombelastographie (RoTEG), die ebenfalls die Geschwindigkeit der Fibrinbildung misst.

Es ist sehr auffällig, dass die Thrombinzeit in der vorliegenden Arbeit als einziger Messparameter vom ersten Infusionstag bis zum zehnten Folgetag eine deutliche Verkürzung im Sinne einer Hyperkoagulabilität aufwies (Kap. 3.1.6). Damit steht die Messung der TZ im Gegensatz zu den Ergebnissen der CFT in der RoTEG (Kap. 3.1.2), die eindeutig eine Hypokoagulabilität nachweisen konnte. Die Werte der Thrombinzeit ändern sich in etwa gleichsinnig mit der Hämodilution, die sich über den Hämatokrit (Kap. 3.3) abschätzen ließ. Verglichen mit den anderen Ergebnissen der rotationsthrombelastographischen und plasmatischen Gerinnungsmessung wäre auch bei der TZ eher eine der Hämodilution entsprechende Verlängerung der Messzeit zu erwarten gewesen.

Diese hier nachgewiesene scheinbare Hyperkoagulabilität ist in der Literatur allerdings bereits mehrfach beschrieben worden. So konnten verschiedene Autoren bei In-vivo-Hämodilutionsstudien mit Patienten ebenfalls eine Verkürzung der TZ durch die Infusion von

hochmolekularer, hochsubstituierter HES feststellen (Vinazzer H/Bergmann H, 1975, Popovic et al., 1977, Strauss et al. 1985, Macintyre et al., 2001, Claes et al., 1992). In diesen Studien lag die infundierte HES-Menge deutlich unter der in der vorliegenden Studie verwendeten Menge von 3 Liter Hextend® über drei Infusionstage. Nicht nur in Patientenstudien wurde eine beschleunigte Fibrinpolymerbildung belegt. So konnte von Wilkes et al. (2002) in einer Probandenstudie ebenfalls eine signifikant verkürzte Thrombinzeit nach Infusion von 10ml pro kg Körpergewicht Hextend® nachgewiesen werden. Damit decken sich die hier gemessenen Ergebnisse mit den Ergebnissen von älteren und neueren Studien.

Die Mechanismen, die diese beschleunigte Fibrinpolymerbildung durch HES verursachen, sind nicht eindeutig geklärt. Von Claes et al. (1992) wurde eine gesteigerte Fibrinumwandlung vermutet, wie sie früher schon von Matsuda T/Murakami M (1972) beschrieben wurde. Auch von Macintyre et al. (2001) wurde angenommen, dass die Makromoleküle der Hydroxyethylstärke in der Lage sind, die Fibrinogenumwandlung in Fibrin zu steigern, wie dies auch schon für Dextrane beschrieben worden ist (Muzaffer et al., 1972). Von Vinazzer H/Bermann H (1975) wurde diese gesteigerte Fibrinogenumwandlung als echter HES-Effekt bezeichnet.

Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin wird verringert durch die Applikation gerinnungshemmender Substanzen, wie etwa Heparin, oder durch eine Abnahme der Fibrinogenkonzentration unter 60mg/dl im Plasma. Die der Hämodilution entsprechende Verringerung der Fibrinogenkonzentration (Kap. 3.1.7) hat offensichtlich keinen Einfluss auf die Thrombinzeit. Sie bleibt auch während der gesamten Messphase über dem kritischen Wert von 60mg/dl (Bartels M/Poliwoda H, 1998) und kann somit die Fibrinpolymerisation zumindest nicht negativ beeinflussen. Von den Probanden wurde während der Studienphase außer der Hextend® keine weitere Medikation eingenommen, so dass sich aus den vorliegenden Daten durchaus vermuten liesse, dass HES einen fördernden Einfluss auf die Fibrinumwandlung besitzt. Es gilt allerdings zu bedenken, dass die Messung der Thrombinzeit eine Endzeitpunktmessung ist, in der abzentrifugiertes Plasma verwendet wird, weshalb der Einfluss der Thrombozyten auf die Gerinnungskaskade entfällt. In der Messung der Clot Formation Time in der Rotationsthrombelastographie ist dieser thrombozytäre Einfluss auf die Messergebnisse noch vorhanden. Somit lässt sich vermuten, dass die beschleunigt gemessene Thrombinzeit ein Artefakt dieser plasmatischen Gerinnungsmessung ist, der eventuell durch die HES-Applikation entstanden sein könnte.

### 4.2.3 Calcium

Die Ergebnisse der Messung der Calciumkonzentration zeigten während der gesamten Messphase nur unregelmäßig und nur vereinzelt statistisch signifikant veränderte Werte gegenüber dem Ausgangswert vor Infusionsbeginn am ersten Tag (Kap. 3.2). Insbesondere der teilweise leichte Anstieg der Calciumkonzentration ist durch die Hämodilution nicht zu erklären, da die Dilution eher eine Verringerung des plasmatischen Calciums hätte erwarten lassen.

Es liess sich keine eindeutige Beziehung zwischen der Infusion von Hextend® und der Veränderung der Calciumkonzentration herstellen.

Eine ausreichende plasmatische Calciumkonzentration ist für einen physiologischen Gerinnungsablauf sehr wichtig, da Calcium sowohl in der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade als auch bei Quervernetzung der Fibrinpolymere als Kofaktor fungiert. Eine Calciumkonzentration von weniger als 0,5 mmol/l beeinträchtigt die Gerinnungskinetik erheblich, wie von Ataulakhanov et al. (1994) nachgewiesen werden konnte.

Dies ist auch der Grund, weshalb in In-vitro-Studien den Blutproben Calcium zugesetzt wird, um ein physiologisches Gleichgewicht zu erreichen (Jamnicki et al., 1998). Ob HES einen Einfluss auf die Gerinnung über eine Veränderung der Calciumkonzentration bzw. Calciumbindungen ausüben könnte, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. So wurde von Blaicher et al. (1998) in einer In-vitro-Studie ein negativer Effekt von HES auf die calciumgebundene Antwort der Thrombozyten vermutet. Diese Vermutung wurde allerdings von Gamsjäger et al. (2002) bestritten, die in einer weiteren In-vitro-Studie keinen Einfluss von HES auf die plasmatische Calciumkonzentration nachweisen konnten.

Die vorliegenden Daten legen den Schluss nahe, dass die Applikation von bis zu 3000ml hochmolekularer, hochsubstituierter 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung (Hextend®) über 3 Tage keinen In-vivo-Effekt auf die plasmatische Calciumkonzentration ausübt. Somit lassen sich die gefundenen Veränderungen der einzelnen Gerinnungswerte nicht auf einen Calciummangel zurückführen. Ein Einfluss von Hextend® auf die calciumgebundenen Gerinnungsvorgänge scheint somit vernachlässigbar zu sein.

### 4.3 Ausblick

Die Ergebnisse der in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Daten der Rotationsthrombelastographie, der Standardgerinnungstests und der spezifischen Gerinnungsfaktoren zeigen eine deutliche Hypokoagulabilität, die durch die Applikation von hochmolekularer, hochsubstituierter 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 (Hextend®) kausal hervorgerufen wird. Doch werfen insbesondere die Ergebnisse der Rotationsthrombelastographie einige neue Fragen auf.

- Welcher Pathomechanismus verursacht die Hypokoagulabilität in der Rotationsthrombelastographie und den Standardgerinnungstests nach HES-Applikation?
- Welche Ursache ist für die gering ausgeprägte Hyperkoagulabilität des ersten Infusionstages in der Coagulation Time verantwortlich, und warum schlägt diese ab dem zweiten Tag in eine Hypokoagulabilität um?
- Ist die beobachtete Beeinflussung der Gerinnung klinisch eher als nützliches Phänomen oder eher als gefürchtete Komplikation zu werten?
- Sollte die von den Herstellern angegebene Dosierungsrichtlinie, insbesondere bei Mehrfachapplikation, zugunsten der Patientensicherheit herabgesetzt werden?
- Welcher Mechanismus verursacht die Hyperkoagulabilität in der Thrombinzeit, die damit in deutlichem Gegensatz zur Clot Formation Time in der Rotationsthrombelastographie steht?

## 5 Zusammenfassung

Hydroxyethylstärke (HES) ist das in Deutschland vorrangig eingesetzte Präparat für die Indikationen Volumenersatz und Hämodilution. Mögliche Störungen der Gerinnung werden häufig als eine nicht ungefährliche Nebenwirkung beim Einsatz von HES angesehen. Allerdings ist offen, ob alle HES-Präparate mit unterschiedlicher physikalisch-chemischer Struktur diese Nebenwirkung in gleicher Form hervorrufen. Da bislang systematische Untersuchungen zur Beeinflussung der Blutgerinnung durch HES weitgehend fehlen, sollten entsprechende Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen vorgenommen werden. Als Prüfpräparat wurde hochsubstituierte, hochmolekulare 6% HES 450/0,7 ausgewählt, da ein solches am stärksten chemisch verändertes Präparat des natürlichen Amylopektins am ehesten für die Auslösung von Nebenwirkungen in Frage kommen könnte.

Die Untersuchungen wurden an 10 gesunden, freiwilligen, männlichen Probanden vorgenommen. Dabei wurde den Probanden an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils ein Liter einer 6%igen HES Lösung HES 450/0,7, (Hextend®) innerhalb von 240 Minuten intravenös infundiert. Durch regelmäßige Blutentnahmen wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen die HES-Konzentration und die Gerinnungsparameter kontrolliert. Dabei sollte insbesondere die Rotationsthrombelastographie eingesetzt werden, da dieser relativ neu entwickelten Methode besondere Aussagekraft zugemessen wird.

Wie bereits in früheren Studien aufgezeigt, konnte erneut bestätigt werden, dass hochsubstituierte 6% HES 450/0,7 nur verlangsamt aus dem Kreislaufsystem eliminiert wird und dementsprechend auch Wochen nach der Applikation als persistierende Fraktion noch deutlich nachweisbar ist. Die HES-Konzentration erreichte ein Maximum von 18,8 mg/dl am dritten Infusionstag und war am zehnten Folgetag noch mit 6,6mg/dl nachzuweisen. Die erhebliche Beeinflussung der Blutgerinnung durch die verwendete hochsubstituierte 6% HES 450/0,7 konnte über die verschiedenen Gerinnungsparameter sichergestellt werden. Sowohl alle gemessenen Gerinnungsparameter, als auch die Konzentrationen wichtiger Gerinnungsfaktoren, erreichten am dritten Infusionstag ihre maximale hypokoagulatorische Abweichung vom Ausgangswert vor der Infusionsserie. Die Coagulation Time (CT) + 21%, die Clot Formation Time (CFT) + 132%, die Maximum Clot Firmness (MCF) – 21%, die aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (Time) (aPTT) + 45%, die International Normalized Ration (INR) der Thromboplastinzeit (Quick-Test) + 14%. Die Konzentration von Fibrinogen nahm um 22% ab, die Faktor VIII-Aktivität (FVIII:C) um minus 74%, weshalb auch die Konzentration des von-Willebrand-Faktors (vWF-Ag) abnehmen musste, und zwar um bis zu 80%. Der einzige Gerinnungsparameter, der sich im Sinne einer Hyperkoagulabilität

veränderte, war die Thrombinzeit (TZ), die sich im Gegensatz zu den anderen Messungen der Gerinnungsabläufe um bis zu 23% beschleunigt zeigt. Auf die Calciumkonzentration hatte die Applikation von insgesamt drei Litern 6% HES 450/0,7 über die gesamte Messperiode keinen erkennbaren Einfluss.

Am 2. Folgetag war die CT um +14% und die CFT am 10. Folgetag um + 155%, die MCF am 10. Folgetag um - 18%, die aPTT am 6. Folgetag um + 9% im Sinne einer Hypokoagulabilität statistisch signifikant verändert. Die Erhöhung der INR-Werte war hingegen ab dem ersten Folgetag nicht mehr statistisch signifikant. Die Fibrinogenkonzentration war am 10. Folgetag noch um 15% ähnlich verringert wie FVIII:C mit minus 22%. Die Konzentration von vWF-Ag war am 2. Folgetag um 77% erniedrigt.

Auch an den Folgetagen blieb die TZ der einzige hyperkoagulatorisch veränderte Wert mit - 9% am 10. Folgetag.

Der Hämatokritwert erniedrigte sich infolge der Hämodilution um maximal 25% am dritten Infusionstag und blieb am zehnten Folgetag noch um 15% verringert. Die Werte von CT, CFT, MCF, aPTT, TZ und Fibrinogen veränderten sich entsprechend der durch die HES-Applikation bedingten Hämodilution, die sich gut am Hämatokritwert abschätzen lässt.

Als besonders wichtig erscheint in diesem Zusammenhang jedoch das Ergebnis, dass auch noch 10 Tage nach HES-Applikation die Störung der Gerinnung (CT, CFT, MCF, aPTT) nachgewiesen werden kann.

Die bei den Untersuchungen verwendete Dosierung (3x60g in drei Tagen) liegt deutlich unter den Empfehlungen zur Maximaldosierung von hochsubstituierter 6% HES 450/0,7. Es ist dementsprechend davon auszugehen, dass die signifikanten Gerinnungsstörungen bei Ausschöpfung der Empfehlungen erheblich stärker ausgeprägt wären und zu einer erheblichen Gefährdung der Patienten führen könnten. Die Gerinnungsstörung bei hochdosierter Applikation von hochsubstituierter 6% HES 450/07 in einer Dosierung innerhalb der therapeutischen Grenzen ist dementsprechend als mögliche Komplikation und unter Umständen als erhebliche Gefährdung des Patienten zu beachten. Die derzeit gültigen Dosierungsrichtlinien für hochsubstituierte 6% HES 450/0,7, aber auch HES 200/0,6, wären unter Berücksichtigung der vorhersehbaren Störung der Gerinnung insbesondere für Mehrfachinfusionen zu überdenken. Diese Überlegungen zur Dosisbegrenzung gelten nicht für mittelsubstituierte HES 0,4 und 0,5.

## 6 Summary

Hydroxy ethyl starch (HES) is the preparation most used for indication of volume replacement and hemodilution in Germany. Possible disorder of the coagulation system often is regarded as potential side effect of HES. Though outstanding remains the question if all HES-preparations with different physical and chemical structure do cause side effects in the same extend. Due to a lack of systematic analysis about the influence of HES on coagulation cascade such analysis ought to be carried out on volunteers. Testing preparation was highly substituted high molecular 6% HES 450/0,7 as such chemical modified preparation of natural amylopectin would most probably trigger adverse affects on the coagulation system.

Investigation was carried out on 10 healthy male volunteers. Three days consecutively every volunteer was infused one litre of 6% HES-preparation 450/0,7 (Hextend®) in lactated electrolyte injection within 240 minutes. At regular intervals concentration of HES and coagulation parameters were controlled during a period of 30 days. Rotationthrombelastography (RoTEG) was used for measuring whole blood clotting. This newly developed method is supposed to be exceedingly significant.

As shown in previous studies, once more decelerated clearance of highly substituted 6% HES 450/0,7 could be confirmed and accordingly could be traced for weeks as persistent fraction. HES-concentration rose up to a maximum of 18,8mg/dl on the third day of infusion and was still to trace with 6,6mg/dl on the tenth day following the last infusion.

Serious influence of highly substituted 6% HES 450/0,7 on coagulation system could be verified by different coagulation tests. All measured parameters of the coagulation cascade as well as concentrations of important clotting factors reached their maximum aberrance in terms of a hypocoagulatoric situation at the third day of infusion. Coagulation Time (CT) + 21%, Clot Formation Time (CFT) + 132%, Maximum Clot Firmness (MCF) – 21%, activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) + 45%, International Normalized Ration (INR) of Thromboplastin Time (Quick-Test) + 14%. Concentration of Fibrinogen was reduced of minus 22%, Factor VIII activity (FVIII:C) was decreased of minus 74% and accordingly concentration of von-Willebrand-Factor (vWF-Ag) was lowered similarly of minus 80%. Solely Thrombin Time (TT syn. TZ) pointed to an acceleration of + 23% in coagulation cascade and therefore stands in contrast to all other coagulation parameters. Application of three litres of 6% HES 450/0,7 had no noticeable influence on calcium concentration.

During the days following infusion of HES (df) the coagulation parameters given below were still significantly altered in terms of a hypocoagulability: CT 2<sup>nd</sup> df + 14%, CFT 10<sup>th</sup> df + 155%, MCF 10<sup>th</sup> df -18%, aPTT 6<sup>th</sup> df + 9%. In contrast raise of INR-values was not

significant from 1<sup>st</sup> day following the last application of HES. Concentration of fibrinogen, -15% on the 10<sup>th</sup> df, was similarly altered as FVIII:C with -22%. Concentration of vWF-Ag was reduced of -77% on the 2<sup>nd</sup> df. Thrombin Time (TT), sole exception, pointed to hypercoagulability during all days following with -9% on 10<sup>th</sup> df.

Hematocrit was abased of maximum -25% on the third day of infusion due to hemodilution and kept reduced -15% on the 10<sup>th</sup> df. Parameters of CT, CFT, MCF, aPTT, TZ and fibrinogen changed accordingly to hematocrit due to hemodilution.

Particularly important, in accordance to the presented data, is the long lasting impairment of coagulation caused by application of highly substituted 6% HES 450/0,7 that still can be traced 10<sup>th</sup> df after the last infusion (CT, CFT, MCF, aPTT).

The dosage applied in this clinical trial (3x60g in three days) ranges still below the recommended maximum dosage of highly substituted HES. Therefore it seems possible that by taping the full potential of dosage the significant dysfunction of coagulation might be even more pronounced. Impairment of coagulation system by high dosage application of highly substituted 6% HES 450/0,7 within therapeutic recommended dosage has to be regarded as potential complication and under certain circumstances as serious endangering of the patient. Current guidelines for dosage of highly substituted 6% HES 450/0,7 but likewise for 6% HES 200/0,6 for repeated application should be reconceived considering the predictable long lasting impairment in the coagulation system. These considerations concerning dosage limit do not apply for medium substituted HES 0,4 and 0,5.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Alexander MR, Alexander B, Mustion A, Spector R, Wright CB (1982): Therapeutic use of albumin. JAMA: 247, 831-833
2. Allhoff T, Lenhart F (1993): Schwere dextraninduzierte anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion (DIAR) trotz Haptenprophylaxe. Infusionsther Transfusionsmed: 20, 301-306
3. Asskali F (1988): Einfluß von Substitution und Molekulargewicht auf die Pharmakokinetik von Hydroxyethylstärke – Untersuchung bei Versuchspersonen. Beitr Anaesth Intensivmed: 26, 43-53
4. Asskali F, Lehmann G, Förster H (2002a): Thrombelastographische Gerinnungsanalyse nach in vitro und nach in-vivo-Hämodilution mit Hydroxyethylstärke (HES). Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther: 37, 1-9
5. Asskali F, Lehmann G, Förster H (2002b): Wirkungen kolloidaler Volumenersatzmittel auf die Gerinnung. Unter besonderer Berücksichtigung der Hydroxyethylstärke. Krankenhauspharmazie: 23, 100-109
6. Ataulakhanov F, Pohilko A, Sinauridze E, Volkova R (1994): Calcium threshold in human plasma clotting kinetics. Thromb Res: 75, 383-394
7. Bartels M, Poliwoda H (1998): Gerinnungsanalysen, 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
8. Battle J, del Rio F, Fernández M, Martín R, Borrasca L (1985): Effect of Dextran on Factor VIII/von Willebrand Factor Structure and Function. Thromb Haemost: 54, 697-699
9. Bedienungshandbuch des Stat Profile M 1 der Firma Nova Biomedical
10. Bergmann H, Necek S (1980): Klinische Beobachtungen und Verhalten des Blutvolumens nach intravenöser Verabreichung von Hydroxyethylstärke 450/0,7. Wien Med Wochenschr: 11, 367-369
11. Bhopale G, Nanda R (2003): Blood coagulation factor VIII: An overview. J. Biosci: 28, 783- 789
12. Bischoff A (1992): Hämodilution bei Durchblutungsstörungen – eine moderne Therapie mit Tradition. Internist / Beilage 3, 4-5
13. Blaicher A, Reiter W, Blaicher W, Kettner S, Felfernig M, Grabner C, Zimpfer M (1998): The Effect of Hydroxyethyl Starch on Platelet Aggregation In Vitro. Anesth Analg: 86, 1318-21

14. Boldt J, v. Bormann B, Kling D, Börner U, Mulch J, Hempelmann G (1986):  
Volumenersatz mit einem neuen Hydroxyethylstärke-Präparat (3% HES 200/0,5) in der Herzchirurgie. *Infusionstherapie*: 13, 145-151
15. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Andres P, Dapper F, Hempelmann G (1993):  
Influence of Different Intravascular Volume Therapies on Platelet Function in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg*: 76, 1185-1190
16. Boldt J (2000): Volume replacement in the surgical patient - does the type of solution make a difference? *Br J Anaesth*: 84, 783-793
17. Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhaass (2002a): Effects of a new modified balanced hydroxyethyl preparation (Hextend®) on measures of coagulation. *Br J Anaesth*: 89, 722-728
18. Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhase F (2002b): Are Lactated Ringer's Solution and Normal Saline Solution Equal with Regard to Coagulation? *Anesth Analg*: 94, 378-384
19. Boldt J (2003): New Light on Intravascular Volume Replacement Regimens: What Did We Learn from the Past Three Years? *Anesth Analg*: 97, 1595-1604
20. v. Bormann B, Friedrich M (1993a): Hämodilution. In: Ahnefeld FW, Bergmann H, Kilian J, Kubanek B, Weissauer W (Hrsg): *Fremdblutsparende Methoden*. Springer-Verlag, Berlin, 161-171
21. v. Bormann B, Auslich S, Klein R (1993b): , Plasmaproteine und künstliche Kolloide. *Volumentherapie in der operativen Medizin*. *Krankenhaus Arzt*: 66, 44-51
22. Calatzis An, Calatzis Al, Fritzsche P, Kling M, Hipp R, Stemberger (1996): An analysis of the correlation of the roTEG coagulation analyzer and the Hellige D. *Ann Haematol*: 72, Sup. I, A21, P87
23. Calatzis Al, Calatzis An, Fritzsche P: United States Patent No. 5'777'215, 07.07.1998
24. Calatzis A, Haas S, Gödje O, Calatzis A, Hipp R, Walenga J (2000):  
Thrombelastographic Coagulation Monitoring during Cardiovascular Surgery with the RoTEG Coagulation Analyzer. *Management of Bleeding in Cardiovascular Surgery*, Hanley&Beifus, Inc., Philadelphia, 215-226
25. Claes Y, Hemelrijck J, Gerven M, Anout J, Vermynen J, Weidler B, Aken van H (1992): Influence of Hydroxyethyl Starch on Coagulation in Patients During the Perioperative Period. *Anesth Analg*, 75, 24-30

26. Conroy J, Fishman R, Reeves S, Pinosky M, Lazarchik J (1996): The effects of desmopressin and 6% hydroxyethyl starch on factor VIII:C. *Anesth Analg*: 83, 804-807
27. Cronin K, (1987): Plasma volume expanders – an overview. *Dev Biol Stand*: 67, 113-118
28. Deusch E, Gamsjäger T, Kress HG, Kozek-Langenecker (2003): Binding of Hydroxyethyl Starch Molecules to the Platelet Surface. *Anesth Analg*: 97, 680-683
29. Didzun D (1994): Neues aus der Hörsturzforschung : Optimierte Infusionstherapie mit Hydroxyethylstärke. *HNO-Nachrichten*: 5, 1-3
30. Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C, Laubenthal H, Schimetta W, Pölz W, Gerlach E, Peter K (1998): Hydroxyethyl Starch Antibodies in Humans: Incidence and Clinical Relevance. *Anest Analg*: 86, 1123-1126
31. Donnelly A (1987): Albumin/hetastarch drug utilization review in an operating room pharmacy. *Drug Intell Clin Pharm*: 21, 286-289
32. Egli G, Zollinger B, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn D (1997): Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth*: 78, 648-689
33. Einhäupl K (1993) Behandlung des ischämischen Insultes. *Deutsches Ärzteblatt*: 17, C821-C825
34. Entholzner E, Mielke L, Calatzis A, Feyh R, Hipp R, Hargasser S (2000): Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0,4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand*: 44, 1116-1121
35. Enzmann P, Langer E (1969): Kollidonspeicherung in Leberpunktaten. *Virchows Arch A Pathol PatholAnat*: 347, 143-152
36. Felfernig M, Franz, A, Bräunlich P, Fohringer C, Kozek-Langenecker S (2003): The effects of hydroxyethyl starch solutions on thrombelastography in preoperative male patients. *Acta Anaesthesiol Scand*: 47, 70-73
37. Förster H (1988): Biochemische Grundlagen zur Verwendung von polymeren Kohlenhydraten als Plasmaersatz. *Beitr Anaesth Intensivmed*: 26, 27-42
38. Förster H (1994): Künstlicher Blutersatz. *Chirurg*: 65, 1085-1094
39. Förster H (1997a): Hydroxyethylstärke als Plasmaersatz. *Krankenpfl J*: 35, 497-506
40. Förster H (1997b): Speicherung von HES als mögliche Ursache von Nebenwirkungen. *J Anästh Intensivbeh*: 3, 26.

41. Förster H, Asskali F (1998): Grundlagen der Anwendung von Hydroxyethylstärke – Was ist gesichert, was ist Spekulation? *J Anästh Intensivbeh*: 3, 2-11
42. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker S (2001): The Effects of Hydroxyethyl Starches of Varying Molecular Weights on Platelet Function. *Anesth Analg*: 92, 1402-1407
43. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W (2002): The Effect of Combined Administration of Colloids and Lactated Ringer's Solution on the Coagulation System: An In Vitro Study Using Thrombelastograph® Coagulation Analysis (ROTEG). *Anesth Analg*: 94, 1280-1287
44. Fritzsche P, Calatzis AI, Stemberger A, Calatzis An (1998): The roTEG-4 coagulation analyzer: technology and precision. *Ann Hematol*: 76, Sup I, A88.
45. Gallandat Huet R, Siemons A, Baus D, Rooyen-Butijn W, Haagenaars J, Oeveren W, Bepperling F (2000): A novel hydroxyethyl starch (Voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth*: 47, 1207-1215
46. Gamsjäger, T, Gustorff B, Kozek-Langenecker S (2002): The Effects of Hydroxyethyl Starches on Intracellular Calcium in Platelets. *Anesth Analg*: 95, 866-869
47. Gan T, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, Wakeling H, Moskowitz D, Olufolabi Y, Konstadt S, Bradford C, Glass P, Machin S, Mythen M and the Hextend Study Group (1999): Hextend®, a Physiologically Balanced Plasma Expander for Large Volume Use in Major Surgery: A Randomized Phase III Clinical Trial. *Anesth Analg*: 88, 992-998
48. Haaß A (1989): Therapie des akuten ischämischen Insultes. *Nervenheilkunde*: 8, 35-45
49. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A (2001): The Influence of Intravascular Volume Therapy with a New Hydroxyethyl Starch Preparation (6% HES 130/0,4) on Coagulation in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg*: 92, 565-571
50. Hansen LL, Wiek J, Danisevskis M, Schrader W (1991): Isovolumische Hämodilution bei nichtarteriitischer anteriorer Optikusneuropathie. *Fortschr Ophthalmol*: 88, 487-489
51. Hartert H (1948): Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr*: 37, 577-583

52. Hawkey C, Stirling Y, Chakrabarti R et al (1983): Haemostatic changes following surgery. *Thromb Res*: 32, 223-227
53. Heinrich D, Scharf T, Santoro S et al (1985): Monoclonal antibodies against human glycoproteins IIb/IIIa: two different effects on platelet function. *Thromb Res*: 38: 547-549
54. Hempel V, Metzger G, Unseld H, Schober R (1975): Der Einfluß von Hydroxyethylstärke auf Kreislauf und Nierenfunktion bei hypovolämischen Patienten. *Anaesthesist*: 24, 198-201
55. Herrschaft H, Thomson D (1990): Die Wirkung von 10% HAES 200/0,5 auf die Hirndurchblutung beim Hirninfarkt des Menschen. *Med Welt*: 41, 557-566
56. Hiller E, Riess H (2001): Hämorrhagische Diathese und Thrombose. Sonderdruck Kap 1: Die normale Hämostase, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
57. Ivankovic S, Bülow I (1975): Zur fehlenden teratogenen Wirkung des Plasmaexpanders Hydroxyäthylstärke (HÄS) bei Ratte und Maus. *Anaesthesist*: 24, 244-245
58. James M, Roche A (2004): Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*: 5, 581-586
59. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn D R (1998): Compromised Blood Coagulation: An in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0,4 and hydroxyethyl starch 200/0,5 using thrombelastography. *Anaesth Analg*: 87, 989-993
60. Jamnicki M, Bombell T, Seifert B, Zollinger A, Camenzind V, Pasch T, Spahn D (2000): Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches. Comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology*: V93, 1231-1237
61. Kemkes-Matthes B, Oehler G (1998): Blutgerinnung und Thrombose. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York.
62. Kiesewetter H, Jung F, Blume J, Gerhards M (1987): Hyper- oder isovolämische Hämodilution bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb: Prospektiver randomisierter Doppelblind-Vergleich von mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke und kleinemolekularer Dextranlösung. *Klin Wochenschr*: 65, 324-330

63. Kimme P, Jannsen B, Leidn T, Gupta A, Vegfors M (2001): High incidence of pruritus after large doses of hydroxyethyl starch (HES) infusions. *Acta Anaesthesiol Scand*: 45, 686-689
64. Köhler H (1979): Einfluß der Nierenfunktion auf die Elimination und Wirkung von kolloidalen Plasma-Ersatzmitteln. *Fortschr Med*: 40, 1809-1813
65. Köhler H, Zschiedrich H, Lifante A, Appel F, Pitz H, Clasen R (1982): Die Elimination von Hydroxyethylstärke 200/0,5, Dextran 40 und Oxypolygelantine. *Klin Wochenschr*: 60, 293-301
66. Kraft D, Sirtl C, Laubenthal H, Scheiner O, Parth E, Dieterich HJ, Szepfalusi Z, Trampisch HJ, Gerlach E, Peter K (1992) No Evidence for the Existence of Preformed Antibodies against Hydroxyethyl Starch in Man. *Eur Surg Res*: 24, 138-142
67. Kreimeier U, Messmer K (2002): Perioperative hemodilution. *Transfus Apheresis Sci*: 27, 59-72
68. Kuitunen A, Hynynen M, Salmenperä M, Heinonen J, Vahtera K, Verkkala K, Myllylä G (1993): Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effects of two different solutions on haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand*: 37, 652-658
69. Landgraf H., Ruppel C, Saeger-Lorenz K, Vogel C, Ehrly AM (1982): Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes von Patienten durch niedermolekulare Hydroxyethylstärke (Expafusin ®). *Infusionstherapie*: 9, 202-206
70. Lang T, Bauters A, Braun S, Pötzsch B, v. Papa K, Kolde H, Lakner M (2005): Multi-center investigation on reference ranges for ROTEM thrombelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*: 16, 301-310
71. Langeron O, Doelberg M, Ang E, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P (2001): Voluven®, a Lower Substituted Novel Hydroxyethyl Starch (HES 130/0,4), Causes Fewer Effects on Coagulation in Major Orthopedic Surgery than HES 200/0,5. *Anesth Analg*: 92, 855-862
72. Laxenaire M, Charpenter C, Feldman L (1994). Reactions anaphylactoides aux substitues colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risques, mécanismes. *Ann Fr Anesth Reanim*: 13, 301-310
73. Lee W, Cooper N, Weidner M, Murner E (1968): Clinical evaluation of a new plasma expander hydroxyethyl starch. *J Trauma*: 8, 381-393

74. Macintyre E, Mackie I, Ho D, Tinker J, Bullen C, Machin J (1985): The haemostatic effects of hydroxyethyl starch (HES) used as a volume expander. *Intensive Care Med*: 11, 300-303
75. Mahla E, Lang T, Vicenzi M, et al (2001): Thrombelastography for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesth Analg*: 92, 572-577
76. Mallet S, Cox D (1992): Thrombelastography. *Br J Anaesth*: 69, 307-313
77. Mardel S, Saunders F, Ollerenshaw L, Edwards C, Baddeley D (1996): Reduced quality of in-vitro clot formation with gelatine-based plasma substitutes. *Lancet*: 23, 825.
78. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen M, El-Moalem H, Robertson K, Kucmeroski D, Gan T (2002): A Prospective Randomized Comparison of Thrombelastographic Coagulation Profile in Patients Receiving Lactated Ringer's Solution, 6% Hetastarch in a Balanced-saline Vehicle, or 6% Hetastarch in Saline During Major Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*: 16, 441-446
79. Matsuda T, Murakami M (1972): Effects of hydroxyethylstarch on blood coagulation and fibrinolysis. II. In vivo studies. *Jpn J Clin Hematol*: 13, 934-941
80. Merkus HG, Mourits JW, de Galan L, de Jong WA (1977): Substituent Distribution in Hydroxyethyl Starch. *Die Stärke*: 29, 406-409
81. Messmer K, Jesch F (1978): Volumenersatz und Hämodilution durch Hydroxyäthylstärke. *Infusionsther Klin Ernähr*: 5, 169-177
82. Mishler J (1982): Pharmacology of hydroxyethyl starch. Use in therapy and blood banking. Oxford University Press, Oxford / New York / Toronto
83. Mishler J (1984): Synthetic plasma volume expanders – their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol*: 13, 75-92
84. Moll S, Dietz R (1999): Quick-Wert und INR. *Deutsches Ärzteblatt*: 96, A2902.
85. Mortier E, Ongenaes M, Baerdemaeker de L, Herregod L, Blauwen den N, Aken van J, Rolly G (1997): In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6%, modified fluid gelatine 4% and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thrombelastography. *Anaesthesia*: 52, 1061-1064
86. Muzaffer T, Stalker A, Bryce W, Dhall D (1972): Dextrans and fibrin morphology. *Nature* 238:288-290

87. Neff T, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn D, Stocker R (2003):  
 Repetitive Large-Dose Infusion of the Novel Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in Patients  
 with Severe Head Injury. *Anesth Analg*: 96, 1453-1459
88. Nielsen G, Baird M (2000): Extreme Hemodilution in Rabbits: An In Vitro and In  
 Vivo Thrombelastographic® Analysis. *Anesth Analg*: 90, 541-545
89. Pivalizza E, Henderson K, Craig A (1996): Discrepancy between Thrombelastography  
 and Prothrombin Time. *Anesthesiology*: 84, 1262.
90. Popov-Cenic S, Müller N, Kladetzky R, Hack G, Lang U, Safer A, Rahlfs V (1977):  
 Durch Prämedikation, Narkose und Operation bedingte Änderungen des Gerinnungs-  
 und Fibrinolysesystems und der Thrombozyten. Einfluss von Dextran und  
 Hydroxyethylstärke (HÄS) während und nach der Operation. *Anaesthesist*: 26, 77-84
91. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch* (1998). Walter de Gruyter, Berlin / New York,  
 258. Auflage, 220.
92. Richter W, Seemann C, Hedin H, Ring J, Messmer K (1980):  
 Dextranunverträglichkeit. Immunologische, tierexperimentelle und klinische Studien.  
*Med Welt*: 10, 365-369 *Med Welt*: 2, 365-369
93. Roche A, James M, Grocott M, Mythen M (2002): Coagulation effects of in vitro  
 serial haemodilution with balanced electrolyte hetastarch solution compared with a  
 saline-based hetastarch solution and lactated Ringer's solution. *Anaesthesia*: 57, 950-  
 955
94. Römpp Chemie Lexikon (1992), Georg Thieme Verlag, Band 5, PI-S, 9., erweiterte  
 und neubearbeitete Auflage, Stuttgart / New York, 4268.
95. Rote Liste® 2002 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. (Hrsg) Rote Liste®  
 Service GmbH, Frankfurt a. M.  
 © 2002 ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH,  
 Aulendorf
96. Ruttmann T, James M, Viljoen J (1996): Haemodilution induces a hypercoagulable  
 state. *Br. J Anaesth*: 76, 412-414
97. Samama C (2001): Thrombelastography: The next step. *Anesth Analg*: 92, 563-564
98. Sibbald WJ, Driedger AA, Wells GA, Myers ML, Lefcoe M (1983): The short-term  
 effects of increasing plasma colloid osmotic pressure in patients with noncardiac  
 pulmonary edema. *Surgery*: 93, 620-633

99. Sirtl C, Laubenthal H, Dieterich HJ, Hügler P, Peter K, (1990): Nebenwirkungen von künstlichen kolloidalen Plasmaersatzmitteln unter besonderer Berücksichtigung von Hydroxyethylstärke (HES). *Beitr Anaesth Intensivmed*: 31, 35-53
100. Solanke T (1968): Clinical Trial of 6% Hydroxyethyl Starch ( a New Plasma Expander). *Br Med J*: 3, 783-785
101. Ständer S, Szépfalusi Z, Bohle B, Ständer H, Kraft D, Luger T, Metze D (2001): Differential storage of hydroxyethyl starch (HES) in the skin: An immunoelectron-microscopical long-term study. *Cell Tissue Res*: 304, 261-269
102. Steen M, Ziegelmüller P (1985): Hydroxyethylstärke 450/0,7 im Verbrennungsschock. Auswirkungen auf die Ödembildung. *Unfallchirurg*: 88,22-26
103. Stöger Müller B, Stark J, Willschke H, Felfernig M, Hoerauf K, Kozek-Langenecker A (2000): The Effect of Hydroxyethyl Starch 200 kD on Platelet Function. *Anesth Analg* 91, 823-827
104. Strauss R, Stump D, Henriksen R. (1985): Effect of hydroxyethyl starch on fibrinogen, fibrin clot formation. and fibrinolysis. *Transfusion*: 25, 230-234
105. Strauss R (1988): Volume replacement and coagulation: a comparative review. *J Cardiothorac Anesth*: 2, 24-32
106. Stump D, Strauss R, Henriksen A, Petersen R, Saunders R (1985): Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation particularly factor VIII. *Transfusion*: 25, 349-354
107. Treib J, Haas A, Pindur G, Miyachita G, Grauer M, Jung F, Wenzel E, Schimrigk K (1996): Highly Substituted Hydroxyethyl Starch (HES 200/0,62) Leads to Type-I von Willebrand Syndrome after Repeated Administration. *Haemostasis*: 26, 210-213
108. Treib J, Haass A, Pindur G (1997): Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost*: 78, 974-983
109. Treib J, Baron JF, Grauer M, Strauss R (1999): An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med*: 25, 258-268
110. Turecek P, Siekmann J, Schwarz H (2002): Comparative Study on Collagen-Binding Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Ristocetin Cofactor Activity Assays for Detection of Functional Activity of von Willebrand Factor. *Semin Thromb Hemost*, 28, 149-160
111. U.S. Food and Drug Administration. Summary basis of approval (4/12/1999) OB-NDA 20-0952.

112. Vinazzer H, Bergmann H (1975): Zur Beeinflussung postoperativer Änderungen der Blutgerinnung durch Hydroxyethylstärke. *Anaesthesist*: 24, 517-520
113. Warren B, Durieux M (1997): Hydroxyethyl Starch: Safe or Not? *Anesth Analg*: 84, 206-212
114. Weidhase R, Faude K, Weidhase R (1998): Hydroxyethylstärke – ein Zwischenbericht. *Anaesthesiol Reanim* 23, 4-14
115. Weidler B, v. Bormann B, Sommermeyer K, Lohmann E, Peil J, Hempelmann G (1991): Pharmakokinetische Merkmale als Kriterien für den klinischen Einsatz für Hydroxyethylstärke. *Arzneimittelforschung*: 41, 494-498
116. Wiedersheim M (1957): An investigation of hydroxyethylstarch as a new plasma volume expander in animals. *Arch Int Pharmacodyn Ther*: 111, 353-361
117. Wilkes N, Woolf R, Mutch M, Mallet S, Peachy T, Stephens R, Mythen M. (2001): The Effects of Balanced Versus Saline-Based Hetastarch and Crystalloid Solutions on Acid-Base and Electrolyte Status and Gastric Mucosal Perfusion in Elderly Surgical Patients. *Anesth Analg*: 93, 811-816
118. Wilkes N, Woolf R, Powanda M, Gan T, Machin S, Webb A, Mutch M, Bennett-Guerrero E, Mythen M (2002): Hydroxyethyl Starch in Balanced Electrolyte Solution (Hextend®) – Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Healthy Volunteers. *Anesth Analg*: 93, 538-544
119. Yoshida M, Yamashita T, Matsuo J, Kishikawa T, Shiga-ken (1973): Enzymic Degradation of Hydroxyethyl Starch. *Die Stärke*: 25, 373-376.
120. Zikria B, Subbarao C, Oz M, Popilkis S, Sachdev R, Chauhan P, Freeman H, King T (1990): Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury, *Arch Surg*: 125, 930-934
121. Zuckermann L, Cohen E, Vagher J, Woodward E, Caprini E (1981): Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thromb Haemost*: 46, 752-756

## 8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1-1: DARSTELLUNG EINES AMYLOPEKTINMOLEKÜLS (LINKS) UND EINES HYDROXYETHYLSTÄRKEMOLEKÜLS (RECHTS), AN DEM DIE AUFSPREIZENDE WIRKUNG DER KÜNSTLICH EINGEFÜHRTEN SEITENKETTEN ERKENNBAR IST. FÖRSTER (1994): KÜNSTLICHER BLUTERSATZ. CHIRURG 65,1092 .....	6
ABBILDUNG 1-2: VEREINFACHTES SCHEMA DER PLASMATISCHEN GERINNUNGSKASKADE MIT DARSTELLUNG DER MESSBEREICHE DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE. ERLÄUTERUNGEN IM TEXT. ....	13
ABBILDUNG 2-1: DARSTELLUNG DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE MIT DEN Z.T. NOCH GEBRÄUCLICHEN BEZEICHNUNGEN R, K, MA, UND DEN IN DER VORLIEGENDEN STUDIE VERWENDETEN BEZEICHNUNGEN CT, CFT, MCF.....	23
ABBILDUNG 3-1: ÄNDERUNGEN DER COAGULATION TIME [S] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	33
ABBILDUNG 3-2: ÄNDERUNGEN DER COAGULATION TIME (CT) [S] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	34
ABBILDUNG 3-3: ÄNDERUNGEN DER CLOT FORMATION TIME (CFT) [S] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	35
ABBILDUNG 3-4: ÄNDERUNGEN DER COAGULATION TIME (CFT) [S] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	36
ABBILDUNG 3-5: ÄNDERUNGEN DER MAXIMUM CLOT FORMATION (MCF) [MM] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	37
ABBILDUNG 3-6: ÄNDERUNGEN DER MAXIMUM CLOT FORMATION (MCF) [MM] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	38
ABBILDUNG 3-7: ÄNDERUNGEN DER AKTIVierten PARTIELLEN THROMBOPLASTIN-ZEIT (TIME) (APTT) [S] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN	

RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	39
ABBILDUNG 3-8: ÄNDERUNGEN DER AKTIVIERTEN PARTIELLEN THROMBOPLASTIN-ZEIT (TIME) (APTT) [S] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	40
ABBILDUNG 3-9: ÄNDERUNGEN DER INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR) DER THROMBOPLASTINZEIT NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	41
ABBILDUNG 3-10: ÄNDERUNGEN DER INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR) DER THROMBOPLASTINZEIT (QUICK) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	42
ABBILDUNG 3-11: ÄNDERUNGEN DER THROMBINZEIT (TZ) [S] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	43
ABBILDUNG 3-12: ÄNDERUNGEN DER THROMBINZEIT (TZ) [S] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	44
ABBILDUNG 3-13: ÄNDERUNGEN DER FIBRINOGENKONZENTRATION [MG/DL] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	45
ABBILDUNG 3-14: ÄNDERUNGEN DER FIBRINOGENKONZENTRATION [MG/DL] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	46
ABBILDUNG 3-15: ÄNDERUNGEN DER FAKTOR VIII AKTIVITÄT (FVIII:C) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	47
ABBILDUNG 3-16: ÄNDERUNGEN DER FAKTOR VIII AKTIVITÄT (FVIII:C) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. $P < 0,05$ .....	48

ABBILDUNG 3-17: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-ANTIGENKONZENTRATION [E/ML] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	49
ABBILDUNG 3-18: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-ANTIGENKONZENTRATION [E/ML] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	50
ABBILDUNG 3-19: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-COLLAGENBINDUNGS-ANALYSE (VWF-CBA) [E/ML] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	51
ABBILDUNG 3-20: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-COLLAGENBINDUNGS-ANALYSE (VWF-CBA) [E/ML] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	52
ABBILDUNG 3-21: ÄNDERUNGEN DES RISTOCETIN-COFAKTORS (R-CO) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	53
ABBILDUNG 3-22: ÄNDERUNGEN DES RISTOCETIN-COFAKTORS (R-CO) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	54
ABBILDUNG 3-23: ÄNDERUNGEN DER IONISIERTEN VENÖSEN CALCIUMKONZENTRATION (CA <sup>2+</sup> ) [MMOL/L] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	55
ABBILDUNG 3-24: ÄNDERUNGEN DER IONISIERTEN VENÖSEN CALCIUMKONZENTRATION(CA <sup>2+</sup> ) [MMOL/L] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	56
ABBILDUNG 3-25: ÄNDERUNGEN DES HÄMATOKRIT (HKT) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	57

ABBILDUNG 3-26: ÄNDERUNGEN DES HÄMATOKRIT (HKT) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	58
ABBILDUNG 3-27: ÄNDERUNGEN DER HYDROXYETHYLSTÄRKEKONZENTRATION (HES) IN-VIVO [MG/DL] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	61
ABBILDUNG 3-28: ÄNDERUNGEN DER HYDROXYETHYLSTÄRKEKONZENTRATION (HES) IN-VIVO[MG/DL] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE UND DER STANDARDABWEICHUNG. P<0,05 .....	62

## 9 Formelverzeichnis

FORMEL 2-1: BERECHNUNG DER INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR) NACH MOLL S/DIETZ R (1999). .....	26
FORMEL 2-2: MESSUNG DER CALCIUMKONZENTRATION MITTELS STAT PROFILE M 1, FIRMA NOVA BIOMEDICAL.....	30
FORMEL 2-3: MESSUNG DES HÄMATOKRITS DER PROBANDENPROBEN. ....	32
FORMEL 3-1: ESTIMATED BLOOD VOLUME (EBV) [L].....	59
FORMEL 3-2: BLUTVOLUMEN DER PROBANDEN .....	59
FORMEL 3-3: ERRECHNETE HÄMODILUTION PRO PROBAND UND TAG .....	59

## 10 Tabellenverzeichnis

TABELLE 2-1: DEMOGRAPHISCHE PROBANDENDATEN (ALTER, GRÖÖE, GEWICHT) FÜR MEHRFACHINFUSION (DREI AUF EINANDER FOLGENDE TAGE À 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®)) BEI 10 GESUNDEN MÄNNLICHEN PROBANDEN. ....	19
TABELLE 2-2: BLUTENTNAHMESCHEMA VENÖS DER EINZELNEN INFUSIONSTAGE (TAG 1 BIS TAG 3) FÜR MEHRFACHINFUSION (DREI AUF EINANDER FOLGENDE TAGE À 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®)) BEI 10 GESUNDEN MÄNNLICHEN PROBANDEN. ....	20
TABELLE 2-3: REAGENZIEN ZUM START DER MESSUNG IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE .....	22
TABELLE 3-1: ÄNDERUNGEN DER COAGULATION TIME(CT) [%] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	34
TABELLE 3-2: ÄNDERUNGEN DER COAGULATION TIME(CT) [%] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	34
TABELLE 3-3: ÄNDERUNGEN DER CLOT FORMATION TIME (CFT) [%] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	36
TABELLE 3-4: ÄNDERUNGEN DER CLOT FORMATION TIME(CFT) [%] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	36
TABELLE 3-5: ÄNDERUNGEN DER MAXIMUM CLOT FIRMNESS (MCF) [%] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	38
TABELLE 3-6: ÄNDERUNGEN DER MAXIMUM CLOT FIRMNESS (MCF) [%] IN DER ROTATIONSTHROMBELASTOGRAPHIE AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT.	

STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	38
TABELLE 3-7: ÄNDERUNGEN DER AKTIVierten PARTIELLEN THROMBOPLASTIN- ZEIT (TIME) (APTT) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	40
TABELLE 3-8: ÄNDERUNGEN DER AKTIVierten PARTIELLEN THROMBOPLASTIN- ZEIT (TIME) (APTT) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	40
TABELLE 3-9: ÄNDERUNGEN DER INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR) DER THROMBOPLASTINZEIT NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	42
TABELLE 3-10: ÄNDERUNGEN DER INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR) DER THROMBOPLASTINZEIT AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	42
TABELLE 3-11 ÄNDERUNGEN DER THROMBINZEIT (TZ) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	44
TABELLE 3-12: ÄNDERUNGEN DER THROMBINZEIT (TZ) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	44
TABELLE 3-13: ÄNDERUNGEN DER KONZENTRATION DES FIBRINOGEN [%]NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	46
TABELLE 3-14: ÄNDERUNGEN DER WERTE DES FIBRINOGEN [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET .....	46

TABELLE 3-15: ÄNDERUNGEN DER FAKTOR VIII AKTIVITÄT (FVIII:C) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	48
TABELLE 3-16: ÄNDERUNGEN DER FAKTOR VIII AKTIVITÄT (FVIII:C) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	48
TABELLE 3-17: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-ANTIGEN-KONZENTRATION (VWF-AG) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	50
TABELLE 3-18: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-ANTIGEN-KONZENTRATION (VWF-AG) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	50
TABELLE 3-19: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-COLLAGEN-ANALYSE (VWF-CBA) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	52
TABELLE 3-20: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-COLLAGEN-BINDUNGS-ANALYSE (VWF-CBA) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	52
TABELLE 3-21: ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-RISTOCETIN-COFAKTOR-AKTIVITÄT (VWF:R-CO) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	54
TABELLE 3-22: : ÄNDERUNGEN DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-RISTOCETIN-COFAKTORS-AKTIVITÄT (VWF:R-CO) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT $P < 0,05$ SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	54

TABELLE 3-23: : ÄNDERUNGEN DER IONISIERTEN VENÖSEN CALCIUMKONZENTRATION (CA <sup>2+</sup> ) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT P<0,05 SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	56
TABELLE 3-24: ÄNDERUNGEN DER IONISIERTEN VENÖSEN CALCIUMKONZENTRATION (CA <sup>2+</sup> ) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT P<0,05 SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	56
TABELLE 3-25: ÄNDERUNGEN DES HÄMATOKRIT (HKT) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT P<0,05 SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	58
TABELLE 3-26: ÄNDERUNGEN DES HÄMATOKRIT (HKT) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT P<0,05 SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	58
TABELLE 3-27: ÄNDERUNGEN DER HYDROXYETHYLSTÄRKEKONZENTRATION (HES-KONZ.) [%] NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT P<0,05 SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	62
TABELLE 3-28: ÄNDERUNGEN DER HYDROXYETHYLSTÄRKEKONZENTRATION (HES-KONZ.) [%] AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE IN PROZENT. STATISTISCH SIGNIFIKANTE WERTE MIT P<0,05 SIND DURCH * GEKENNZEICHNET. ....	62
TABELLE 3-29: KORRELATIONSKOEFFIZIENT R ZWISCHEN DEN ÄNDERUNGEN (Δ ZUM AUSGANGSWERT) DER COAGULATION TIME UND DES HÄMATOKRITS NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. ....	64
TABELLE 3-30: KORRELATIONSKOEFFIZIENT R ZWISCHEN DEN ÄNDERUNGEN (Δ ZUM AUSGANGSWERT) DER COAGULATION TIME UND DES HÄMATOKRITS AN DEN FOLGETAGEN NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON JEWEILS 1000ML 6% HES 450/0,7 IN RINGERLACTATLÖSUNG (HEXTEND®) BEI 10 GESUNDEN PROBANDEN. ....	64
TABELLE 3-31: KORRELATIONSKOEFFIZIENT R ZWISCHEN ÄNDERUNGEN (Δ ZUM AUSGANGSWERT) DER CLOT FORMATION TIME UND DES HÄMATOKRITS NACH MEHRFACHINFUSION (TAG 1 BIS TAG 3) VON	

Jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	65
Tabelle 3-32: Korrelationskoeffizient R zwischen Änderungen ( $\Delta$ zum Ausgangswert) der Clot Formation Time und des Hämatokrits an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	65
Tabelle 3-33: Korrelationskoeffizient R zwischen Änderungen ( $\Delta$ zum Ausgangswert) der Maximum Clot Firmness und des Hämatokrits nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	65
Tabelle 3-34: Korrelationskoeffizient R zwischen Änderungen ( $\Delta$ zum Ausgangswert) der Maximum Clot Firmness und des Hämatokrits an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	65
Tabelle 3-35: Korrelationskoeffizient R zwischen Änderungen ( $\Delta$ zum Ausgangswert) der Fibrinogenkonzentration und des Hämatokrits nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	66
Tabelle 3-36: Korrelationskoeffizient R zwischen Änderungen ( $\Delta$ zum Ausgangswert) der Fibrinogenkonzentration und des Hämatokrits an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	66
Tabelle 3-37: Korrelationskoeffizient R zwischen Änderungen ( $\Delta$ zum Ausgangswert) der Coagulation Time und der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (APTT) nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	66
Tabelle 3-38: Korrelationskoeffizient R zwischen Änderungen ( $\Delta$ zum Ausgangswert) der Coagulation Time und der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (Time) (APTT) an den Folgetagen nach Mehrfachinfusion (Tag 1 bis Tag 3) von jeweils 1000ml 6% HES 450/0,7 in Ringerlactatlösung (HexTend®) bei 10 gesunden Probanden. ....	66

## 11 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Förster für die Überlassung des Themas, die Bereitsstellung der notwendigen Materialien, die Labornutzung und insbesondere für die jederzeit gewährte, fachliche und wissenschaftliche Hilfestellung und seine Ratschläge bedanken.

Frau Dr. phil.. nat. F. Asskali danke ich für ihre allzeitige Ansprechbarkeit im Labor, ihre technische und fachliche Unterstützung während und nach dem experimentellen Teil dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. G. Lehmann danke ich für seine gute Unterstützung während der Erarbeitung des Themas und für die Weitergabe seiner Kenntnisse in Bezug auf wissenschaftliches Arbeiten und Schreiben.

Frau Dr. M. Wagenblast und Herrn Dr. A. Theisen danke ich für die jederzeitige Diskussionsbereitschaft und Unterstützung bei aufgetretenen Fragen und Problemen.

Des weiteren möchte ich allen wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Anästhesiologie für ihre Hilfe und Unterstützung in der Einarbeitungsphase im Labor und dem sich anschließenden experimentellen Teil dieser Arbeit danken, die mich jederzeit geistig und moralisch unterstützt haben.

## 12 Lebenslauf

Jörg Peter Beyer  
Burgstrasse 142  
60389 Frankfurt am Main

Heimatanschrift:  
Familie Dr. phil. Jürgen Beyer  
An der Steig 13a  
78464 Konstanz

- 10.7.1973** geboren in Mexiko-Stadt
- 1980 - 1983** Besuch der Grundschule in Konstanz, Ortsteil Dettingen
- 1983 – 1984** Besuch der 4. und 5. Klasse auf der französischen Schule in La Marsa, Tunesien
- 1985 – 1993** Besuch des Ellenrieder-Gymnasiums in Konstanz
- 12.6.1993** Allgemeine Hochschulreife
- 09/1993 – 11/1994** Zivildienst als Rettungshelfer beim Malteser Hilfsdienst e.V. in Konstanz
- 04/1995 – 03/1998** Ausbildung zum Krankenpfleger an der Krankenpflegeschule des Zentrums für Psychiatrie, Insel Reichenau
- 04/1998 – 09/2004** Studium der Humanmedizin am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main  
ferner: vielfache Tätigkeit als Krankenpfleger am Mühlberg-Krankenhaus und Markus-Krankenhaus in Frankfurt am Main
- 04.04.2000** Ärztliche Vorprüfung  
**12.04.2001** Erstes Staatsexamen  
**19.09.2003** Zweites Staatsexamen
- 12/2003 – 09/2004** Praktisches Jahr am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main und am Kantonsspital St. Gallen, Schweiz
- 26.11.2004** Drittes Staatsexamen
- 2001 – 2006** Dissertation am Institut für Experimentelle Anästhesie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Leitung von Prof. Dr. med. H. Förster
- Seit 01/2005** Assistenzarzt in Weiterbildung an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

### **13 Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Joahnn Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Die Beeinflussung der Gerinnung durch 6% Hydroxyethylstärke (HES) 450/0,7 in Ringerlactatlösung, Hextend®, in der Rotationsthrombelastographie (RoTEG)“

in dem Institut für experimentelle Anästhesiologie

unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Förster  
mit Unterstützung durch Frau Dr. phil. nat. Asskali und Herrn Dr. med. G. Lehmann

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Auszüge der vorliegenden Arbeit wurden auf folgende Weise und in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Posterpräsentation auf dem Deutschen Anästhesiekongress (DAC) 2002, Nürnberg.

Frankfurt am Main, den 06.07.2006