

Aus dem Institut für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Leitung: Prof.Dr.V.Kretschmer
des Fachbereiches Medizin
der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg
Standort Marburg

**Einfluss niedermolekularer Hydroxyethylstärke
unterschiedlicher Ausgangssubstanz
auf die Hämostase**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Susanne Karopka

aus
Brilon

Marburg 2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1	Hydroxyethylstärke	3
1.2	Hämostase	6
1.2.1	Von-Willebrand-Faktor	7
1.2.2	Faktor VIIIc	8
1.2.3	Thrombozytenaggregation	8
1.3	HES und Gerinnung	9
1.4	Fragestellung	11
2.	Material und Methoden	12
2.1	Infusionslösungen	12
2.2	Patientenkollektiv	15
2.3	Blutentnahme und Vorbereitung der Proben	16
2.4	Messzeitpunkte und Untersuchungsablauf	17
2.5	Messparameter	19
2.6	Prinzip und Durchführung angewandter Methoden	20
2.6.1	IVBT/ Thrombostat 4000	20
2.6.2	IVBT/ PFA-100	22
2.6.3	Thrombozytenaggregation/ PAP-4	25
2.6.4	Von-Willebrand-AG/ Elektroimmundiffusion	28
2.6.5	Ristocetin-Cofaktor-Aktivität	30
2.6.6	Kolloidosmotischer Druck	32
2.6.7	Weitere Parameter	35
2.6.8	Statistik	35
3.	Ergebnisse	36
3.1	Biometrische Daten	36
3.2	In-vitro-Blutungstest (PFA)	39
3.2.1	Verschlusszeit (VZ) mit Epinephrin	39
3.2.2	Blutvolumen (V) mit Epinephrin	41
3.2.3	Initialer Fluss (IF)	44
3.2.4	Quotient aus Verschlusszeit und Initialem Fluss	45
3.2.5	Auswertung unter Ausschluss der Patienten mit Blutgruppe 0	47
3.3	Kleines Blutbild	49
3.3.1	Hämatokrit	49
3.3.2	Hämoglobin	51
3.3.3	Thrombozyten	53
3.4	Rheologische Parameter	55
3.4.1	Plasmaviskosität	55
3.4.2	Kolloidosmotischer Druck	57

3.5	Plasmatische Gerinnung	59
3.5.1	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	59
3.5.2	Quick (Prothrombinzeit)	61
3.5.3	Fibrinogen	63
3.5.4	Thrombinzeit	65
3.6	Faktor VIIIc/ von-Willebrand-Aktivität	67
3.6.1	Faktor VIIIc	67
3.6.2	Von-Willebrand-Antigen	69
3.6.3	Ristocetin-Cofaktor	71
3.6.4	Auswertung unter Ausschluss von Patienten mit Blutgruppe 0	73
3.7	Thrombozytenaggregation	74
4.	Diskussion	75
4.1	Kartoffel-und Maisstärke	75
4.2	Einfluss von HES auf die Gerinnung	76
4.2.1	Hämodilution	76
4.2.1.1	Hämatokrit	76
4.2.1.2	Thrombozyten	77
4.2.1.3	Blut- und Plasmaviskosität	78
4.2.1.4	Kolloidosmotischer Druck	80
4.2.2	primäre Hämostase	82
4.2.3	Hämodilution und primäre Hämostase	84
4.2.4	Thrombozytenaggregation	87
4.2.5	Faktor VIII/ von-Willebrand-Aktivität	89
4.2.6	Plasmatische Gerinnung	91
4.3	Patientenkollektiv und Einflussfaktoren	94
4.4	Schlussfolgerung	95
5.	Zusammenfassung	96
6.	Tabellen	98
7.	Literaturverzeichnis	110
8.	Anhang	122

1. Einleitung

Als Volumenersatzmittel stehen heute Kristalloide sowie körpereigene und künstliche Kolloide zur Verfügung. In den Anfängen der Infusionstherapie hatte man zunächst versucht, den Blutkreislauf bei hypovolämischen Zuständen durch Zufuhr isotoner Kochsalzlösung aufzufüllen - erste Infusion 1881 durch Landerer - wobei die Volumewirkung nur von kurzer Dauer war und als Nebenwirkung Ödeme auftraten. Starling erkannte 1896 die Rolle der Plasmaproteine und ihre Funktion, die Flüssigkeitsverteilung zwischen Intra- und Extrazellulärraum zu kontrollieren. Da Plasmaproteine nicht in genügend gereinigter Form verfügbar waren, begann die Suche nach geeigneten Ersatzstoffen.

Das älteste künstliche Kolloid ist die Gelatine (Hogan 1915). Nach Versuchen mit unterschiedlichen Makromolekülen wurden zunächst vollsynthetische Polymere, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon eingesetzt, substituierte Kohlenwasserstoffe, die als völlig körperfremde Substanzen mit dem Nachteil einer hohen Organspeicherung behaftet waren. Entscheidende Fortschritte gab es 1944 durch das von Grönwall und Ingelmann eingeführte, erste klinisch etablierte künstliche Kolloid: das Dextran. In den frühen 50er Jahren folgten verschiedene modifizierte Gelatinepräparate sowie zuletzt die 1962 von Thomson et al. im Tierexperiment erprobte und 1973 in die Klinik eingeführte Hydroxyethylstärke (57,100).

1.1 Hydroxyethylstärke

Lösungen von Hydroxyethylstärke (HES), Dextran und Gelatine sind die heute weltweit eingesetzten künstlichen Kolloide zum Volumenersatz bei Blutverlust, zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes und zur Thromboseprophylaxe. Gerade unter dem in den letzten Jahren wachsenden Kostendruck sowie durch ein zunehmend zurückhaltenderes Transfusionsregime hat die Wertigkeit der künstlichen Kolloide weiter zugenommen, da sie im Vergleich zu den natürlichen Kolloiden Humanalbumin, fresh frozen plasma (FFP) und Plasma-proteinen (PPL) wesentlich billiger sind und insgesamt keine höhere Nebenwirkungsrate aufweisen (36, 100).

Dabei nimmt HES derzeit in Deutschland den höchsten therapeutischen Stellenwert ein. Gelatine-Präparate weisen herstellungsbedingt nur einen begrenzten Volumeneffekt auf, Dextran-Lösungen finden aufgrund der erhöhten Gefahr allergischer Reaktionen und der gravierenden Gerinnungsbeeinträchtigung nur noch selten Anwendung (150).

Während in den USA bisher nur die hochsubstituierte hochmolekulare HES-Lösung (HES 450/0,7) zur Volumensubstitution zugelassen ist (164), steht in Europa eine Vielfalt von HES-Präparaten mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung, welche durch die Variabilität des Hydroxyethylstärke-Moleküls bedingt sind.

Aufbau und Struktur

HES ist ein aus natürlicher Stärke abgeleitetes und aus Glukose-Einheiten aufgebautes hochmolekulares Polysaccharid, das bisher vorwiegend aus Wachsmais, seit neuerem auch aus Kartoffeln hergestellt wird. In Abhängigkeit von der Ursprungspflanze finden sich variierende Anteile von Amylopectin, einem verzweigten Glucosepolymer, und Amylose, einem Molekül mit gleichem Grundaufbau, aber weniger Verzweigungen. Wachsmaisstärke besteht zu 95- 100% aus Amylopectin, Kartoffelstärke dagegen nur zu ca. 80% sowie aus 20% Amylose.

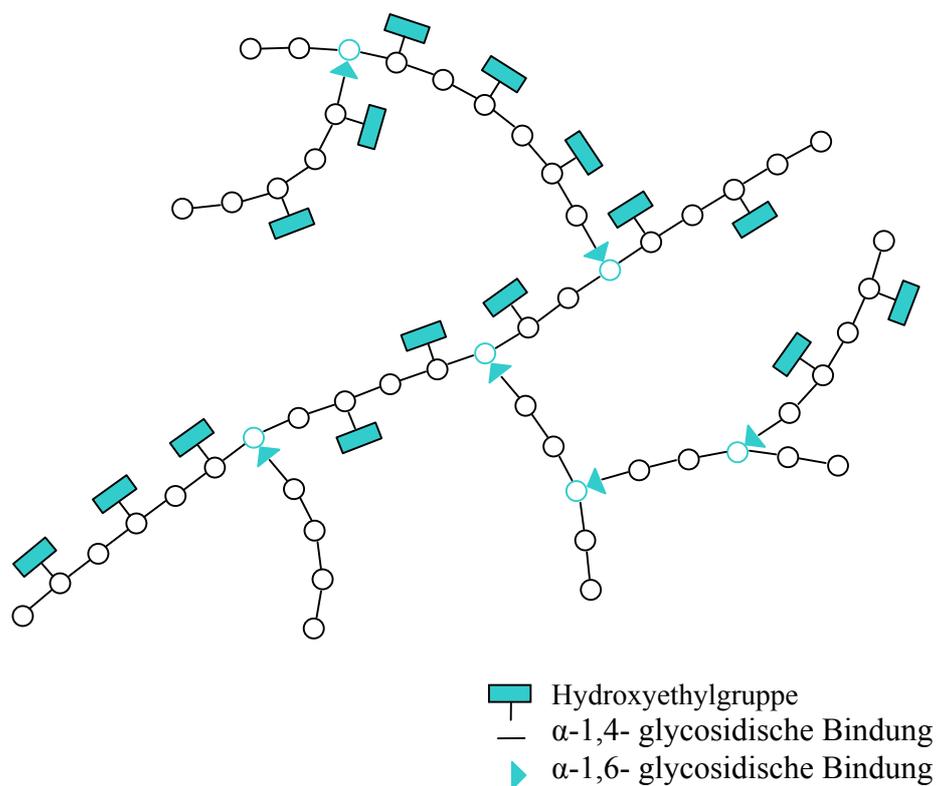


Abb. 1 Schematische Darstellung des Hydroxyethylstärkemoleküls

Durch Einbringen von Hydroxyethylgruppen in das Stärkemolekül wird die Substanz vor dem raschen Abbau durch die α -Amylase des Serums geschützt, die intravasale Verweildauer verlängert und die Löslichkeit verbessert.

Unterschieden wurden die HES-Präparate ursprünglich nach dem in-vitro bestimmten mittleren Molekulargewicht in hoch- (MG 450 kD) und mittelmolekulare (MG 200 kD), sowie niedermolekulare (MG 40-130 kD) wie die in dieser Studie verwendeten Lösungen mit einem Molekulargewicht von 70 kD.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften und damit das in-vivo Verhalten der jeweiligen Substanz wird jedoch im Wesentlichen durch Art und Weise der Hydroxyethylierung bestimmt (174,176,178). Da die Glukosemoleküle an drei Stellen freie OH-Gruppen tragen, an Position 2, 3 und 6, kann auch an diesen Stellen eine Substitution erfolgen.

Dabei gibt das Substitutionsmuster PS (= *pattern of substitution*) die Verteilung der Hydroxyethylgruppen für das C2- und das C6-Atom der Glukosemoleküle an (10:1/6,5:1/5:1/3:1) und der Substitutionsgrad DS (= *degree of substitution*) die Anzahl der substituierten Glukosemoleküle mit mindestens einer OH-Gruppe (0,7/0,62/0,5/0,4).

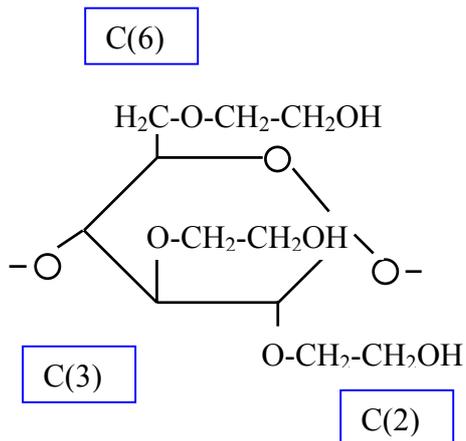


Abb. 2

Anhydroglukoseeinheit in alpha-1,4-glykosidischer Verknüpfung

In Abhängigkeit vom Substitutionsgrad und in geringerem Maße vom C2/C6-Hydroxyethylierungsverhältnis variiert die Geschwindigkeit des enzymatischen Abbaus und somit die Dauer des Volumeneffektes. Je höher der Substitutionsgrad und das C2/C6-Verhältnis, desto langsamer wird die HES gespalten und umso länger ist die intravasale Verweildauer (177, 178, 179).

Ob sich diese und weitere unterschiedliche Charakteristika im Aufbau der HES-Moleküle bezüglich ihrer Ausgangssubstanz, z.B. unterschiedlicher Verzweigungsgrad und Gehalt an Phosphorsäureestern auf das in-vivo Verhalten, hier insbesondere auf Hämostasie und plasmatische Gerinnung auswirken, soll Gegenstand dieser Untersuchung sein.

1.2 Hämostase

Bei Verletzungen des Gefäßendothels wird eine Reaktion des Organismus und seiner Kompartimente ausgelöst; die Blutstillung (Hämostase) setzt ein und führt innerhalb weniger Minuten zu einer Abdichtung des Defekts. Damit wird ein komplexes Wechselspiel zwischen Endothel, subendothelialer Matrix, Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung in Gang gebracht, das sich zur vereinfachten Darstellung in drei Phasen einteilen lässt und hier nur extrem verkürzt dargestellt werden soll:

- **Bildung des primären Thrombozytenpfropfes, primäre Hämostase:** Durch die Zerstörung der Endothelschicht kommt es zum Kontakt zwischen Komponenten der subendothelialen Matrix mit Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Die Plättchen heften sich durch den von-Willebrand-Faktor vermittelt an das freiliegende Kollagen an (*Adhäsion*). Die Adhäsion ist also der initiale Schritt der Blutstillung und der von-Willebrand-Faktor der wichtigste Ligand in dieser Reaktion. Zusätzlich werden die Thrombozyten aktiviert, ändern ihre Form (*shape change*) und setzen aus Granula gespeicherte Stoffe frei, die die Adhäsion auch weiterer Thrombozyten fördern (z.B. von-Willebrand-Faktor, Fibronectin), die Vasokonstriktion unterstützen (z.B. Serotonin, Thromboxan A₂) und letztlich zur -zunächst reversiblen- Zusammenballung der Thrombozyten (*Aggregation*) führen (u.a. ADP, Thromboxan A₂, PAF).
- **Stabilisation des Thrombozytenpfropfes:** Praktisch gleichzeitig wird durch Bindung von Gewebsthromboplastin an aktivierten Faktor VII die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems ausgelöst. Das dabei gebildete Thrombin leitet einerseits die irreversible Aggregation der Plättchen ein und katalysiert andererseits die Fibrinbildung. Die Polymerisation der Fibrinmonomere führt letztendlich zur Stabilisierung und Verankerung des Gerinnsels und konsolidiert damit den anfänglich losen Thrombozytenpfropf.
- **Fibrinolyse:** Parallel dazu werden Mechanismen der Gegenregulation wirksam. Plasminogen bindet sich an Fibrin und kann später nach Umwandlung in Plasmin die vernetzten Fibrinstränge wieder auflösen. Damit wird die Voraussetzung für die Reorganisation des Gerinnsels im Rahmen der Wundheilung geschaffen.

Physiologische Einflussgrößen, die insbesondere den Ablauf der primären Hämostase beeinflussen können, sind dabei neben der Blutviskosität und rheologischen Faktoren (Fließgeschwindigkeit, laminare und turbulente Strömung) auch die Zusammensetzung des Blutes (Zellbestandteile, Kolloidanteil etc.).

Aus dem oben skizzierten Ablauf komplex ineinandergreifender Mechanismen sollen nachfolgend jene Faktoren hervorgehoben werden, welche im Mittelpunkt dieser Untersuchung stehen:

1.2.1 Von-Willebrand-Faktor

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein großmolekulares Glykoprotein mit einer multimeren Struktur, der aus den Weibel-Palade-Körpern der Endothelzellen sowie den α -Granula der Plättchen freigesetzt wird und mehrere Funktionen hat:

- Der vWF ist das wichtigste Adhäsionsmolekül der primären Hämostase. Im Plasma liegen die vWF-Multimere in globulärer Form vor. Nach Bindung an Bestandteile der subendothelialen Matrix (insbesondere Kollagen) entfalten sich die vWF-Multimere unter dem Einfluss des strömenden Blutes (shear stress). Dabei werden Bindungsstellen für thrombozytäre Glykoproteine (insbesondere GP-Ib-IX-Komplex) zugänglich. Über diese thrombozytären Bindungsstellen bildet er eine Brücke zwischen Plättchen und verschiedenen Bestandteilen der subendothelialen Matrix.
- Die Bindung des vWF an GP-Ib induziert die Plättchenaktivierung und damit eine Konformitätsänderung der Glykoproteine IIb/IIIa auf der Membran der Thrombozyten. An den nunmehr aktivierten GPIIb/IIIa-Komplex binden sowohl der vWF als auch Fibrin(-ogen), Fibronectin und andere Proteine, vernetzen die Plättchen untereinander und führen zur Stabilisierung des Thrombozytenpfropfes.
- Der vWF ist Trägerprotein für Faktor VIII (FVIII), bildet mit ihm einen nonkovalenten Bindungskomplex und schützt ihn so vor vorzeitigem proteolytischem Abbau durch Protein C. Damit nimmt der vWF indirekt Einfluss auf die plasmatische Gerinnung.

Die plättchenaggregierende Eigenschaft am großmolekularen Anteil des vWF wird als Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (RiCo) bezeichnet, die mittels Laurell-Elektrophorese nachgewiesene antigene Determinante des vWF als das vWillebrand-Antigen (vWF:Ag). Ein quantitativer oder qualitativer Defekt des vWF oder seiner Multimere führt zum angeborenen oder erworbenen von-Willebrand-Syndrom (auch „Willebrand-Jürgens-Syndrom“), das zu den häufigsten angeborenen hämorrhagischen Diathesen gehört. Das klinische Erscheinungsbild des von-Willebrand-Syndroms ist je nach zugrundeliegendem Defekt sehr unterschiedlich ausgeprägt. Es kann klinisch zunächst stumm verlaufen und sich dann in post-operativen Nachblutungen manifestieren, aber auch primär mit Neigung zu Hämatomen, Nasen- und Zahnfleischbluten, Menorrhagien, im Einzelfall auch mit Gelenkblutungen einhergehen.

Das erworbene von-Willebrand-Syndrom wurde schon vor Jahren im Zusammenhang mit myeloproliferativen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen, insbesondere Lupus erythematodes, mit Wilms-Tumor oder Hypothyreose beschrieben (25, 32, 107), aber auch nach Gabe von Dextran 70 und HES (31, 41, 135,169).

1.2.2 Faktor VIIIc

Der Faktor VIII (FVIII; Antihämophiles Globulin A, FVIIIc für FVIII – clotting-activity) bildet mit dem vWF einen im Blut zirkulierenden Komplex mit nicht kovalenter Bindung (57). Faktor VIII wird durch Thrombin aktiviert und wirkt als Cofaktor der Serinprotease Faktor IXa. In Anwesenheit von FVIII wird die Aktivierung von Faktor X um ein Vielfaches beschleunigt. Durch aktiviertes Protein C wird aktivierter FVIII inaktiviert. FVIII ist ein akutes Phasenprotein, und seine Aktivität kann um ein Vielfaches gesteigert werden. Daher findet sich eine den Normbereich (50-100%) überschreitende Aktivität bei verschiedenen Erkrankungen, z.B. Gefäß-, Lebererkrankungen, Tumoren, entzündlichen Prozessen, aber auch bei massivem Blutverlust, Trauma, wie auch postoperativ oder allein bei psychischem oder körperlichem Stress, z.B. auch durch schmerzhafte Venenpunktion.

1.2.3 Thrombozytenaggregation

Als Aggregation wird der Vorgang der Koadhäsion zwischen Thrombozyten bezeichnet. Dabei kommt es in einem ersten Schritt zu einer lockeren Verbindung der Thrombozyten über Fibrinogenbrücken (primäre Aggregation). Dieser Vorgang ist zunächst noch reversibel. Nach Freisetzung von thrombozytären Inhaltsstoffen (ADP, TxA_2) im Rahmen der Thrombozytenaktivierung kommt es dann zur irreversiblen Aggregation (sekundäre Aggregation). Wesentliche Voraussetzungen für den Ablauf der Aggregation sind Scherkräfte (Kontaktwahrscheinlichkeit zwischen Thrombozyten) und das Vorhandensein von Calcium-Ionen und Fibrinogen. Weiterhin kann eine Thrombozytenaggregation erst nach Konformitätsänderung des GP-IIb/IIIa-Komplexes auf der Thrombozytenoberfläche erfolgen, da dieser im ruhenden Zustand kein plasmatisches Fibrinogen binden kann. Die Bindung von Fibrinogen an den aktivierten Komplex GP-IIb/IIIa ist wiederum nur in Anwesenheit von Ca^{++} möglich.

Unter dem Einfluss von aggregationsauslösenden Substanzen wie Adrenalin und Thrombin kommt es auch zu morphologischen und funktionellen Veränderungen der Thrombozyten. Die Bindung dieser Agonisten an ihre spezifischen Rezeptoren der Plättchenmembran führt zur Freisetzung von Ca-Ionen aus ihren intrazellulären Speichern. Diese Ausschüttung von Calcium ist mit der Aktivierung der Phospholipase und der daraus resultierenden Freisetzung von Arachidonsäure verknüpft. Das aus der Arachidonsäure gebildete Thromboxan A_2 wird aus den Thrombozyten freigesetzt und bewirkt die weitere Ausschüttung von Calcium aus dem Dense-tubular-System der Plättchen. Die steigende Konzentration der freien Ca-Ionen im Cytoplasma führt zur Bildung eines Komplexes aus Calcium und dem calciumbindenden Protein Calmodulin, der wiederum über Zwischenstufen die Bildung eines Actin-Myosin-Komplexes bewirkt. Dieses dem Actomyosin des Muskels entsprechende kontraktile Element der Thrombozyten vermag ATP zu hydrolysieren und so Energie für eine Änderung der Membrankonfiguration zu liefern. Es kommt zur Formveränderung der Thrombozyten

(shape change) mit Ausbildung von Pseudopodien. Die äussere Plättchenmembran kommt in direkten Kontakt mit dichten Granula, aus denen die weiteren Inhaltsstoffe wie ADP, Serotonin und Calcium freigesetzt werden, die erneut die Phospholipase aktivieren und über die Thromboxansynthese aus Arachidonsäure den Aggregationsvorgang perpetuieren.

Die Prüfung der Thrombozytenaggregation in der Methode nach Born und Cross ist mittels photometrischer Messung durch Zugabe verschiedener physiologischer Induktoren wie ADP, Arachidonsäure, Adrenalin und Kollagen zu plättchenreichem Plasma möglich. Ristocetin, ein aus *Nocardia lurida* isoliertes Antibiotikum, induziert die Aggregation von Thrombozyten nach Gabe zu einer Plättchensuspension nur bei Vorliegen des von-Willebrand-Faktors in ausreichender Konzentration. Wahrscheinlich vermittelt es die Bindung des von-Willebrand-Faktors an das Glykoprotein Ib der Thrombozytenmembran (56,156). Aus diesem Grund ist die Ristocetin-induzierte Aggregation von besonderer Bedeutung für die Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms.

1.3 HES und Gerinnung

Von den künstlichen kolloidalen Volumenersatzmitteln zeigen insbesondere Dextran und Hydroxyethylstärke spezifische Interaktionen mit Faktoren und Funktionen der Blutgerinnung, die nicht allein dilutionsbedingt sind; die Gelatine gilt dagegen als relativ inert. Dabei steht die Beeinflussung der Faktor VIII-Aktivität bzw. des von-Willebrand-Faktors mit einer konsekutiven Verlängerung der aPTT im Mittelpunkt der Diskussion.

Zur Inzidenz von Blutungskomplikationen in Zusammenhang mit HES-Infusionen liegen bislang keine exakten, zum Teil auch widersprüchliche Daten vor. Trotzdem wurde aufgrund einzelner Kasuistiken über Blutungen, die nach Gabe größerer Volumina von HES wiederholt beobachtet wurden, eine Limitierung der Dosis von der Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer festgelegt (26).

Schon 1985 wies Stump (166) mit einer Untersuchung an freiwilligen Probanden darauf hin, dass die Infusion von hochsubstituierter hochmolekularer 6% HES 450/0,7 zu einem signifikanten Abfall des Faktors VIIIc auf ca. 50% des Ausgangswertes führte, was unter Albumin und NaCl-Lösung nicht nachweisbar war. Diese Befunde konnten in einer perioperativen Studie von Claes (28) mit gynäkologischen und neurochirurgischen Patienten bestätigt werden. Ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom nach wiederholter Gabe von hochsubstituierter mittelmolekularer HES 200/0,62 wies Treib (180) mittels Analyse der Multimere bei 6 Patienten nach. Conroy (29) zeigte, dass diese Verminderung durch die Gabe von Desmopressinacetat (DDAVP) aufgehoben werden kann. Desmopressin bewirkt die Ausschüttung des von-Willebrand-Faktors, v.a. der großen Multimeren sowie des Faktor VIIIc aus den Endothelzellen.

In der bereits zitierten Arbeit von Stump wurde ebenso eine statistisch signifikante Verlängerung der aPTT nachgewiesen, eine ähnliche Differenz der aPTT nach Gabe von

HES und Albumin fand auch Vogt (196). Kuitunen (96, 122) bestätigt diesen Befund sowohl für hochmolekulare hochsubstituierte HES 400/0,7 als auch für hochsubstituierte HES 120/0,7 geringeren Ausgangsmolekulargewichtes, sowie einen Abfall des von-Willebrand-Faktors in einer Untersuchung an kardiochirurgischen Patienten.

Boldt et al. (17) untersuchten ebenfalls bei kardiochirurgischen Patienten den Einfluß zweier verschiedener HES-Lösungen auf die Thrombozytenaggregation mit ADP, Epinephrin und Kollagen und fanden dabei eine signifikante Korrelation zwischen beeinträchtigter Aggregation der Thrombozyten und perioperativem Blutverlust, jedoch nur in der Patientengruppe, die mittelgradig substituierte hochmolekulare HES 450/0,5 erhalten hatte, nicht in den Vergleichsgruppen mit HES 200/0,5, also gleichem Substitutionsgrad, aber geringerem Molekulargewicht, auch nicht in den untersuchten Gruppen mit Albumin und Gelafundin.

Um der Frage nach dem Einfluss der Hydroxyethylstärke auf die verschiedenen Gerinnungsparameter und vor allem der klinischen Relevanz nachzugehen, fasste Warren in einer Übersichtsarbeit (198) die Ergebnisse mehrerer Studien zusammen. Von insgesamt 18 aufgeführten Arbeiten zeigten 6 intra- und postoperative Untersuchungen keinerlei Einfluss auf die Gerinnung, 8 Arbeiten wiesen eine Beeinträchtigung der Laborparameter ohne klinische Signifikanz nach, während bei 4 Arbeiten auch ein klinisch signifikanter Effekt auf postoperativen Blutverlust sowie Rate der Re-Operationen gezeigt wurde. Dabei ist anzumerken, dass praktisch alle zitierten Arbeiten mit hochsubstituierter hochmolekularer HES 450/0,7 durchgeführt wurden, sich jedoch in vielerlei Hinsicht und möglicher Einflussfaktoren unterscheiden, die ihre Vergleichbarkeit einschränken. Es finden sich in-vitro wie in-vivo Untersuchungen, an gesunden Probanden wie an Patienten intra- oder post-operativ mit Eingriffen unterschiedlicher Art, nach einmaliger oder mehrfacher Gabe von Substanzen, die sich hinsichtlich ihres Molekulargewichtes, ihres Substitutionsmusters und -grades sowie ihrer Ausgangssubstanz unterscheiden.

Gezielte systematisch angelegte Studien zum Einfluss verschiedener HES-Präparate auf die Gerinnungsparameter liegen von Treib et al. vor (177,178).

Bei Patienten mit 10-tägiger Hämodilutionstherapie untersuchte er den Einfluss des in-vivo-Molekulargewichtes auf die Thrombozyten und auf Faktor VIII (176), sowie den Effekt von HES-Lösungen, die sich entweder in Substitutionsgrad oder Substitutionsmuster unterschieden (177,178). Aus seinen Untersuchungen ging hervor, dass insbesondere schwer abbaubare Hydroxyethylstärke mit Parametern der Gerinnung interferiert. HES mit einerseits höherem Ausgangsmolekulargewicht, aber vor allem mit hohem molaren Substitutionsgrad ($MS > 0,6$) und/oder hohem Substitutionsmuster ($PS > 8$) beeinträchtigt speziell den FaktorVIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex. HES mit einem niedrigem in-vivo-Molekulargewicht hat dagegen weniger Auswirkungen auf die Gerinnung, wie auch aus einer Untersuchung von Jamnicki (78) hervorgeht. Er verglich HES 70/0,5 und HES 200/0,5 bezüglich ihrer Auswirkung auf plasmatische Gerinnung, von-Willebrand-Faktor und auf Analyseparameter im Thrombelastogramm.

Untersuchungen über den Einfluss der Ausgangssubstanz der Hydroxyethylstärke auf pharmakologisches Verhalten und speziell die Hämostase gibt es nur wenige. Nach Sommermeyer (159) können die strukturellen und physikochemischen Unterschiede zwischen der Wachsmais- und der Kartoffelstärke, insbesondere in der Verzweigung sowie im Restgehalt an Phosphorsäure-Estergruppen theoretisch zu unterschiedlichen Effekten im klinischen Einsatz führen.

1.4 Fragestellung

Vorangehende Studien haben gezeigt, dass Hydroxyethylstärke-Lösungen (insbesondere hochsubstituierte hochmolekulare HES) Einfluss auf die Gerinnung nehmen. Das gilt-
wenngleich auch in geringerem Ausmaß- auch für niedermolekulare Hydroxyethylstärke-
Lösungen.

Die vorliegende Untersuchung soll klären, ob zwei niedermolekulare, mittelgradig
substituierte HES-Lösungen (70/0,5), aus Kartoffel- oder aus Maisstärke hergestellt, sich
in ihrer Wirkung auf die primäre Hämostase, auf den FaktorVIII/von-Willebrand-
Komplex sowie auf die Thrombozytenaggregation und die plasmatische Gerinnung
unterscheiden und ob der Effekt nach Einmalgabe von 500 ml eine klinische Relevanz
hat.

Als sensitive und wichtigste Methode zur Prüfung der primären Hämostase wurde dazu
die Verschlusszeit im in-vitro-Blutungs-Test (PFA[®]) bestimmt. Die Thrombozyten-
aggregation wurde in der Methode nach Born und Cross bestimmt. Weiterhin wurden die
Einzelfaktoren des FVIII/von-Willebrand-Komplexes und ergänzend die globalen
Parameter der plasmatischen Gerinnung gemessen.

Da kolloidale Volumenersatzmittel auf die rheologischen Eigenschaften des Blutes
gleichermaßen Einfluss nehmen wie auf Komponenten der Blutgerinnung und zudem
vielfältige Interaktionen zwischen diesen Systemen existieren, wurden zudem
Änderungen der Plasmaviskosität, des kolloidosmotischen Drucks und der Konzentration
korpuskulärer Bestandteile des Blutes untersucht.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 09.02.06
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. B.Maisch
Referent:	PD Dr. T.Zeiler
Korreferent:	Prof. Dr. M.Max

2. Material und Methoden

2.1 Infusionslösungen

Im Rahmen der Studie wurden zwei niedermolekulare 6%ige HES-Lösungen mit einem mittleren Molekulargewicht von 70.000 und einem Substitutionsgrad von 0,5 untersucht; das aus Maisstärke hergestellte Rheohes[®] (Fa.B.Braun Melsungen AG; Ch.B.:7485D17A), sowie das auf Kartoffelstärke basierende Rheopond[®] (Fa.Serag-Wiessner; Ch.B.:751916). In der Kontrollgruppe wurde Ringer-Lösung[®] (Fa.Fresenius; Ch.B.:8111A62) verwendet.

Die beiden zu vergleichenden HES-Lösungen unterscheiden sich nur in ihrer Ausgangssubstanz, während sie in Konzentration, mittlerem Molekulargewicht, Substitutionsgrad und Elektrolytzusammensetzung übereinstimmen.

	Rheopond [®]	Rheohes [®]	Ringer [®]
Konzentration (%)	6	6	
Mittleres MG	70.000	70.000	
Substitutionsgrad	0,51	0,55	
C2/C6-Ratio	6:1	3,5:1	
Na (mmol/l)	154	154	147
Cl (mmol/l)	154	154	156
Osmolarität (mOsm/l)	310	320	309
Kalium (mmol/l)			4,0
Calcium (mmol/l)			2,3
Infusionsmenge (ml)	500	500	1000

Tab. 1 Charakteristika der Infusionslösungen

Kartoffel- und Maisstärke

Als Rohstoff für die Produktion von HES wird entweder Wachsmais- oder Kartoffelstärke eingesetzt.

HES-Lösungen auf Kartoffelstärkebasis sind z.B. Serag-HAES[®] 6%/10% oder Infukoll[®] HES 6%/10% sowie das in dieser Studie verwendete Rheopond[®]. Zu den handelsüblichen Stärkelösungen aus Maisstärke gehören HAES-Steril[®], Voluven[®] und Rheohes[®].

Beide Stärkelösungen unterscheiden sich in mehreren Aspekten:

- Grundbausteine der Stärken sind **Amylopectin und Amylose**. Beide Elemente sind alpha-glykosidisch aus Glukoseeinheiten zusammengesetzt. Bei der linear aufgebauten Amylose ist die Glukose über 1,4-Bindungen verknüpft, Amylopectin ist dagegen durch gleichzeitige 1,6-Verknüpfungen stark verzweigt. Der Verzweigungsgrad liegt bei 4-5%.
Während Wachsmaisstärke fast ausschließlich aus dem heterogen verzweigten Amylopectin besteht, enthält Kartoffelstärke noch ca. 24% der linearen Amylose, welche aufgrund ihrer Struktur ein instabileres Molekül ist als Amylopectin.
- Durch seine bäumchenartig verzweigte Struktur hält das Amylopectin Wasser besser fest. Es hat eine höhere **Wasserbindungskapazität** als Amylose und garantiert so das Erreichen des notwendigen kolloidosmotischen Drucks.
- Es findet sich bei der Kartoffelstärke ein höherer **Phosphorsäureestergehalt** als bei der Wachsmaisstärke; d.h. ein Anteil von 10-20 nmol Phosphat pro mg Stärke welches als Estergruppe an das Amylopectin gebunden ist.
- Dieser höhere Gehalt an Phosphatestern ist nach einer in-vitro Untersuchung von Burchard und Aberle (1) möglicherweise die Ursache für eine signifikant erhöhte **Viskosität** der Lösungen aus Kartoffelstärke. Diese ist somit im Gegensatz zur Maisstärke mit einem wesentlich geringeren Gehalt an Phosphorsäureestergruppen ein schwacher Polyelektrolyt. Durch die gleichartigen Ladungen kommt es zur Abstoßung in den Zweigen eines Moleküls und damit zum Absinken der Segmentdichte.

	Rheopond [®]	Rheohes [®]
Amylose (%)	20	5
Amylopectin (%)	80	95
Wasserbindungskapazität (gH₂O/g)	12-14	20
Phosphorsäureestergruppen (ppm)	875	7
Verzweigungsgrad	4,9	5,8

Tab. 2 Unterschiede zwischen Wachsmais- und Kartoffelstärke

- Eine Untersuchung von Pöhlmann weist auch auf Unterschiede in der **Molekulargewichtsverteilung** zweier Stärken aus Kartoffel und Mais mit einer mittleren Molekülmasse von 200kD hin (134). Im Gegensatz zum molekular einheitlichen Albumin ist HES - wie auch andere künstliche Kolloide - ein breit verteiltes multimolekulares Gemisch. Das angegebene mittlere Molekulargewicht besitzt nur eine geringe Aussagekraft, da Präparate mit verschieden breiter Verteilung zwar denselben Mittelwert, aber ein sehr unterschiedliches physiologisches Verhalten aufweisen können. Neben der Berechnung des Massenmittels ist somit die Bestimmung der Spitzenfraktion (=10% des oberen Molekulargewichtsbereiches) und der Bodenfraktion (=10% des unteren Molekulargewichtsbereiches) eine Methode zur Charakterisierung der Einheitlichkeit einer Lösung. Während bei der Herstellung von HES aus Kartoffelstärke mehr klein- und hochmolekulare Anteile eliminiert werden, erstreckt sich die Molekülanzahl von Wachsmaisstärke auf einen ausgedehnteren Bereich von 13 kD (Bodenfraktion- vs. 28 kD bei Kartoffelstärke) bis 780 kD (Spitzenfraktion- vs. 500 kD). Abhängig von ihrer Moleküldichte und vom Zustand des Empfängers (Permeabilität der Membranen) können Moleküle geringen Gewichtes rasch über die Nieren ausgeschieden werden und so nicht mehr für die Wirkung zur Verfügung stehen. Die Nierenschwelle für HES liegt bei ca. 50-60 kD (123).

Erst bei hohen Spitzenfraktionen >700 kD nimmt die Tendenz zur Speicherung von Reststärken zu. Eine großmolekulare Fraktion dient als Pool, aus welchem über einen gewissen Zeitraum kleinmolekulare Anteile abgespalten werden, die die höchste kolloidosmotische Aktivität besitzen und für den initialen Volumeneffekt verantwortlich sind. Somit kann durch enzymatisches Nachliefern aktiver Teilchen der rasche Verlust kleiner Moleküle über die Niere wieder ausgeglichen werden und ein verlängerter Volumeneffekt resultieren.

2.2 Patientenkollektiv

In die Untersuchung wurden insgesamt 37 orthopädische Patienten aufgenommen, bei denen aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen (degenerative oder traumatische Gelenkbeschwerden: Gonarthrose, Innenmeniskus- bzw. Außenmeniskusläsion, Osteochondrosis dissecans) eine Knie-Arthroskopie oder eine Metallentfernung bei Z.n. Frakturversorgung der unteren Extremität durchgeführt wurde. Es handelte sich dabei um kurzdauernde Eingriffe (ca. 30min OP-Dauer) in Blutsperre und ohne Blutverlust, die entweder in Intubationsnarkose (28 Pat.) oder in Spinalanästhesie (9 Pat.) durchgeführt wurden.

Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert:

- Gruppe A** (12 Pat.) : Rheohes[®]
- Gruppe B** (12 Pat.) : Rheopond[®]
- Gruppe C** (13 Pat.) : Ringer[®] (Kontrollkollektiv)

Dabei wurden folgende Ausschlusskriterien beachtet:

- Einnahme von Acetylsalicylsäure innerhalb der letzten 10 Tage
- Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika oder oralen Antikoagulantien bzw. präoperative Heparintherapie
- Bekannte Gerinnungsstörungen unterschiedlicher Genese (Faktor-VIII-Mangel, von-Willebrand-Syndrom etc.)
- Schwere Begleit- bzw. Grunderkrankungen, die eine erweiterte Infusions- und medikamentöse Therapie im Rahmen des operativen Eingriffs erforderten
- zu niedrige Thrombozytenzahlen, so dass die für die Messungen erforderliche Thrombozytenkonzentration nicht hergestellt werden konnte
- pathologische Befunde im IVBT

Um die anamnestisch erhobenen Daten orientierend zu überprüfen und eine Medikamenteneinnahme auszuschließen, wurde zunächst eine Blutprobe des Patienten im IVBT mit CaCl₂ (Thrombostat 4000, Fa.von der Goltz, Seon) in Doppelbestimmung untersucht. Bei pathologischen Befunden (Verschlusszeit >234 sec; Blutvolumen >279 µl) wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

Die low-dose-Heparinisierung mit 3x5000 IE / 2x7500 IE unfraktioniertem Heparin s.c. bzw. niedermolekularem Heparin 1x tgl. s.c. zur Thromboseprophylaxe galt nicht als Ausschlusskriterium.

Alle Patienten wurden gemäß den Anforderungen der Ethikkommission über den Inhalt der Studie aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis zur Untersuchung erteilt.

2.3 Blutentnahme und Vorbereitung der Proben

Die Patienten bekamen eine großlumige Verweilkanüle mit einem Durchmesser von mindestens 18G in eine Unterarmvene gelegt, über die zu den unter Abschnitt 2.4 genannten Zeitpunkten die Blutproben entnommen und die jeweiligen Lösungen verabreicht wurden. Die erste Blutentnahme erfolgte unmittelbar nach Legen der Verweilkanüle, bei der zweiten und dritten Blutentnahme wurden zuvor 10 ml Blut aspiriert und verworfen.

Das für die Untersuchung im PFA/IVBT und zur Herstellung von PRP und PAP bestimmte Blut wurde in zwei 10 ml Citrat- Monovetten (Na-Citrat 3,8%, 1:10) vorsichtig aspiriert, durch sofortiges behutsames Umschwenken gemischt und bis zur Weiterverarbeitung 30 min gelagert. Für die Bestimmung von kleinem Blutbild und der Plasmaviskosität wurden zwei 5ml EDTA-Röhrchen, für die Messung des Kolloid-osmotischen Druckes eine 5 ml trocken heparinbestäubte Monovette verwendet.

Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma (PRP) wurde das Citratblut 15 min bei 790 U/min zentrifugiert (Varifuge ® K; Fa. Heraeus-Christ) und der Überstand bis 0,5 cm oberhalb des "Buffy Coats" abpipettiert.

Nach Abheben des PRP wurden die Blutproben 10 Minuten bei 3100 U/min erneut zentrifugiert, wodurch sich plättchenarmes Plasma (PAP) als Überstand ergab, welcher ebenfalls präzise vom Blutkuchen getrennt wurde. Die als Pellet anfallenden Erythrozyten und Leukozyten wurden verworfen.

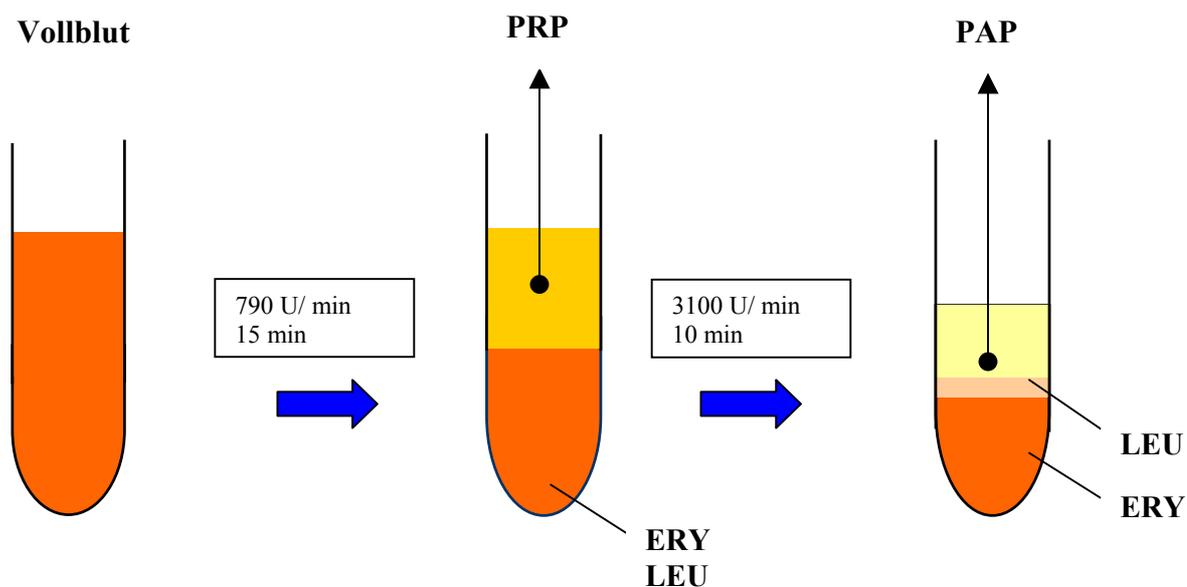


Abb. 3 Herstellung der Messproben;
PRP= Plättchenreiches Plasma; PAP= Plättchenarmes Plasma;
ERY= Erythrocyten; LEU= Leukocyten

2.4 Messzeitpunkte und Untersuchungsablauf

Die Blutproben wurden zu drei Messzeitpunkten T1, T2 und T3 entnommen:

- T1** : vor Infusionsbeginn
- T2** : 30 min nach Infusion von 500 ml HES bzw. 1000 ml Ringerlösung (Infusionsdauer 30 min)
- T3** : 4 h nach der vorhergehenden Blutentnahme (T2)

Dabei wurde beachtet, dass die Patienten in dem 4-stündigen Zeitraum zwischen den Entnahmen T2 und T3 keine zusätzliche Flüssigkeit oral oder intravenös bekamen.

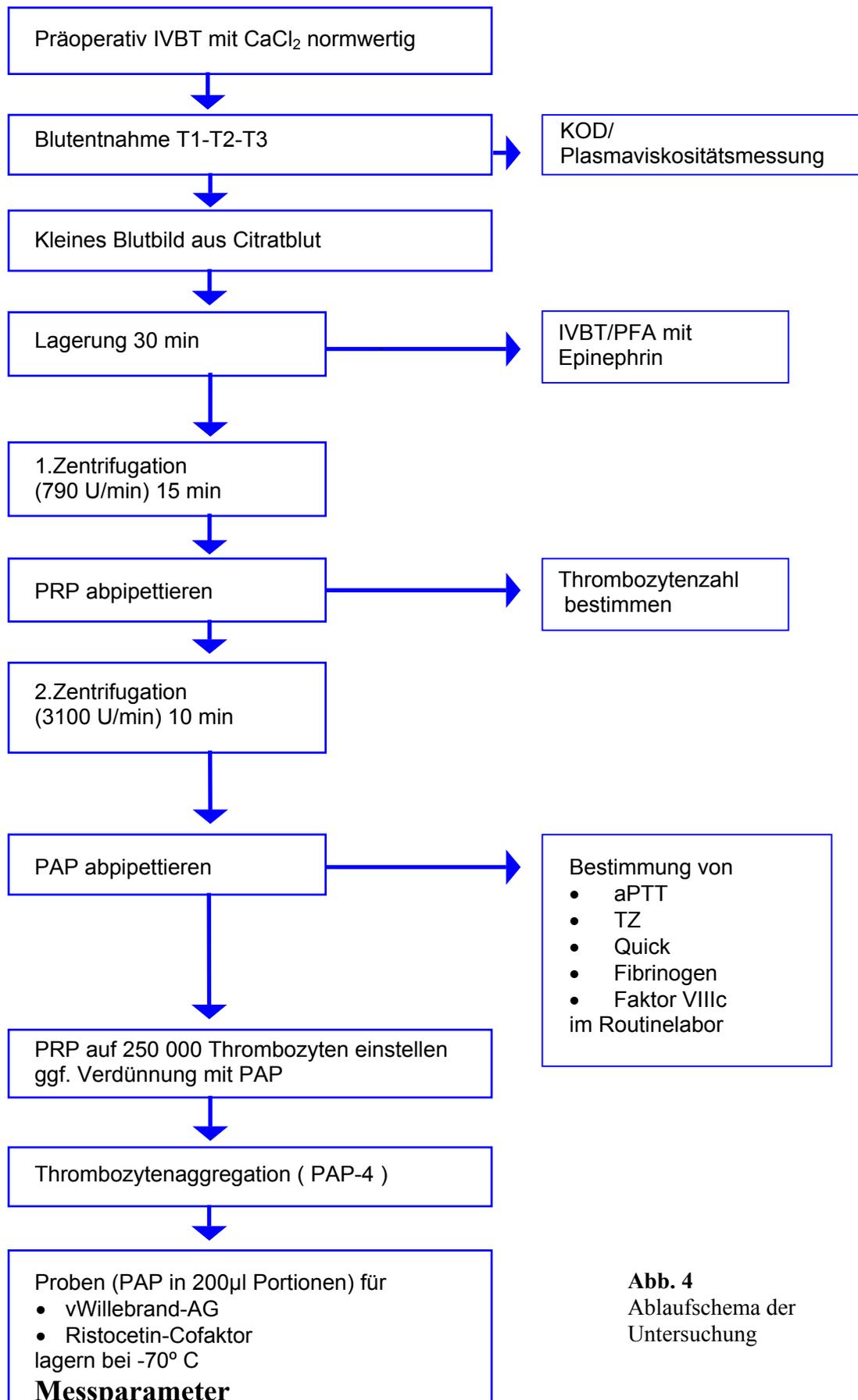


Abb. 4
Ablaufschema der
Untersuchung

5.1 Biometrische Daten

Alter	[Jahre]
Größe	[m]
Gewicht	[kg]
Body Mass Index (BMI)	[kg·m ⁻²]

5.2 Plasmatische Gerinnungsparameter

Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	[sec]
Thrombinzeit (TZ)	[sec]
Fibrinogen	[mg/dl]
Quick	[%]
Faktor VIIIc (FVIIIc)	[%]
Ristocetin-Cofaktor (RiCo)	[%]
Von-Willebrand-Antigen (vW:AG)	[%]

5.3 Rheologische und Laborchemische Parameter

Hämatokrit (HKT)	[%]
Thrombozyten (PLT)	[x10 ³ /μl]
Hämoglobin (HGB)	[g/dl]
Kolloidosmotischer Druck (KOD)	[mmHg]
Plasmaviskosität (PV)	[Pa·s]

5.4 In-vitro-Blutungstest

Verschlusszeit (VZ)	[sec]
Blutvolumen (V)	[μl]
Initialer Blutfluss (IF)	[μl/min]

5.5 Thrombozytenaggregation

Maximale Aggregation (Agg)	[%]
----------------------------	-------

mit den Aggregationsinduktoren in folgenden Konzentrationen :

Ristocetin	1.5 mg/ml
	1.0 mg/ml
Kollagen	4 μg/ml
ADP	4 μmol/l
	2 μmol/l
Arachidonsäure	5 mg/ml

2.6 Prinzip und Durchführung angewandter Methoden

2.6.1 IVBT / Thrombostat[®] 4000

Die Bestimmung der in-vitro-Blutungszeit mit dem Thrombostat[®] 4000 wurde präoperativ durchgeführt, um bei den Probanden eine Störung der primären Hämostase z.B. durch eine Medikamenteneinnahme auszuschließen.

Prinzip

Das verwendete Messsystem Thrombostat[®] 4000 (Fa. von der Goltz, Seeon) nach dem von Kratz und Born 1985 (93) erstmals beschriebenen Messprinzip ermöglicht eine In-vitro-Simulation der primären Hämostase und damit auch eine Aussage über die globale Thrombozytenfunktion.

Das Prinzip des IVBT besteht darin, dass unter konstantem Druck von -40 mbar antikoaguliertes Blut über eine Kapillare angesaugt wird und so mit einem kollagenbeschichteten und CaCl₂-getränkten Filter der Messzelle in Kontakt kommt. Dieser Einmalfilter besitzt eine zentrale Öffnung, an der die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten initiiert wird. Im Verlaufe dieses Vorgangs durchfließt ein bestimmtes Blutvolumen in bestimmter Zeit mit veränderlicher Flussgeschwindigkeit die Filteröffnung bis zu ihrem vollständigen Verschluss. Während der Messung sorgt ein Regelkreis aus Schrittmotor, Pumpe, Drucksensor und Mikroprozessor für konstanten Unterdruck sowie Erfassung der Parameter „initialer Blutfluss“ (IF), „Verschlusszeit“ (VZ) und „Blutvolumen“ (V).

Labormaterial und Reagenzien

- Thrombostat[®] 4000, Fa. von der Goltz Seeon, Deutschland
- Eppendorf-Gefäße aus Kunststoff; Volumen 1,5 ml
- 2 x 1 ml antikoagulierte Vollblutproben (Na-Citrat 3,8%; 1:10)
- 10 ml-Citrat-Monovetten
- Eppendorf-Pipetten (1000µl, 50µl)
- Teflon-Kapillaren (0,2 x 30 mm)
- Zelluloseazetatfilter, kollagenbeschichtet (Typ I); Charge 2/91 und 15/09/91
- Aggregationsstimulanz: CaCl₂; 0,002 molar, 40µl

Durchführung

Die Messungen im IVBT wurden als Doppelbestimmung pro Patient durchgeführt. Nach der Entnahme des Patientenblutes wurden Proben von jeweils 2 x 1000µl in je ein verschließbares Eppendorf-Gefäß pipettiert und 30 min bei Raumtemperatur gelagert. Dann wurden diese Blutproben im Wärmeblock der Messeinrichtung 5 min bei 37°C vorinkubiert. Die im Kühlschrank (4°C) aufbewahrten Zelluloseacetatfilter wurden ebenfalls mindestens 5 min vor Messbeginn entnommen. In die Vertiefung in der Mitte des kollagenbeschichteten Filters wurden je 40µl der vorbereiteten CaCl₂-Lösung pipettiert und die Teflon-Kapillare an den Filter angeschlossen, wobei insbesondere auf freie Durchgängigkeit der Kapillare geachtet wurde. Die so vorbereiteten Filter wurden ebenfalls im Wärmeblock bei 37° inkubiert. Vor Beginn der Messung wurde die Oberkante des Zelluloseacetatfilters mit Paraffinöl benetzt, um einen luftdichten Anschluss an das Messsystem zu gewährleisten. Da es während der Inkubation zu einer Sedimentation der Erythrozyten im Versuchsansatz kommen kann, wurden die Blutproben vor dem Messbeginn nochmals vorsichtig durchmischt und der Testlauf gestartet.

Die Messung wurde automatisch beendet, sobald entweder der Schrittmotor sich über 12 sec nicht mehr bewegt hat, das gesamte Volumen der Blutprobe durch die Filteröffnung geflossen ist oder eine Zeit von 456 sec überschritten wurde. Die registrierten Parameter wurden über einen angeschlossenen Drucker alphanumerisch sowie graphisch als Volumenstrom- und Blutvolumenkurve ausgegeben.

Nach jedem Testlauf wurden die wiederverwendbaren Teflon-Kapillaren mit Aqua bidestillata und anschließend mit isotonischer Kochsalzlösung gründlich durchspült, gereinigt und trocken aufbewahrt.

Auswertung

Der Prozessor des Thrombostat[®] 4000 registrierte folgende Parameter :

Parameter	Kürzel	Einheit	Maximalwert	Definition
Initialer Fluss	IF	µl/min		Initialer Blutfluss vor Beginn der Messung
Volumen	V	µl	900	Blutvolumen bis zum vollständigen Filterverschluss
Verschlusszeit	VZ	sec	486	Verschlusszeit bis zum vollständigen Filterverschluss

Tab. 3 Messparameter des Thrombostat[®] 4000

Normwerte:	IF (µl/min)	68 - 140
	V (µl)	79 - 279
	VZ (sec)	98 - 234

Die Angabe des Normbereiches bezieht sich auf die laborspezifischen Normwerte für den IVBT mit CaCl₂. Bestimmungen mit irregulärem Verlauf der Blutvolumen- oder der

Volumenstromkurve die reproduzierbar waren, galten dann als Ausschlusskriterium des Patienten aus der Untersuchung.

Grundlage dieser Bewertung sind umfangreiche Untersuchungen der Marburger Arbeitsgruppe, die belegen, dass der IVBT Störungen der primären Hämostase empfindlicher als andere übliche Funktionstests erkennt (93,94).

2.6.2 IVBT / PFA-100™

Der Einfluss der Infusionslösungen auf die primäre Hämostase wurde mit dem PFA-100™ Analysengerät der Fa. Dade International Inc. untersucht. Der PFA-100™ stellt die Weiterentwicklung des Thrombostat 4000 dar.

Prinzip

Das Funktionsprinzip des PFA-100™ entspricht dem des Thrombostat 4000, d.h. es wird unter konstantem Druck von -40 mbar antikoaguliertes Blut aus dem Probenreservoir über eine Kapillare zur Membran geleitet und dort durch Agonisten die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten ausgelöst. Eine der wesentlichen Veränderungen ist die Integration des Blutbehältnisses und der Kapillare in die Messzelle.

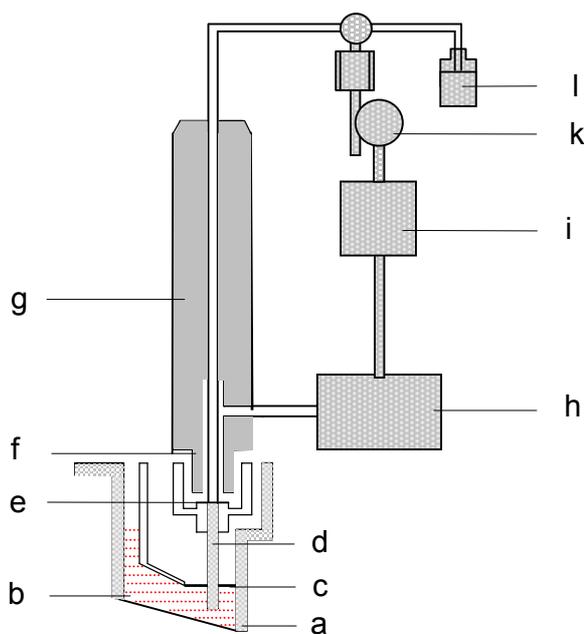


Abb. 5
Schematischer Aufbau des
PFA-100™

- | | |
|---|--|
| a | Messzelle |
| b | Blutprobe |
| c | Schutzfolie |
| d | Kapillare |
| e | beschichteter
Epinephrin/Kollagenfilter |
| f | Integrierter Dispenser
für Startlösung |
| g | Vakuumkolben |
| h | Drucktransducer |
| i | Mikroprozessor
(Drucksteuerung) |
| k | Spritzenantrieb |
| l | Startlösung |

Die PFA-100™ Messzelle besteht aus mehreren integrierten Einzelbestandteilen: der Kapillare (ID 200µm), dem Probenreservoir und der biologisch aktiven Membran mit

zentraler Filterapertur (ID 147µm), die die Gefäßwandverletzung simuliert. Diese Membran ist beschichtet mit Kollagen, Typ I (Pferd), sowie einem Agonisten, entweder ADP (Adenosin-5'-Diphosphat, 50µg) oder Epinephrin (Epinephrin-Bitartrat, 10µg), das in unserer Untersuchung verwendet wurde.

In einer Fassung aus Polypropylen unterhalb der Membran befindet sich die Kapillare aus rostfreiem Stahl. Eine dünne Plastikmembran trennt Probenreservoir und Kapillare und verhindert den Blutkontakt während der Inkubationsperiode.

Zu Beginn des Tests wird die Membran automatisch mit Startlösung (0,9%ige NaCl-Lösung) durchtränkt und aktiviert. Durch den angelegten Unterdruck wird die Kapillare durch die Trennungsmembran gesogen und die zuvor inkubierte Blutprobe (3 min bei 37°C) aspiriert. Nach der Passage der Öffnung wird die Probe in einer über der Membran befindlichen Kammer gesammelt, und die Thrombozyten kommen mit der Kollagenbeschichteten Membran in Kontakt. Wie in einem verletzten Blutgefäß werden die Thrombozyten durch den Kontakt mit dem Kollagen aktiviert und beginnen, sich am Rand der Öffnung anzulagern und von dort aus auszubreiten (*Adhäsionsphase*). Bei der Anlagerung an Kollagen beginnt die Freisetzung von Agonisten wie ADP (*Freisetzungsphase*). Durch das in der Membranbeschichtung enthaltene Epinephrin bzw. ADP werden die Thrombozyten zur Expression von Glykoprotein-IIb-IIIa-Rezeptoren und zur Aggregatbildung angeregt (Aggregationsphase). Während dieses Prozesses wird ein Plättchenthrombus gebildet, wodurch sich die Öffnung immer mehr verengt, bis sie vollständig verschlossen ist. Der Blutfluss wird dabei kontinuierlich verringert, bis er schließlich ganz zum Stillstand kommt. Das Gerät bestimmt die Zeit vom Beginn des Tests bis zum vollständigen Membranverschluss als Verschlusszeit (VZ; in sec), sowie das austretende Blutvolumen (V; in µl) und die initiale Flussgeschwindigkeit (IF; in µl/min).

Labormaterial und Reagenzien

- PFA-100™ Analysengerät, Fa. Dade International Inc., Miami, USA
- Dade® PFA-Messzelle Kollagen/Epinephrin (Charge PCE-359, PCE-363)
- 2 x 800µl antikoagulierte Vollblutproben (Na-Citrat 3,8%; 1:10)
- 10 ml Citrat-Monovetten
- Eppendorf-Pipette (1000µl)

Durchführung

Zu Beginn jedes Arbeitstages wurde ein automatisierter Selbsttest des PFA-Gerätes zur Qualitätskontrolle durchgeführt.

Die Messzellen, die in der geschlossenen Originalverpackung im Kühlschrank (4°C) aufbewahrt waren, wurden mindestens 15 min vor Beginn des Tests entnommen und auf Raumtemperatur gebracht. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden nur mit Epinephrin beschichtete Filter verwendet.

Das abgenommene Blut wurde zunächst 30 min bei Raumtemperatur gelagert, um die Thrombozyten in den Ruhezustand zurückkehren und plättchenaktivierende Faktoren, wie z.B. ADP abklingen zu lassen. Vor dem Pipettieren wurde die Blutprobe behutsam drei- bis viermal gemischt. 800µl Blut wurden in die Öffnung der Messzelle unter Vermeidung von Luftblasenbildung vorsichtig pipettiert und der Testlauf nach dem Einsetzen von Kassette mit Messzelle gestartet.

Die Proben wurden spätestens nach 1h bis max. 2h nach der Entnahme untersucht, um Störeinflüsse, die aus Blutabnahme, Antikoagulation, Aufbewahren und Abkühlen in-vitro resultieren und die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen, möglichst gering zu halten.

Auswertung

Pro Probe wurden nacheinander zwei Einzelbestimmungen in getrennten Testläufen durchgeführt und der Mittelwert errechnet. Bei hohem Variationskoeffizienten (>10%, sowie bei Durchflussfehlern wurde der Testlauf wiederholt.

Die Messparameter Verschlusszeit (VZ), Blutvolumen (V) und initialer Fluss (IF) werden alphanumerisch und graphisch als Volumenstromkurve ausgegeben. Als Referenzbereiche für Verschlusszeit und Volumen galten die im Labor ermittelten Normwerte;

für Epinephrin : VZ 107 (73-141) sec
 V 328 (244-412) μ l

Die Kurvenauswertung ist beim PFA-100™ dadurch erleichtert, dass der Mikroprozessor Fehlerläufe selbständig erkennt und entsprechende Fehlermeldungen ausdrückt bzw. auf dem Display anzeigt.

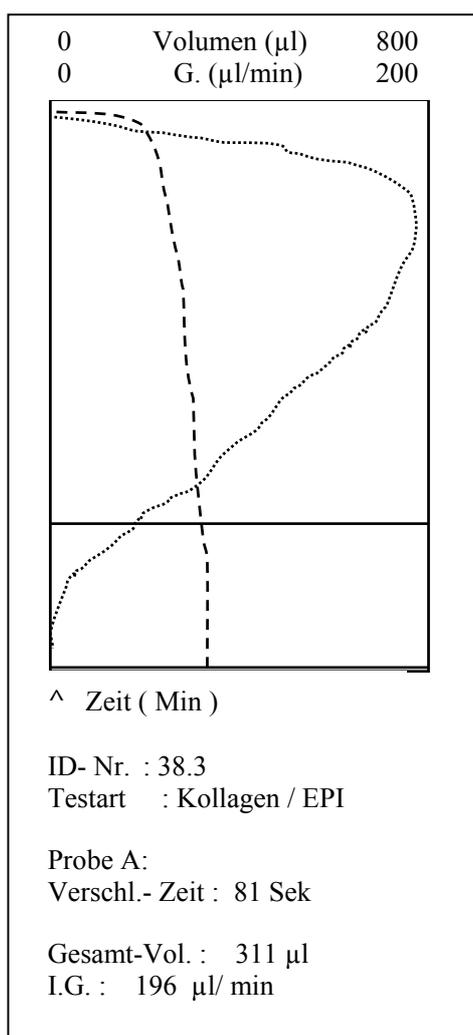


Abb. 6

Beispiel für einen Ausdruck der Volumenstromkurve am PFA-100™ mit Kollagen/Epinephrin beschichteten Messzellen

2.6.3 Thrombozytenaggregation / PAP-4

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde die 1963 von Born und Cross (22) eingeführte und von Breddin modifizierte Methode eingesetzt.

Prinzip

Das verwendete Aggregometer PAP-4 (Fa. BIO/DATA) ermöglicht eine dynamische Messung der Änderung der optischen Dichte eines plättchenreichen Plasmas nach Zugabe eines die Aggregation induzierenden Agens.

Die zu untersuchende Probe des plättchenreichen Plasmas befindet sich im Strahlengang des Photometers und wird gleichmäßig und schnell (1000 U/min) mittels Magnet gerührt. Nach Zugabe eines Stimulanz führt die daraufhin einsetzende Aggregation zu einer Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension. Diese Abnahme wird prozentual in Abhängigkeit der Transmission des autologen plättchenarmen Plasmas, das als Reagenzienleerwert fungiert, gemessen und ist somit quantitativer Ausdruck der Aggregationsfähigkeit des PRP.

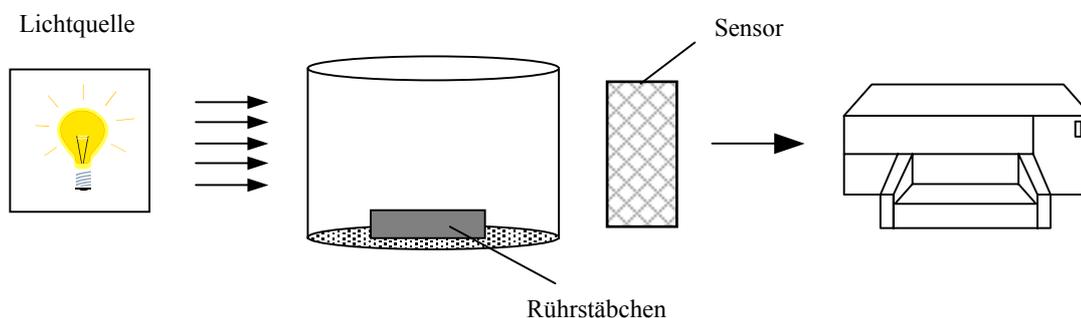


Abb. 7 Schematischer Aufbau des Aggregometers

Labormaterial und Reagenzien

- Vierkanalaggregometer Platelet Aggregation Profiler, Modell PAP4 (Fa. BIO/DATA)
- silikonisierte Testküvetten (Fa. BIO/DATA)
- Rührmagnete (Fa. BIO/DATA)
- 500µl plättchenarmes Plasma
- 6 Proben zu je 450µl plättchenreiches Plasma mit 250.000 Thrombozyten/µl

Zur Herstellung von PRP mit 250.000 Thrombozyten/ μl wurde das plättchenreiche Plasma mit einem entsprechenden Volumen an autologem PAP verdünnt. Anschließend wurde die Thrombozytenzahl im Sysmex[®] überprüft und die Plättchensuspension 10 min in einem verschlossenen Sarstedtröhrchen aufbewahrt.

- Thrombozytenaggregationsinduktor (jeweils 50 μl):
- ◆ Kollagen : Kollagenreagenz Horm[®] (Fa. NYCOMED); Ch.:545021
Das Kollagenreagenz Horm[®] enthält 5 mg Kollagenfibrillen in 5 ml isotoner Glucoselösung als Suspensionsmedium. Das Konzentrat (1mg/ml) wurde mit dem beigefügten Puffer verdünnt (zweifach 1:5) bis zur erwünschten Konzentration von 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bzw. 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ als Endansatz (1:10) in der Testküvette. Die Herstellung des Reagenz wurde unter sterilen Bedingungen und streng im Eiswasserbad durchgeführt.
- ◆ Ristocetin : Ristocetinsulfat (Fa. Paesel + Lorei); Ch.: 851 2103 B
100 mg Lyophilisat wurden in 0,58% NaCl-Lösung (hergestellt aus 12,88 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung und 7,2 ml Aqua Destillata) aufgenommen, ca. 10 bis 15 min bei Raumtemperatur gelöst und auf die Endkonzentration von 15 mg/ml bzw. 10 mg/ml gebracht; im Endansatz entsprechend 1,5 bzw. 1 mg/ml.
- ◆ Arachidonsäure : Arachidonic Acid (Fa. mölab); Ch.: 0670 0025 A
Der Inhalt eines Fläschchens mit Natriumarachidonat-Lyophilisat wurde mit 0,5 ml bidestilliertem Wasser (pH 6,8- 7,2) aufgelöst. Das rekonstituierte Reagenz hat eine Konzentration von 5mg/ml.
- ◆ ADP : ADP-Reagenz M 471,2 (Fa. Böhringer); Ch.: 199117
47,12 mg ADP wurden in 10 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung aufgelöst, davon 1ml mit 99ml NaCl zur Lösung mit 100 μmol ADP weiterverdünnt (=10 μmol im Endansatz). Aus dieser Verdünnung wurden die Konzentrationen :
ADP 4 μmol : 1 Teil ADP 10 μmol + 1,5 Teile NaCl
ADP 2 μmol : 1 Teil ADP 10 μmol + 4 Teile NaCl hergestellt.
Die jeweiligen Lösungen wurden dabei streng im Eiswasserbad gehalten.

Die vorbereiteten Aggregantien wurden in 200 μl Portionen bei -70°C eingefroren.

Durchführung

Zu Beginn jedes Arbeitstages wurde das PAP-4 -Gerät gemäß Bedienungsanleitung vorgewärmt und geeicht. Nach Einstellung des PRP auf die optimale Thrombozytenkonzentration von 250.000 \pm 50.000 wurde es in einem verschlossenen Sarstedt-Röhrchen ruhen gelassen. Da ausschließlich Citratblut verwendet wurde, war die Einstellung des pH-Wertes nicht erforderlich.

Zunächst wurden 500µl plättchenarmes Plasma in eine Testküvette pipettiert und als Reagenzienleerwert in den PAP-4 eingebracht. Entsprechend wurde eine Küvette mit 450µl homologem plättchenreichen Plasma gefüllt, mit einem Magnetrührer versehen in den Strahlengang des Photometers eingebracht und dort bei 37°C inkubiert. Nach 5 min Inkubation wurde das Aggregometer zur automatischen Nullpunkteinstellung gestartet und 50µl des jeweiligen Aggreganz hinzugegeben. Die Transmissionsänderung in % der Transmission des Reagenzienleerwertes wurde durch den integrierten Schreiber als Kurve aufgezeichnet. Der Messvorgang wurde nach Erreichen einer stabilen Aggregationskurve, spätestens nach 10 min beendet.

Auswertung

Für die Auswertung der Plättchenaggregationen wurde nur die Maximalamplitude der Aggregationskurve verwendet. Die durch shape change entstandene Extinktionsabweichung und die initiale Aggregationsgeschwindigkeit wurden nicht berücksichtigt. Die Angabe der Messwerte erfolgte in Prozent.

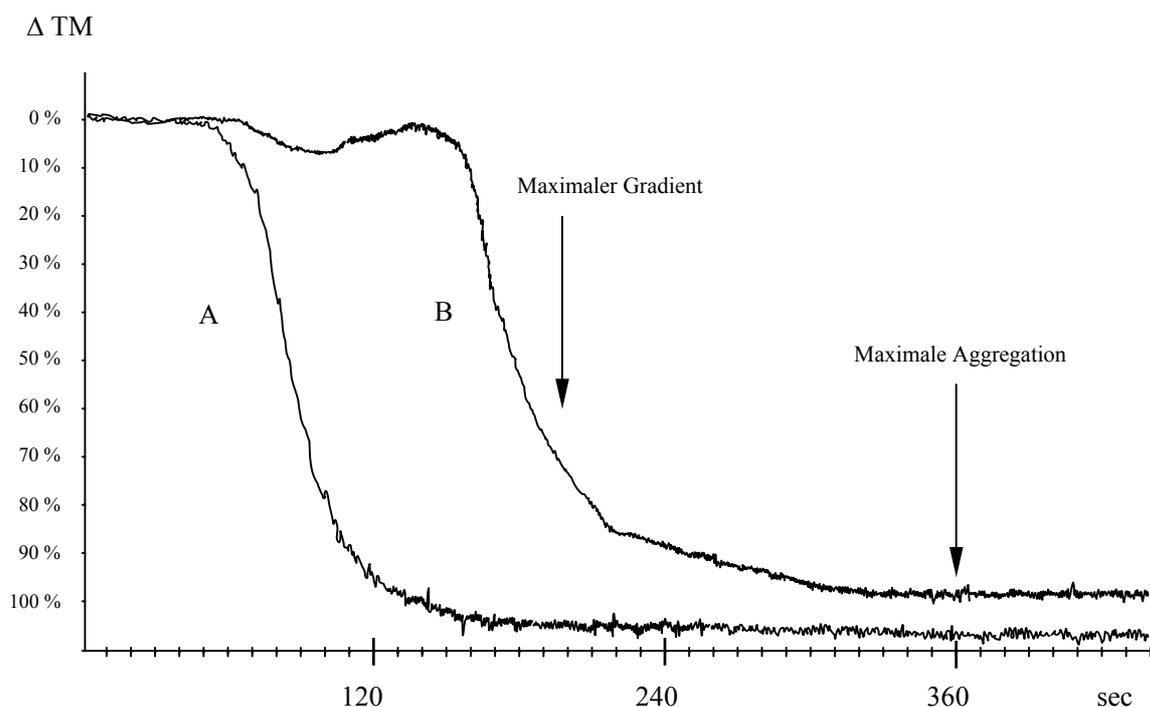


Abb. 8 Beispiele des typischen Aggregationsverlaufes auf 1,5 mg/ml Ristocetin (A) und 4 µg/ml Kollagen (B).

Δ TM = Transmission

Nach Induktorzugabe nimmt die Transmission zunächst durch den Verdünnungseffekt bedingt geringfügig zu. Nach einigen Sekunden kommt es zu einer vorübergehenden Abnahme der Lichtdurchlässigkeit (s. Kurve B), die die Phase der Formveränderung der Thrombozyten widerspiegelt. Der nachfolgende steile Anstieg der Transmission gibt die Aggregationsphase wieder, wobei der Wert des steilsten Anstiegs dem maximalen Gradienten entspricht. Es wird dann eine Plateauphase erreicht, in der die Aggregation abgeschlossen ist und der Wert der höchsten Transmission die maximale Aggregation darstellt.

2.6.4 Von-Willebrand-Antigen / Elektroimmundiffusion

Bei der Untersuchung des von-Willebrand-Antigens (vWF:Ag) handelt es sich um eine quantitative Bestimmung entsprechend der Methode der Elektroimmundiffusion nach Laurell, einer eindimensionalen elektrophoretischen Trennung von Proteinen in einem antiserumhaltigen Agarosegel (7).

Prinzip

Die zu untersuchende Plasmaprobe wird in einem definiertem Volumen auf das Agarosegel aufgetragen. Bei der elektrophoretischen Wanderung des Plasmaproteins bzw. des vWF:Ag wird es von den korrespondierenden Antikörpern im Gel präzipitiert, und es entsteht ein langgestrecktes raketenförmiges Immunpräzipitat, dessen Länge proportional der Plasmakonzentration des Antigens ist.

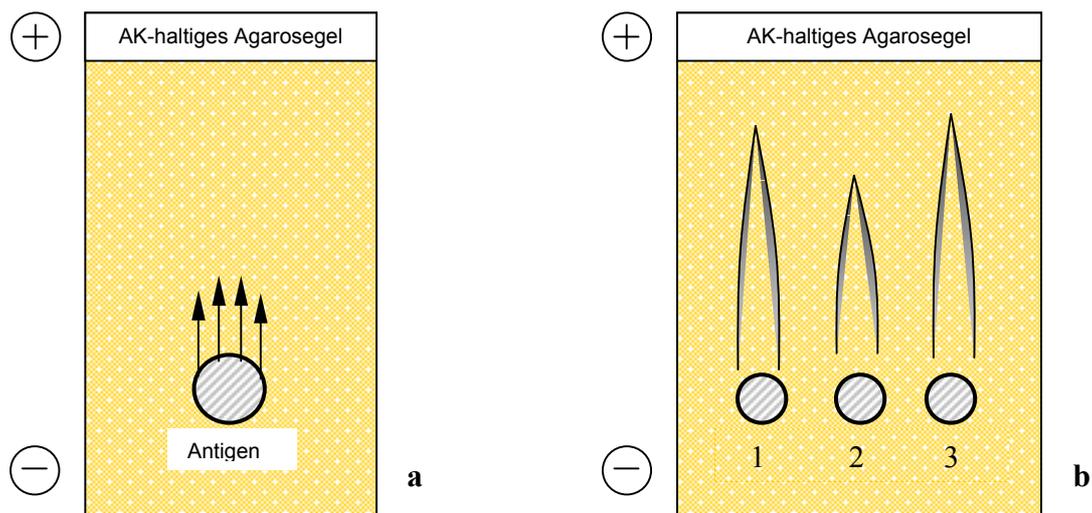


Abb. 9 Elektroimmundiffusion (Raketentechnik) nach Laurell

a: Prinzip: Eine Folie ist beschichtet mit Antikörperhaltigem Agarosegel, in das mehrere Löcher von 3 mm Ø gestanzt sind. In diese Stanzlöcher werden die zu prüfenden Patientenserum gefüllt. Bei der anschließenden Elektrophorese diffundieren die Antigene anodenwärts in das AK-haltige Agargel.

b: Endstadium: Raketenförmige Präzipitatbildung während der Wanderung der Antigene im elektrischen Feld. Die Länge der Präzipitate entspricht dem jeweiligen Antigengehalt im Patientenserum und kann mittels Bezugskurve ermittelt werden.

Labormaterial und Reagenzien

- Elektrophoresesystem RADIOPHOR M3 (FA. IMMUNO AG)
- Reagenziensatz EIDFIX[®] (Fa. IMMUNO AG)
 - Gelfolien (2x7 Auftragsstellen); Ch.-B./Lot No. AP76000 und AP81000
 - TRIS-Glycinpuffer-Konzentrat
 - Protein Färbe-/ Entfärbelösung C.V.
 - Humanes Referenz- und Kontrollplasma
 - Gel- und Trockenblotter
 - e·i·d·Reader
- Plasmaproben (200µl plättchenarmes Plasma)
- Pipette 5µl
- Färbewannenset und Pressgewicht (IMMUNO AG)
- Fön

Durchführung

Zur Herstellung der erforderlichen Pufferlösung wurde das Pufferkonzentrat mindestens 30 min vor Gebrauch aus dem Kühlschrank entnommen, mit 480 ml Aqua dest. vermischt und dann zu je 250 ml in beide Seiten der Elektrophoresekammern gefüllt. Die Gelfolien sowie die tiefgefrorenen Plasmaproben wurden aufgetaut bzw. auf Raumtemperatur gebracht.

Das gefriergetrocknete Referenz- und Kontrollplasma wurde mit jeweils 1 ml Aqua dest. aufgelöst und für 30 min stehengelassen. Zur Aufstellung einer Bezugskurve wurde das Referenzplasma 1:2 und 1:4 mit TRIS-Glycinpuffer weiterverdünnt. Da von Normwerten und entsprechend höheren Konzentrationen an vWF:Ag ausgegangen wurde und die obere Grenze des Messbereiches durch die Konzentration des vWF:Ag im Referenzplasma gegeben ist, wurden die Probandenplasmen wie auch das Kontrollplasma in TRIS-Glycinpuffer 1:2 vorverdünnt.

Je 5µl der verdünnten Proben wurden in die Auftragsstellen der Gelfolie pipettiert, wobei bei jedem Elektrophoreselauf mit jeweils zwei Gelfolien eine Bezugskurve (aus Referenzplasma 1:4, 1:2 und unverdünnt) erstellt und auf jeder Folie ein Kontrollplasma aufgetragen wurde. Die in den Folienträger eingespannte Gelplatte wurde dann in die vorbereitete Pufferlösung eingetaucht, die Kammer verschlossen und die Elektrophorese mit 40 mA konstanter Stromstärke gestartet. Nach Abschluss der Elektrophorese nach 150 min wurde die Gelfolie geblottet und gefärbt:

Zunächst wurde die Folie mit einem Blatt angefeuchteten Gelblotter und zwei Blatt Trockenblotter bedeckt, 20 min lang gepresst, anschließend 10 min in 0,9%iger NaCl-Lösung gewaschen und nochmals 5 min gepresst. Nach vollständigem Trocknen in heißem Luftstrom wurde die Folie in der Protein-Färbelösung C.V. 5 min lang gefärbt, danach kurz unter fließendem Wasser abgespült und in Protein Entfärbelösung C.V. 2mal 5 min lang entfärbt. Nach dem Entfärben wurde die Folie getrocknet und bedarfsweise zur besseren Darstellung der Präzipitatlinien nochmals entfärbt und getrocknet.

Auswertung

Die Höhe der raketenförmigen Präzipitate wurde mit dem zugehörigen e·i·d·Reader bestimmt. Zur Auswertung wurde die gemessene Präzipitathöhe des Referenzplasmas (in mm) in den drei Konzentrationen unverdünnt, 1:2 und 1:4 gegen die Proteinkonzentration (in %) auf linearem Millimeterpapier aufgetragen und durch die Punkte die Bezugskurve gelegt. Die Konzentrationen der Probandenplasmen konnten dann auf der Kurve abgelesen werden.

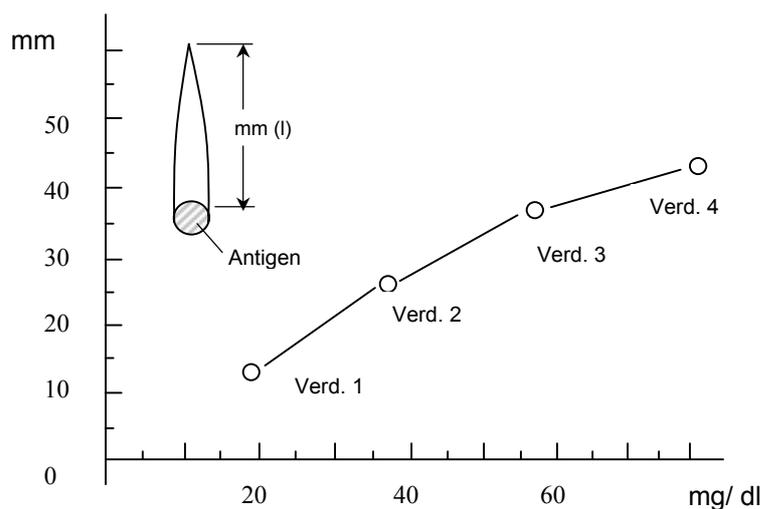


Abb. 10 Bezugskurve zur quantitativen Ermittlung des Antigengehaltes nach dem Laurell-Verfahren

2.6.5 Ristocetin-Cofaktor-Aktivität

Beim Ristocetin-Cofaktor handelt es sich um den im klinischen Alltag wichtigsten und sichersten Einzelparameter der Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms mit hoher Sensitivität. Ristocetin, ein nicht mehr gebräuchliches dem Vancomycin verwandtes Antibiotikum, hat die Eigenschaft, Thrombozyten in plättchenreichem Plasma in Abhängigkeit von der Konzentration des von-Willebrand-Faktors zu agglutinieren (24, 124).

Prinzip

Die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität des von-Willebrand-Faktors im Plasma wurde über die Plättchenaggregation bestimmt (vgl. 2.6.3). Die Messungen erfolgten aus zuvor eingefrorenen plättchenfreien Plasmaproben und lyophilisierten Plättchen nach der Methode von Weiss et al.(201) mit dem PAP-4 (Platelet Aggregation Profiler) der Firma BIO/DATA.

Labormaterial und Reagenzien

- Aggregometer Platelet Aggregation Profiler, PAP-4 (Fa. BIO/DATA)
- Von-Willebrand-Testpackung (Fa.mölab[®]) mit
 - lyophilisierten Thrombozyten, 4 ml
 - Ristocetin-Reagenz, 0,5 ml
 - Normal-Referenz-Plasma (von-Willebrand-Faktor), 0,5 ml der Konzentration 90-110% Aktivität, standardisiert mit dem WHO Referenz Material
 - Abnormales Kontrollplasma (von-Willebrand-Faktor Defizit), 0,5ml
 - Tris Puffer Salzlösung, pH 7,5; 10ml
- Eppendorf-Pipetten (1ml, 500 μ l, 50 μ l)
- silikonisierte Testküvetten (Fa. BIO/DATA)
- Rührmagnete (Fa. BIO/DATA)
- Plasmaproben, PAP, 50 μ l

Durchführung

Die Plasmaproben wurden vor Verwendung der Raumtemperatur angeglichen und die Testreagenzien nach Anleitung des Herstellers mit Tris-Puffer bzw. destilliertem Wasser aufbereitet. Vor jeder Testreihe war es erforderlich, aus der Verdünnungsreihe des Normal-Referenz-Plasmas eine Standardkurve zu erstellen, die vom Gerät gespeichert wurde. Nach Einbringen des Leerwertes aus je 250 μ l Tris-Puffer und rekonstituierten Thrombozyten wurden jeweils 400 μ l Thrombozytensuspension und 50 μ l Ristocetin in eine Küvette pipettiert, vorsichtig gemischt, mit Magnetrührer versehen und im Aggregometer 2-3 min auf 37°C vorgewärmt. Nach Setzen der Basislinie (stabil bei 0 %) wurden 50 μ l der zu untersuchenden Plasmaprobe hinzugefügt. Da wir auch hier, entsprechend den Werten des vWF:Ag im Elektroimmunoassay, von Normwerten ausgingen, waren die Plasmaproben in Tris-Glycin-Puffer 1:2 vorverdünnt. Bei niedrigeren Werten wurde die Untersuchung mit unverdünnter Probe, bei Werten >120% mit 1:4, ggf. 1:8 Verdünnungen wiederholt.

Das von-Willebrand-Faktor-Defizit-Plasma mit einer Aktivität < 40% wurde zur Qualitätskontrolle wie ein Testplasma mit einbezogen.

Sobald auf dem Kurvenschreiber keine weitere Veränderung zu beobachten, d.h. die Agglutinationsreaktion abgeschlossen war, wurde der Testlauf gestoppt.

Auswertung

Während der Reaktion werden die Änderung der Lichttransmission, das Aggregationsmuster und das prozentuale Ausmaß kontinuierlich von einem Drucker aufgezeichnet. Der PAP-4 ermittelt die kinetische Verlaufsreaktion als Slope-Wert und berechnet bezogen auf die gespeicherte Eichkurve automatisch die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität in Prozent der Norm.

2.6.7 Kolloidosmotischer Druck

Zur Bestimmung des kolloidosmotischen Drucks (KOD) wurde das BMT 921 Onkometer (Dr. Wallner, BMT Messtechnik, Berlin) angewendet.

Prinzip

Das Prinzip dieser Messung des KOD stimmt mit allen heute verfügbaren Onkometern überein: eine semipermeable Membran mit definierter Ausschlussgrösse für Makromoleküle trennt die Referenzkammer mit elektrischem Druckaufnehmer von der darüberliegenden Messzelle.

Das Messsystem des BMT 921 Onkometer besteht aus zwei Funktionseinheiten, dem eigentlichen Messkopf mit Druckumwandler und dem elektronischen Anzeigegerät.

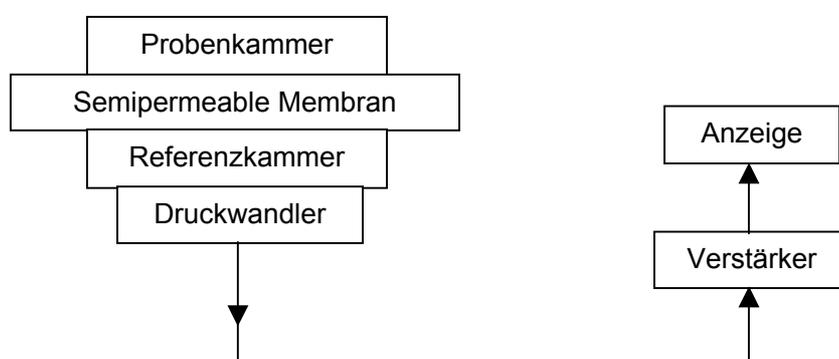
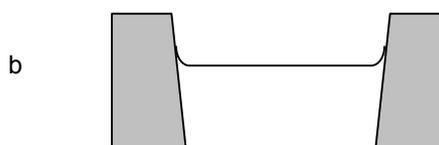
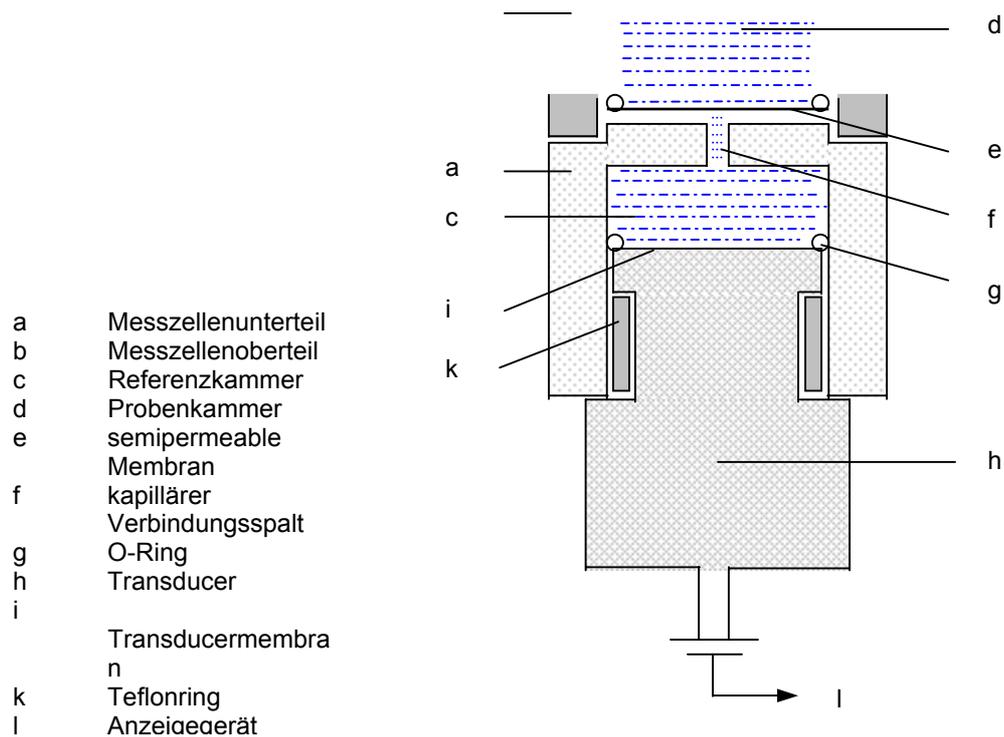


Abb. 11 Blockdiagramm zur Messtechnik des Onkometers

Die semipermeable Membran mit einem Durchmesser von 15mm und einer Ausschlussgrenze von 20000 Dalton liegt in einem nach oben konkav gewölbten Edelstahlsieb und wird durch einen O-Dichtring gehalten. Der obere Teil der Messkammer wird durch einen Schraubring fest mit dem Unterteil verbunden. Eine kleine Bohrung, die auf jeder Seite des Kammeroberteils bis knapp über die Membran reicht, ermöglicht den Anschluss von zwei Kunststoffschläuchen; der eine dient der Absaugung der Lösung mittels einer elektrischen Vakuumpumpe, der andere der Spülung mit einer handbetätigten Mikropumpe. Die Probenkammer wird nach oben durch einen Akrylglasdeckel verschlossen. Unterhalb des Edelstahlsiebes befindet sich die Referenzkammer, welche vollständig mit isotoner Kochsalzlösung luftblasenfrei gefüllt ist. Den Boden bildet die Edelstahlmembran des elektronischen Druckwandlers. Der Unterdruck in der Referenzkammer wird vom Druckwandler aufgenommen, im Hauptgerät elektronisch verstärkt und ist über eine Digitalanzeige ablesbar.

Abb. 9
Schematischer Aufbau
der Messeinheit des
IL-186-Weil-Onkometers





Labormaterial und Reagenzien

- BMT 921 Onkometer, Fa. Dr. Karl Thomae GmbH
- Eppendorf-Pipette (200µl)
- NaCl- Lösung, 0,9%
- Plasmaproben, je 2x 200µl

Durchführung

Die Blutproben wurden am liegenden Patienten mit heparinbeschichteten Monovetten entnommen und sorgfältig gemischt. Nach Abzentrifugieren der zellulären Bestandteile bei 2000 U/min wurde das Plasma sofort für die Messung verwendet.

Die obere mit isotoner Kochsalzlösung gefüllte Messkammer wird leergesaugt und 200 µl Probenmaterial vorsichtig ohne Berührung der Membran einpipettiert. Nach 30 sec wird die Probe abgesaugt und die Kammer erneut mit 200µl Plasma gefüllt. Bei Erreichen eines konstanten Messwertes nach etwa 1 min ertönt ein Signal und der gemessene Wert bleibt bis zum Löschen in der Anzeige gespeichert. Nach Beendigung der Messung wird die Probe abgesaugt, die Kammer mit frischer isotoner Kochsalzlösung zunächst dreimal sorgfältig gespült, anschließend mit NaCl-Lösung gefüllt und mit dem Akrylglasdeckel verschlossen, um ein Austrocknen der Membran zu verhindern.

Auswertung

Die Untersuchung der Proben wurde jeweils als Doppelbestimmung durchgeführt, und

der Mittelwert aus dem stabilen Wert, der so definiert ist, dass er sich nur noch um weniger als 0,4 mmHg/min ändert, errechnet.

Bei der Beurteilung der Messergebnisse müssen unterschiedliche Einflussfaktoren auf den kolloidosmotischen Druck berücksichtigt werden. Durch sofortiges Weiterverarbeiten der Blutproben nach Entnahme konnten Störfaktoren wie Temperaturdifferenz zwischen Plasma und Messgerät oder Inhomogenität der Probe durch Entmischung ausgeschlossen werden. Die zum Legen der Verweilkanüle erforderliche Stauung wurde möglichst kurz gehalten, um eine Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks infolge Kapillardruckanstiegs mit erhöhter Filtration von Flüssigkeit ins Interstitium zu vermeiden. Einen starken Einfluss übt die Körperposition des Patienten bei der Blutprobenentnahme aus. Bei liegenden Patienten ist der kolloidosmotische Druck etwa um 15% niedriger als bei stehenden Personen. Da die Bedingungen jedoch konstant waren, und die Proben bei allen Patienten und zu jedem Zeitpunkt im Liegen entnommen wurden, sind die Werte untereinander vergleichbar.

2.6.8 Weitere Parameter

Die Globaltests der plasmatischen Gerinnung, Quick, aPTT, Fibrinogen sowie Faktor

VIIIc wurden am Gerinnungsvollautomaten BCS (Behring) untersucht, Fibrinogen dabei nicht als abgeleitete Größe, sondern in der Methode nach Clauss.

Hämatokrit, Hämoglobin und Thrombozytenzahlen wurden am Blutbildautomaten (Sysmex® K 1000) bestimmt.

Die Messung der Plasmaviskosität mittels Kapillarviskosimetrie war Teil einer anderen Dissertationsarbeit, die Beschreibung der Methodik findet sich in der Untersuchung von Jung et al (83).

2.6.9 Statistik

Für alle Parameter wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen zu den angegebenen Messzeitpunkten berechnet. Nach Prüfung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurde Normalverteilung angenommen.

Zur statistischen Auswertung der Gruppenunterschiede wurden für Variablen ohne Messwiederholung die einfaktorielle Varianzanalyse, für Variablen mit Messwiederholung die zweifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

Zusätzlich wurde bei signifikantem Ergebnis der T-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich einzelner Gruppen untereinander sowie der T-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich einzelner Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe angewendet.

Die Nullhypothese (H_0) wurde abgelehnt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) bezüglich des Fehlers erster Art kleiner als 0,05 war. Somit wurden Werte von $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten Ergebnisse als Mittelwerte mit Standardabweichungen in Diagrammen und Tabellen aufgeführt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit bei der Vielfalt der untersuchten Parameter sind nicht alle Untersuchungen grafisch dargestellt. Eine vollständige Auflistung der gesamten Ergebnisse findet sich in Kapitel 7 (Tabellen).

Im Folgenden werden die drei untersuchten Gruppen mit **M** = Maisstärkepräparat Rheohes[®], **K** = Kartoffelstärkepräparat Rheopond[®] und **R** = Ringer[®] Lösung bezeichnet, die Untersuchungszeitpunkte als **t1** = vor Infusion, **t2** = 30 min nach Infusion, **t3** = 4h nach t2.

3.1 Biometrische Daten der Probanden

In den beiden Untersuchungsgruppen konnten jeweils 12 Patienten ausgewertet werden, die den Studienkriterien entsprachen, für die Kontrollgruppe waren es 13 Patienten. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Körpergröße und des Körpergewichtes und dem daraus errechneten body mass index (BMI).

		Rheopond [®]	Rheohes [®]	Ringer [®]
<i>n</i>		12	12	13
Alter	[Jahre]	42,8 (14,6)	37,1 (14,3)	43,6 (17,8)
Größe	[m]	1,74 (0,08)	1,74 (0,1)	1,71 (0,06)
Gewicht	[kg]	79,1 (15,3)	82,7 (17,6)	75,7 (12,6)
BMI	[kg·m⁻²]	26,2	27,1	25,9
F:M		5:7	3:9	7:6
Blutvolumen	[l]	4,63 (0,88)	4,80 (0,87)	4,35 (0,42)
Blutgruppe		4:8	2:10	4:9
O: non-O				
ITN:SPA		9:3	9:3	10:3

Tab. 4 Biometrische Daten mit Mittelwerten und Standardabweichungen
 BMI= body mass index; F:M= Frauen: Männer
 Blutvolumen errechnet nach der Formel von Lauer mann (s.Text)
 O: non O= Blutgruppenverteilung O- alle anderen als O
 ITN: SPA= Narkoseform: Vollnarkose (ITN) –Spinalanästhesie (SPA)

Durch die randomisierte Zuteilung in dem kleinen Kollektiv ergab sich für die Rheohes-Gruppe ein höherer Anteil an männlichen Patienten gegenüber der Rheopond-Gruppe sowie auch der Kontrollgruppe mit Ringerlösung. Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich des zirkulierenden Blutvolumens und des Verdünnungseffektes nach Infusion zu überprüfen, wurde das Blutvolumen -für Männer und Frauen getrennt- näherungsweise ermittelt. Grundlage dazu war die Formel nach Lauer mann et al (101) zur Bestimmung des Blutvolumens :

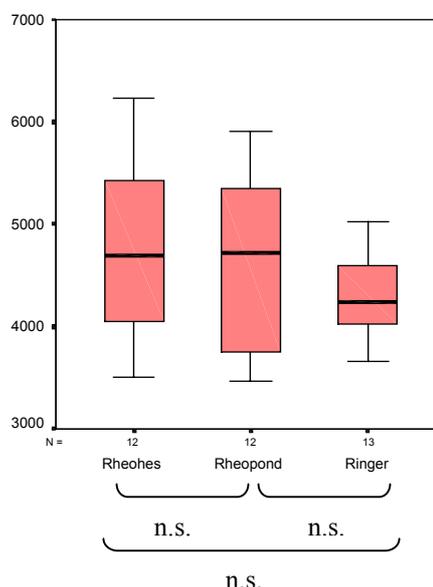
$$BV = \exp(6,9870 + 0,724 \times SA) \quad (\text{Frauen})$$

$$BV = \exp(7,0506 + 0,724 \times SA) \quad (\text{Männer})$$

Dabei wird die Körperoberfläche SA nach der Formel von Dubois (42) aus Grösse (in cm) und Gewicht (in kg) berechnet.

Zwischen den Untersuchungsgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der errechneten Blutvolumina. Die Werte waren dem grösseren Anteil an Männern in Gruppe B entsprechend am höchsten (4803,92 ml), in der Gruppe C mit dem größten Anteil an weiblichen Patienten am geringsten (4347,97 ml); die Unterschiede auch zwischen den einzelnen Gruppen waren jedoch nicht signifikant (s.Abb.13).

Abb. 13
Mittelwerte und
Standardabweichungen
des errechneten
Blutvolumens



Die Berücksichtigung von Blutverlusten war nicht erforderlich, da die Eingriffe alle in Blutsperrung durchgeführt wurden. Postoperative Verluste über Drainagen gab es in dem Zeitraum bis 4h nach der ersten Blutentnahme keine bzw. nur vereinzelt geringe in Mengen < 50 ml, die als nicht relevant erachtet wurden.

In jeder Untersuchungsgruppe waren jeweils drei Eingriffe in Spinalanästhesie (SPA) durchgeführt worden, alle übrigen in Vollnarkose mit Intubation (ITN).

Die Gesamtheit der ABO-Blutgruppen im untersuchten Kollektiv (n=37) entspricht in etwa der einer durchschnittlichen Normalverteilung in der mitteleuropäischen Bevölkerung:

Blutgruppe A > 40% , Blutgruppe O < 40%, Blutgruppe B ~ 10%, Blutgruppe AB ~ 6% (154).

Innerhalb der einzelnen Gruppen erwies sich die Verteilung der Blutgruppen aufgrund der kleinen Gruppengrößen im Rahmen der randomisierten Zuteilung allerdings als ungleichmäßig. Während sich die Gruppen Rheopond und Ringer in ihrem Verhältnis von Patienten mit Blutgruppe O gegenüber den Blutgruppen A, B und AB, zusammengefasst als non-O entsprachen, fanden sich nur zwei Patienten mit Blutgruppe O in der Rheohes-Gruppe.

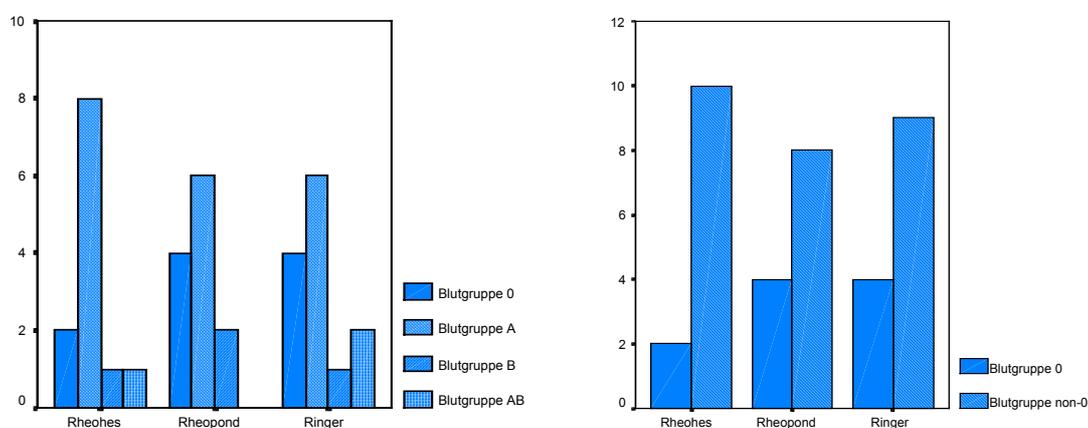


Abb. 14 Verteilung der Blutgruppen O-A-B-AB bzw. O-non-O in den Untersuchungsgruppen

Da die Blutgruppenzugehörigkeit mit der Konzentration des von-Willebrand-Faktors und des Ristocetin-Cofaktors korreliert, und zwar ansteigend in der Reihenfolge $O < A < B < AB$, wurden mehrere Berechnungen unter Ausschluss der Werte von Patienten mit Blutgruppe O durchgeführt. Gleiches gilt für die Konzentration von Faktor VIIIc, diese ist am geringsten bei Patienten mit Blutgruppe $O < A < AB < B$.

3.2 In-vitro-Blutungstest (PFA)

3.2.1. Verschlusszeit (VZ) mit Epinephrin

Verschlusszeit (sec)		t1	t2	t3
	Gruppe			
	K	108,80 (15,2)	134,75 (33,2)	95,00 (23,1)
	M	90,83 (11,4)	104,25 (21,7)	86,00 (20,1)
	R	99,85 (18,01)	109,08 (18,1)	88,00 (12,7)
Δx (%)	K		+ 23,8	- 12,7
	M		+ 14,8	- 5,3
	R		+ 9,2	- 11,9

Tab. 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der Verschlusszeiten (VZ)
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Die Messungen für die Verschlusszeiten im PFA ergaben signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen den drei Zeitpunkten t1- t3 in allen Untersuchungsgruppen entsprechend einem Verdünnungseffekt. Signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Untersuchungsgruppen ergaben sich für die Gruppen M= Rheohes und K= Rheopond.

3.2.1.1 Vergleich der Gruppen

Der Vergleich der Ausgangswerte der einzelnen Gruppen für die Verschlusszeit (VZ) ergab schwach signifikant kürzere Verschlusszeiten für die Gruppe Rheohes ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Rheopond. Der Unterschied beider Gruppen zur Kontrollgruppe war nicht signifikant. Diese Beobachtung bestätigte sich in der Messung zum zweiten Zeitpunkt; hier zeigte sich jedoch auch eine schwach signifikant verlängerte Verschlusszeit ($p < 0,05$) in der Gruppe Rheopond gegenüber der Kontrollgruppe mit Ringerlösung.

Parameter	Gruppe	Signifikanz
CT	M – K	p < 0,01 **
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,05 *
CT 1	M – K	p = 0,05
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
CT 2	M – K	p < 0,05 *
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,05 *
CT 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

Tab. 6
 Vergleich der Verschlusszeit der Gruppen insgesamt und bei Signifikanz zu den einzelnen Zeitpunkten t1-t3 mittels T-Test für unabhängige Stichproben

3.2.1.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Einem initialen Verdünnungseffekt entsprechend fand sich bei der zweiten Messung eine signifikant verlängerte Verschlusszeit in der Rheohes-Gruppe. Dieser Anstieg war nach 4h deutlich rückläufig und sogar bis unter das Ausgangsniveau vermindert, der Wert t3 gegenüber t1 jedoch nicht signifikant niedriger.

Ein ähnlicher Verlauf mit verlängerter Verschlusszeit nach Verdünnung und Abfall unter das Ausgangsniveau bei Zeitpunkt t3 fand sich in der Rheopond-Gruppe. Allerdings zeigten sich hier deutlich signifikante Unterschiede zwischen allen drei Messzeitpunkten. In der Kontrollgruppe wies der Messwert nach Gabe von 1000 ml Ringerlösung keinen signifikanten Unterschied zum Messwert vor der Gabe auf. Wie in den beiden anderen Untersuchungsgruppen zeigte sich aber auch hier eine deutlich kürzere Verschlusszeit in der Messung nach 4 Stunden. Der Unterschied zum Ausgangswert ist signifikant.

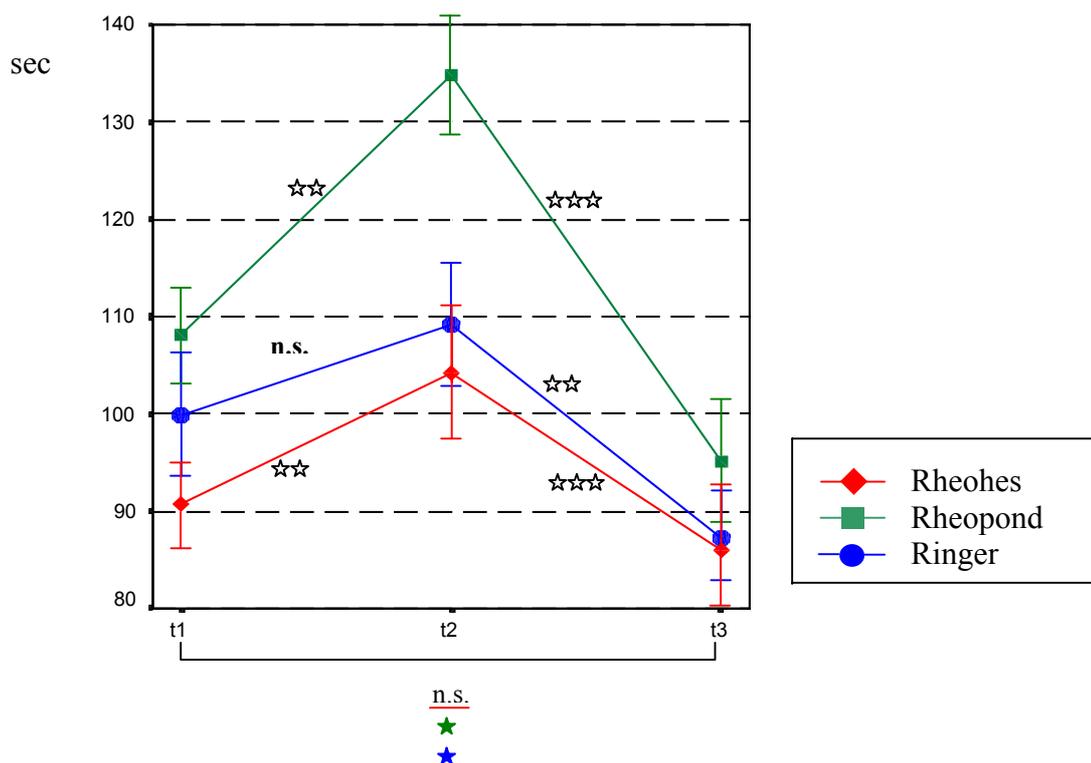


Abb. 15 Mittelwerte und Standardabweichungen der im PFA gemessenen Verschlusszeit
 Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.2.2 Blutvolumen (V) mit Epinephrin

Blutvolumen (μ l)	t1	t2	t3
	Gruppe		
K	361,08 (38,6)	431,50 (73,5)	352,00 (50,9)
M	327,00 (31,9)	367,75 (53,4)	327,83 (45,2)
R	349,92 (47,9)	391,54 (37,8)	336,15 (32,6)
Δx (%)			
K		+ 19,5	- 2,5
M		+ 12,5	+ 0,25
R		+ 11,9	- 3,9

Tab. 7 Mittelwerte und Standardabweichungen des im PFA gemessenen Blutvolumens
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Die Werte des im PFA gemessenen Blutvolumens verliefen fast analog zu den Werten der Verschlusszeit: es zeigten sich auch hier hochsignifikante Unterschiede zwischen den Messungen zu den Zeitpunkten t1- t3. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich in den Ausgangswerten der beiden Untersuchungsgruppen Rheohes und Rheopond.

3.2.1.1 Vergleich der Gruppen

In Bezug auf das im PFA gemessene Blutvolumen zeigten sich in allen drei Gruppen parallele Verläufe: In jeder der drei Gruppen war die Zunahme des Blutvolumens 30 min nach Infusion der jeweiligen Lösung signifikant, ebenso die vier Stunden später gemessene Abnahme (s. Kurvenverlauf Abb.13), die in den beiden Hydroxyethylstärkegruppen sogar hochsignifikant war. Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und den zum Zeitpunkt t3 ermittelten Werten des Blutvolumens in den jeweiligen Gruppen.

Tab. 8
 Vergleiche des im PFA gemessenen Blutvolumens der Gruppen insgesamt und zu den einzelnen Zeitpunkten t1-t3 mittels T-Test für unabhängige Stichproben

Parameter	Gruppe	Signifikanz
VOL	M – K	p < 0,05 *
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Vol 1	M – K	p < 0,05 *
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Vol 2	M – K	p < 0,05 *
	M – R	n.s.
	K – R	p = 0,09
Vol 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.2.1.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Die Differenz der Ausgangswerte des im PFA gemessenen Blutvolumens der beiden Hydroxyethylstärke-Gruppen entspricht der bei der Verschlusszeit ermittelten: Der t1-Wert der Rheohes-Gruppe war schwach signifikant ($p < 0,05$) geringer gegenüber der Rheopond-Gruppe, nicht gegenüber der Kontrollgruppe mit Ringer. Dieser Unterschied bestand ebenso beim zweiten Messzeitpunkt, wie schon in der Verschlusszeitmessung aufgezeigt, war aber auch hier in der Messwiederholung nach 4h nicht mehr signifikant. Der Vergleich der HES-Gruppen mit der Ringer-Gruppe ergab keine bedeutsamen Unterschiede. Ein schwach signifikanter Unterschied zwischen Gruppe K und Gruppe R zum Zeitpunkt t2 der CT ließ sich hier nicht mehr bestätigen ($p = 0,097$).

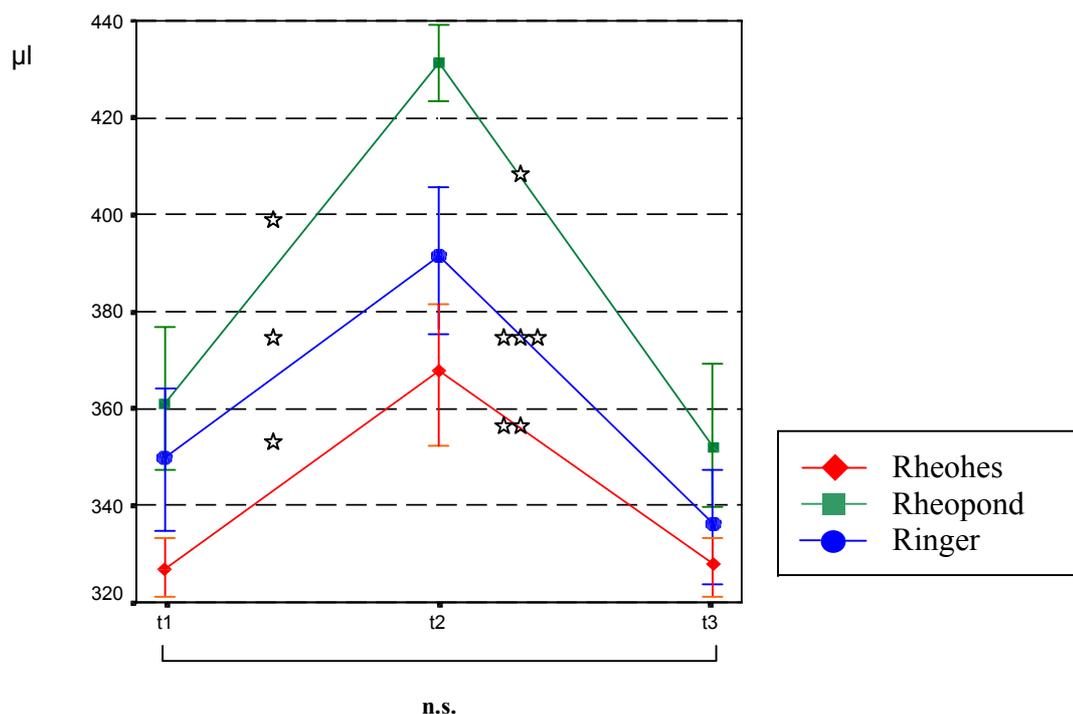


Abb. 16 Mittelwerte und Standardabweichungen des im PFA gemessenen Blutvolumens
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.2.3 Initialer Fluss (IF)

Initialer Fluss ($\mu\text{l}/\text{min}$)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	176,08 (13,9)	193,75 (16,3)	191,42 (11,3)
M	170,58 (13,5)	187,67 (17,6)	179,33 (12,7)
R	181,08(16,0)	206,62 (12,5)	190,54 (13,6)
Δx (%)			
K		+ 10,0	+ 8,7
M		+ 10,0	+ 5,1
R		+ 14,4	+ 5,2

Tab. 9 Mittelwerte und Standardabweichungen des initialen Blutflusses
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Die Messwerte des Initialen Flusses, der initial durchfließenden Menge Blut pro Zeiteinheit, zeigen einen von den zuvor angeführten Parametern des PFA differierenden Verlauf.

Es zeigte sich zwar auch hier ein deutlicher Anstieg des initialen Blutflusses durch Verdünnung nach Infusion in allen drei Untersuchungsgruppen. Dieser hatte sich jedoch auch nach vier Stunden noch nicht wieder normalisiert bzw. lag noch deutlich über dem Ausgangsniveau.

3.2.3.1 Vergleich der Gruppen

Die höchsten Werte zu allen drei Zeitpunkten wurden in der Ringer- Kontrollgruppe ermittelt. Trotzdem unterscheiden sich die Ausgangswerte dieser Gruppe nicht signifikant von denen der HES- Gruppen.

Bedeutsame Unterschiede fanden sich zum Messzeitpunkt t2: der Anstieg des initialen Blutflusses lag in der Gruppe mit Ringer-Lösung deutlich über den erreichten Werten der anderen beiden Gruppen, gegenüber Rheohes hochsignifikant ($p < 0,001$) aufgrund des niedrigen Ausgangswertes in dieser Gruppe. Zum dritten Zeitpunkt blieb diese Differenz zwischen der Gruppe Rheohes und der Gruppe Ringer weiter signifikant. Aufgrund des nur geringen Abfalls des initialen Blutflusses in der Gruppe Rheopond zeigten sich hier die Messwerte fast gleich denen der Kontrollgruppe.

Tab. 10
 Vergleiche des
 Initialen
 Blutflusses im
 PFA der Gruppen
 insgesamt und zu
 den einzelnen
 Zeitpunkten t1-t3
 mittels T-Test für
 unabhängige
 Stichproben

Parameter	Gruppe	Signifikanz
Initialer Fluss	M – K	n.s.
	M – R	$p < 0.05$ *
	K – R	n.s.
IF 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
IF 2	M – K	n.s.
	M – R	$p < 0,01$ **
	K – R	$p < 0.05$ *
IF 3	M – K	n.s.
	M – R	$p < 0.05$ *
	K – R	n.s.

3.2.3.2 Vergleich der Messzeitpunkte

In allen Gruppen war der Anstieg des initialen Blutflusses zum Zeitpunkt t2, 30 min nach Verdünnung, hochsignifikant.

Zum Messzeitpunkt t3 fand sich in den Gruppen Rheohes und Ringer ein signifikanter Abfall des IF wie zuvor in den Untersuchungen zur Verschlusszeit und zum Blutvolumen beobachtet. In der Gruppe Rheopond dagegen bleibt der Wert auf hohem Niveau, so dass auch die Differenz t1-t3 hochsignifikant bleibt für diese Gruppe, für die anderen beiden Untersuchungsgruppen trotz des Abfalls immerhin signifikant. Dies weist darauf hin, dass der Ausgangswert auch vier Stunden nach Verdünnung in keiner der Gruppen wieder erreicht worden ist.

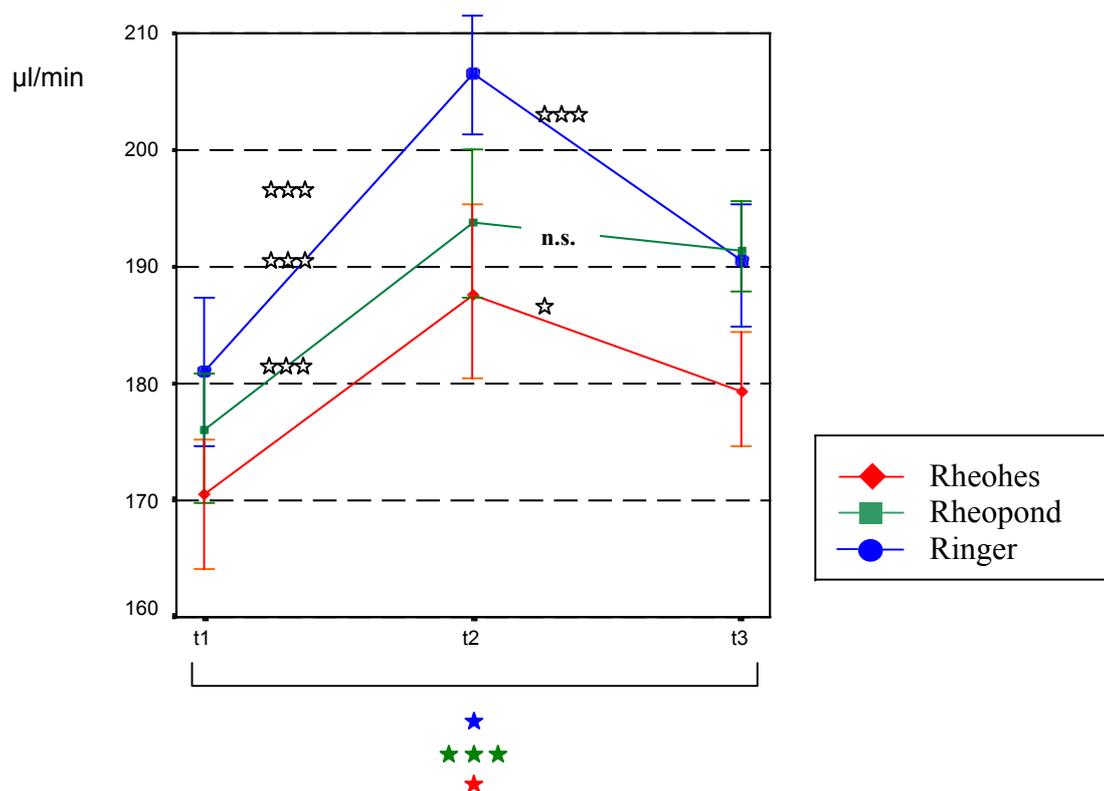


Abb. 17 Mittelwerte und Standardabweichungen des im PFA gemessenen Initialen Blutflusses Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ p < 0,001
- ☆☆ p < 0,01
- ☆ p < 0,05
- n.s. nicht signifikant

3.2.4 Quotient aus Verschlusszeit und Initialem Blutfluss

In den Ergebnissen des PFA findet sich zum Zeitpunkt t₂, nach Gabe der jeweiligen Infusion in allen Parametern ein deutlicher Verdünnungseffekt.

Eine verlängerte Verschlusszeit (VZ), analog dazu ein höheres Blutvolumen (V) sowie auch ein erhöhter initialer Blutfluss (IF).

Auffallend ist jedoch, dass zum dritten Messzeitpunkt nach 4 h sich noch immer ein erhöhter initialer Fluss zeigt, während dagegen die Verschlusszeiten wie auch das Blutvolumen zu diesem Zeitpunkt unter den Ausgangswert gesunken sind.

Diese Differenz wird noch deutlicher, wenn man den Quotienten aus Verschlusszeit und initialem Blutfluss bildet.

3.2.4.1 Vergleich der Gruppen

Wie in den Messungen der Verschlusszeit festgestellt, bestätigte sich auch im Quotienten aus Verschlusszeit und initialem Blutfluss ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Rheohes und Rheopond in ihren Ausgangswerten wie auch in den Messwerten nach 30 min. Zum dritten Messzeitpunkt nach 4h waren die Werte in der Gruppe Rheopond so stark abgefallen, dass keine bedeutsamen Differenzen mehr nachweisbar waren.

Ein schwach signifikanter Unterschied der Gruppe Rheopond gegenüber der Kontrollgruppe Ringer der in der Verschlusszeit am Messpunkt t₂ und auch in der Bestimmung des initialen Flusses zu diesem Zeitpunkt erkennbar war, erreicht mit der Bildung des Quotienten hochsignifikante Werte.

Es zeigt sich also unmittelbar nach Infusion ein signifikanter Unterschied zwischen der HES-Lösung aus Kartoffelstärke einerseits sowie der HES-Lösung aus Maisstärke und der Ringerlösung andererseits.

Tab. 11
Vergleiche der Quotienten aus Verschlusszeit / Initialem Fluss der Gruppen insgesamt und bei Signifikanz zu den einzelnen Zeitpunkten t₁-t₃ mittels T-Test für unabhängige Stichproben

Parameter	Gruppe	Signifikanz
VZ/IF	M – K	p < 0,05 *
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,05 *
VZ/IF 1	M – K	p < 0,05 *
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
VZ/IF 2	M – K	p < 0,05 *
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,01 **
VZ/IF 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.2.4.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Betrachtet man Verschlusszeit und initialen Blutfluss unabhängig voneinander, ergibt sich - bis auf eine Ausnahme in der Ringergruppe - ein hochsignifikanter Verdünnungseffekt in der Messung 30 min nach Infusion.

Durch Bildung des Quotienten in Beziehung gesetzt, zeigt sich hier jedoch an diesem Messzeitpunkt in keiner der drei Gruppen eine signifikante Änderung zum Ausgangswert. Am Zeitpunkt t3 ist dagegen eine deutliche Verminderung des Quotienten in allen drei Gruppen erkennbar: in den beiden Hydroxyethylstärke- Gruppen stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe mit Ringer, vor allem in der Gruppe K = Rheopond ist der Abfall höchst signifikant.

Unter Berücksichtigung des noch anhaltenden Verdünnungseffektes, der in den Parametern Hämatokrit und Hämoglobin, sowie auch der Plasmaviskosität erkennbar ist, lässt sich hier eine gesteigerte primäre Hämostase erkennen; die Bereitschaft zum Verschluss der Kapillare des PFA hat also zugenommen, und zwar in allen drei Untersuchungsgruppen.

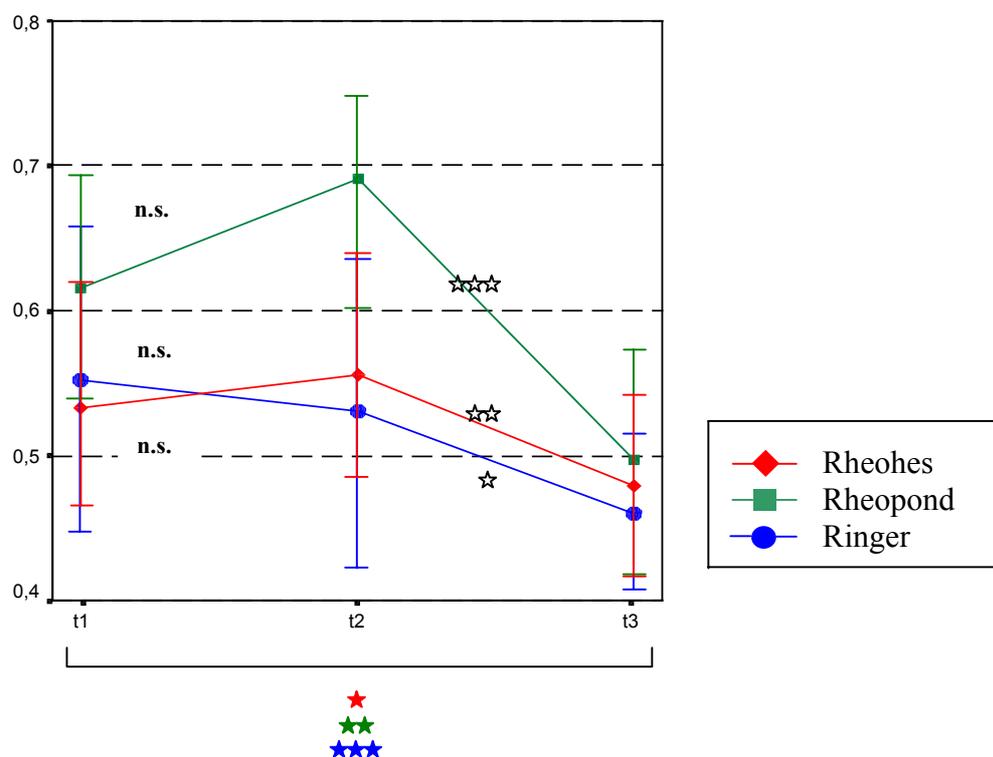


Abb. 18 Mittelwerte und Standardabweichungen des Quotienten aus Verschlusszeit/ Initialem Fluss Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

☆☆☆ $p < 0,001$

☆☆ $p < 0,01$

☆ $p < 0,05$

n.s. nicht signifikant

3.2.5 Auswertung unter Ausschluss der Patienten mit Blutgruppe O

Da wie vorangehend erwähnt die primäre Hämostase blutgruppenabhängig ist, wurden die Ergebnisse des PFA bei den Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB neu berechnet und mit den Werten des Gesamtkollektivs verglichen. Unter Ausschluss der Patienten mit Blutgruppe O ergaben sich folgende auswertbare Fälle in den jeweiligen Gruppen:

Rheopond	: 8 Patienten
Rheohes	: 10 Patienten
Ringer	: 9 Patienten

Verschusszeit (VZ)

Die Ergebnisse der Verschusszeit (VZ) im PFA100™ unter Ausschluss der Patienten mit Blutgruppe O stimmen in ihrer Signifikanz mit denjenigen der gesamten Gruppen überein. Es findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Stärkepräparaten und ein deutlicher, nach vier Stunden aber rückläufiger Verdünnungseffekt in allen drei Untersuchungsgruppen (s. Abschnitt 3.2.1).

Blutvolumen (V)

Im Gegensatz zur Verschusszeit ist hier der zuvor festgestellte signifikante Unterschied zwischen den beiden HES-Lösungen Rheopond und Rheohes in der Berechnung ohne Blutgruppe O nicht mehr nachweisbar.

Die Verläufe zwischen den einzelnen Messzeitpunkten entsprechen den vorangehenden Bestimmungen des Blutvolumens im PFA100™.

Initialer Fluss (IF)

Auch bei der Messung des Initialen Flusses ist in dieser Auswertung kein signifikanter Gruppenunterschied mehr nachweisbar. Die Differenz der Hydroxyethylstärke-Lösungen jeweils gegenüber der Kontrollgruppe lässt sich hier nicht bestätigen.

Quotient Verschusszeit / Initialer Fluss

Ebenso lässt sich bei der Berechnung des Quotienten aus Verschusszeit und initialem Blutfluss kein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr feststellen. Die Differenz zwischen dem Kartoffelstärkepräparat Rheopond und der Kontrollgruppe mit Ringer bleibt dagegen signifikant.

Die Verläufe in den drei Gruppen entsprechen den vorangehenden Befunden unter Einschluss aller untersuchten Patienten. Eine Ausnahme ist nur der Verlauf in der Gruppe Rheopond: die Werte zum dritten Messzeitpunkt sind hier gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr signifikant vermindert.

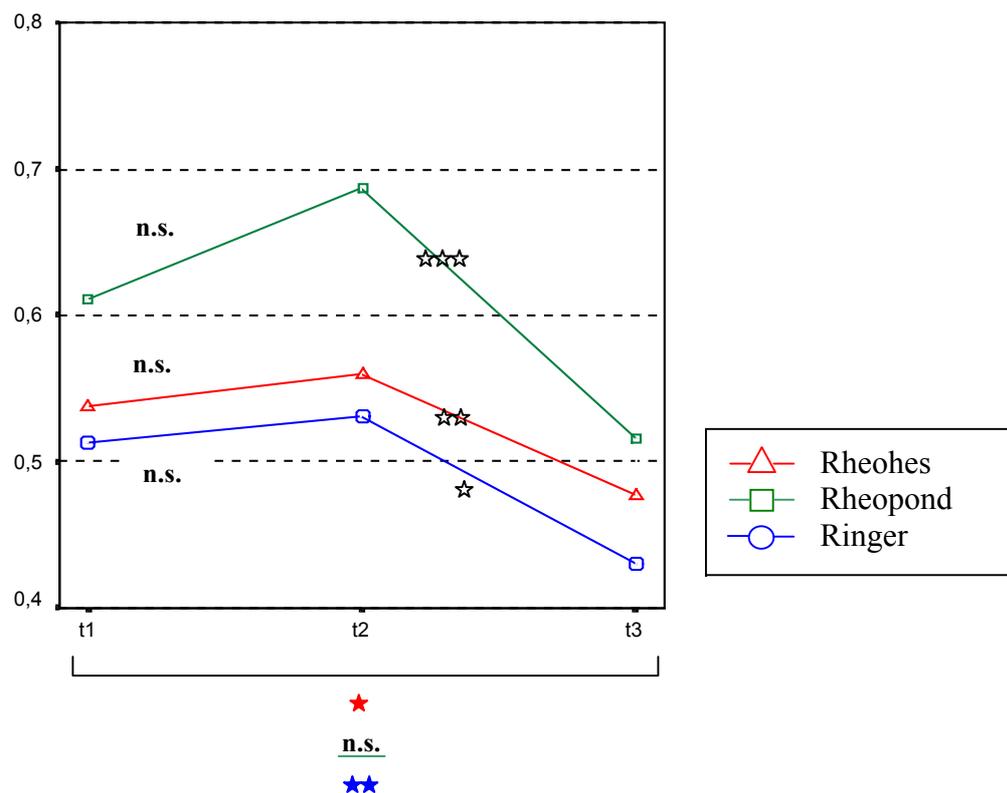


Abb.19 Mittelwerte des Quotienten aus Verschlusszeit/ Initialem Fluss unter Ausschluss von Blutgruppe 0
 Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3
 ☆☆☆ p < 0,001
 ☆☆☆ p < 0,01
 ☆ p < 0,05
 n.s. nicht signifikant

3.3 Kleines Blutbild

3.3.1 Hämatokrit (Hkt)

Hämatokrit (%)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	38,80 (1,9)	33,74 (2,6)	36,45 (2,9)
M	38,73 (2,3)	34,78 (2,2)	37,32 (1,9)
R	37,20 (2,6)	31,97 (2,6)	35,49 (2,6)
Δx (%)			
K		- 13,0	- 6,1
M		- 10,2	- 3,6
R		- 14,1	- 4,6

Tab. 12 Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämatokrit Δx Differenz zum Ausgangswert in %

In allen drei Untersuchungsgruppen zeigte sich ein hochsignifikanter Verdünnungseffekt, der auch vier Stunden nach der Infusion noch nachweisbar war.

3.3.1.1 Vergleich der Gruppen

Zwischen den Verläufen des Hämatokrit über den Messzeitraum in den beiden Gruppen mit Stärkelösung liessen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Auffallend war nur die Differenz der Gruppe Rheohes zur Kontrollgruppe mit Ringerlösung: Schon in den Ausgangswerten zeigte sich ein signifikant niedrigerer Hämatokrit in der Gruppe mit Ringer als in der Gruppe mit Rheohes. Dieser initiale Abstand wurde im Messverlauf beibehalten.

Dabei ist anzumerken, dass sich hier wohl die unterschiedliche Geschlechtsverteilung in den beiden Gruppen widerspiegelt; während die Gruppe Rheohes den höchsten Anteil an Männern hat (9 von 12), hat die Gruppe Ringer den höchsten Anteil an Frauen (7 von 13), was den niedrigeren Mittelwert erklären könnte.

Tab. 13
Vergleich des Hämatokrit der Gruppen insgesamt, bei Signifikanz ($p < 0,05$) zu den einzelnen Zeitpunkten t1-t3 mittels T-Test für unabhängige Stichproben

Parameter	Gruppe	Signifikanz
HKT	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,05 *
	K – R	n.s.
Hkt 1	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,05 *
	K – R	n.s.
Hkt 2	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,05 *
	K – R	n.s.
Hkt 3	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,05 *
	K – R	n.s.

3.3.1.2 Vergleich der Messzeitpunkte

In jeder Gruppe fanden sich zwischen allen Messzeitpunkten hochsignifikante Unterschiede. Dies betrifft den ausgeprägten Verdünnungseffekt 30 min nach Infusion als auch den Wiederanstieg des Hämatokrit nach vier Stunden. Ebenso hochsignifikant war aber auch die Differenz t1–t3, woran erkennbar ist, dass das Ausgangsniveau bei der dritten Messung noch nicht wieder erreicht worden ist (s.Abb. und Tabelle im Anhang).

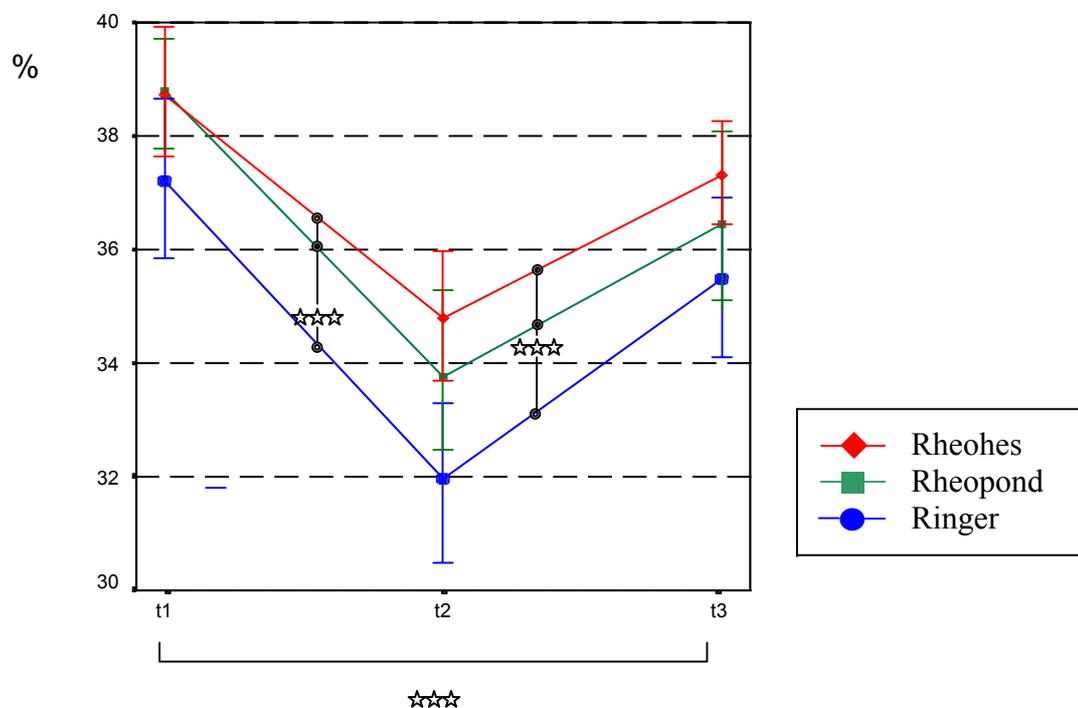


Abb. 20 Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämatokrits
Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

☆☆☆ $p < 0,001$
 ☆☆☆ $p < 0,01$
 ☆ $p < 0,05$
 n.s. nicht signifikant

3.3.2 Hämoglobin (Hb)

Hämoglobin (g/dl)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	13,58 (0,9)	11,77 (1,2)	12,71 (1,3)
M	13,80 (0,9)	12,22 (0,8)	13,12 (0,7)
R	12,90 (1,2)	11,25 (0,9)	12,42 (1,0)
Δx (%)			
K		- 13,3	-6,4
M		- 11,4	- 4,9
R		- 12,7	- 3,7

Tab. 14 Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämoglobin (g/dl)
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Analog dem Verlauf des Hämatokrit zeigte sich nach Infusion ein hochsignifikanter Abfall des Hämoglobins durch Verdünnung, der zum dritten Messzeitpunkt noch nicht wieder auf den Ausgangswert angestiegen war.

3.3.2.1 Vergleich der Gruppen

Zwischen den Verläufen des Hämoglobins über den Messzeitraum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Gruppen. Die Differenz der Hämatokritwerte zwischen Rheohes- und Ringergruppe ließ sich anhand der Hämoglobinwerte nicht bestätigen.

Tab. 15
 Vergleich der
 Hämoglobinwerte
 der Gruppen
 insgesamt

Parameter	Gruppe	Signifikanz
HGB	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Hb 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Hb 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Hb 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.3.2.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Es fanden sich hochsignifikante Unterschiede zu allen Messzeitpunkten t1-t3.

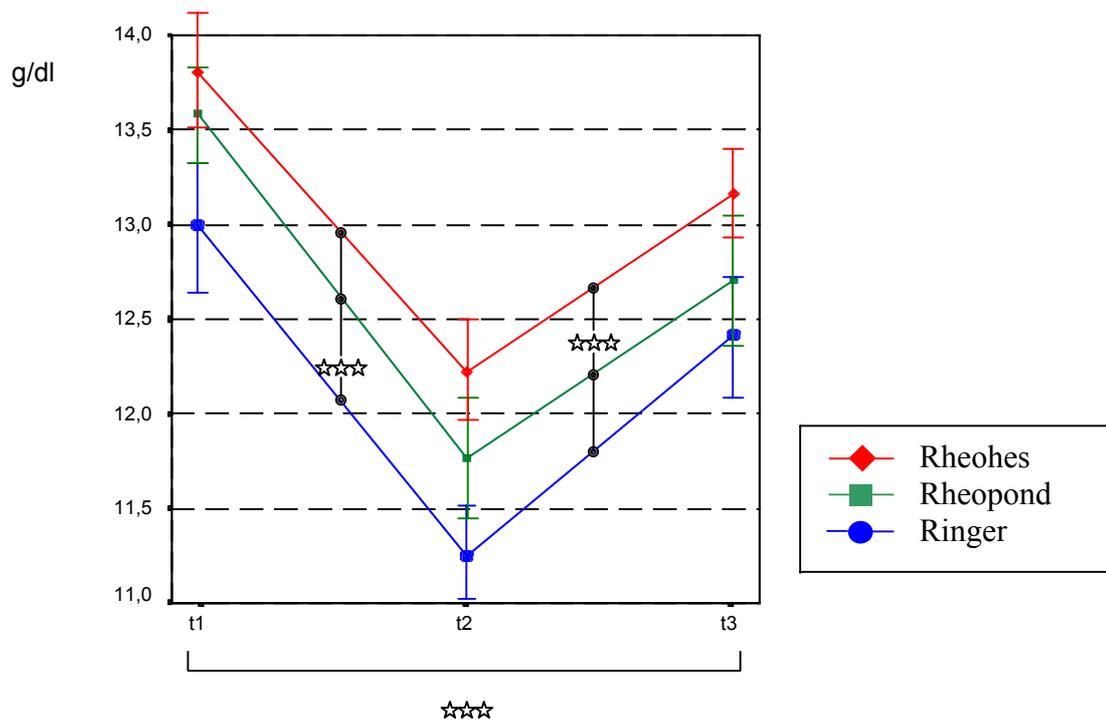


Abb. 21 Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämoglobins
Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- **** p < 0,001
- *** p < 0,01
- ** p < 0,05
- * p < 0,05
- n.s. nicht signifikant

3.3.3 Thrombozyten

Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	202,92 (32,0)	184,83 (26,3)	200,25 (31,4)
M	204,50 (46,0)	185,83 (38,4)	203,67 (39,5)
R	188,23 (42,1)	160,38 (37,3)	183,46 (46,5)
Δx (%)			
K		- 8,9	- 1,3
M		- 9,1	- 0,4
R		- 14,7	- 2,5

Tab. 16 Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozyten
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Den Parametern Hämatokrit und Hämoglobin entsprechend zeigte sich auch in den Thrombozytenzahlen in allen drei Gruppen eine Verminderung nach Verdünnung und ein Wiederanstieg zum letzten Messzeitpunkt- hier allerdings wieder bis auf das Ausgangsniveau.

3.3.3.1 Vergleich der Gruppen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Hydroxyethylstärkegruppen in Bezug auf die Thrombozytenzahlen und deren Verlauf. Die Werte in der Ringer-Kontrollgruppe verhielten sich ebenfalls analog, allerdings waren der Abfall und der Wiederanstieg der Thrombozytenzahlen nach Verdünnung deutlicher ausgeprägt.

Tab. 17
 Vergleiche der
 Thrombozytenzahlen
 der Gruppen
 insgesamt

Parameter	Gruppe	Signifikanz
Thrombo- zyten	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
PLT 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
PLT 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
PLT 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.3.3.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Zwischen den Messzeitpunkten t1 und t2 sowie t2 und t3 zeigten sich deutliche Differenzen ($p < 0,01$). Im Unterschied zu den Verläufen von Hämatokrit und Hämoglobin waren diese jedoch nicht mehr hoch signifikant, wie auch an der prozentualen Änderung erkennbar ist.

Auffallend ist ebenso, dass in keiner der drei Gruppen die Differenz zwischen Ausgangswert und dem letzten gemessenen Wert der Thrombozyten mehr signifikant ist. Die Thrombozyten sind also bereits nach vier Stunden auf den primären Wert wieder angestiegen.

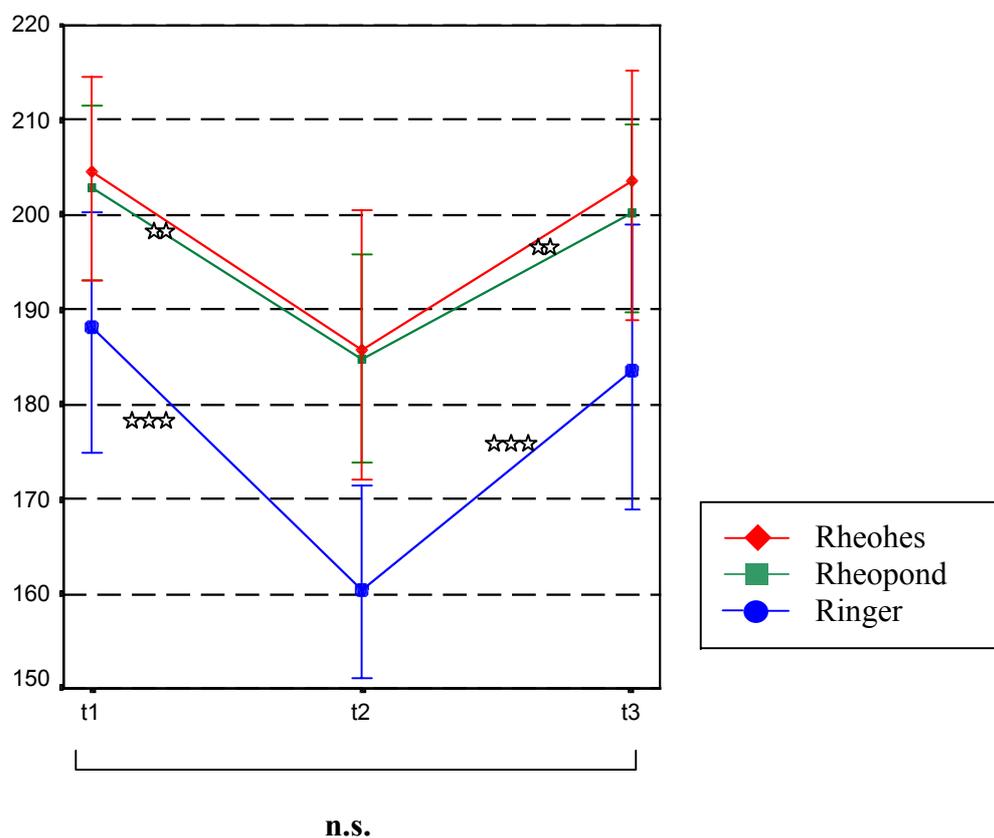


Abb. 22 Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozyten
Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.4 Rheologische Parameter

3.4.1 Plasmaviskosität

Plasmaviskosität (Pa·s)	t1	t2	t3
	Gruppe		
K	1,245 (0,11)	1,174 (0,06)	1,196 (0,07)
M	1,225 (0,09)	1,167 (0,06)	1,195 (0,09)
R	1,211 (0,07)	1,085 (0,06)	1,175 (0,05)
Δ x (%)			
K		- 5,7	- 3,9
M		- 4,7	- 2,4
R		- 10,4	- 2,9

Tab. 18 Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmaviskosität
Δ x Differenz zum Ausgangswert in %

Die Untersuchung der Plasmaviskosität ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen K = Rheopond, M = Rheohes und R = Ringer. Im Verlauf der Messwerte über die Zeit spiegelte sich auch hier der Verdünnungseffekt mit Verminderung der Plasmaviskosität und Wiederanstieg bis auf annähernd an den Ausgangswert wider.

3.4.1.1 Vergleich der Gruppen

Die statistische Analyse ergibt keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den drei Infusionslösungen in ihrem Einfluss auf die Plasmaviskosität.

Bei Betrachtung des Kurvenverlaufs fallen dennoch die fast identischen Messwerte für die beiden Hydroxyethylstärke-lösungen Rheohes und Rheopond auf, wie auch schon in den vorangehenden Untersuchungen zu Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit erkennbar war.

Parameter	Gruppe	Signifikanz
Plasma- viskosität	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Plv 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Plv 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Plv 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

Tab. 19
Vergleich der
Plasmaviskosität
der Gruppen
insgesamt

3.4.1.2 Vergleich der Messzeitpunkte

In den beiden Gruppen mit HES-Lösungen zeigte sich nach Infusion eine signifikante Verminderung ($p < 0,01$) der Plasmaviskosität. Der zögernde Wiederanstieg bis zum dritten Messzeitpunkt erreichte keine Signifikanz.

In der Gruppe mit Ringerlösung ist der Abfall der Messwerte nach Verdünnung hochsignifikant, ebenso auch der Wiederanstieg der Plasmaviskosität zum Zeitpunkt t3.

In den beiden Hydroxyethylstärkegruppen ist dagegen ein verzögerter Anstieg erkennbar, der unter dem Ausgangsniveau bleibt. Dennoch ist die Differenz zum ersten Messzeitpunkt nicht signifikant.

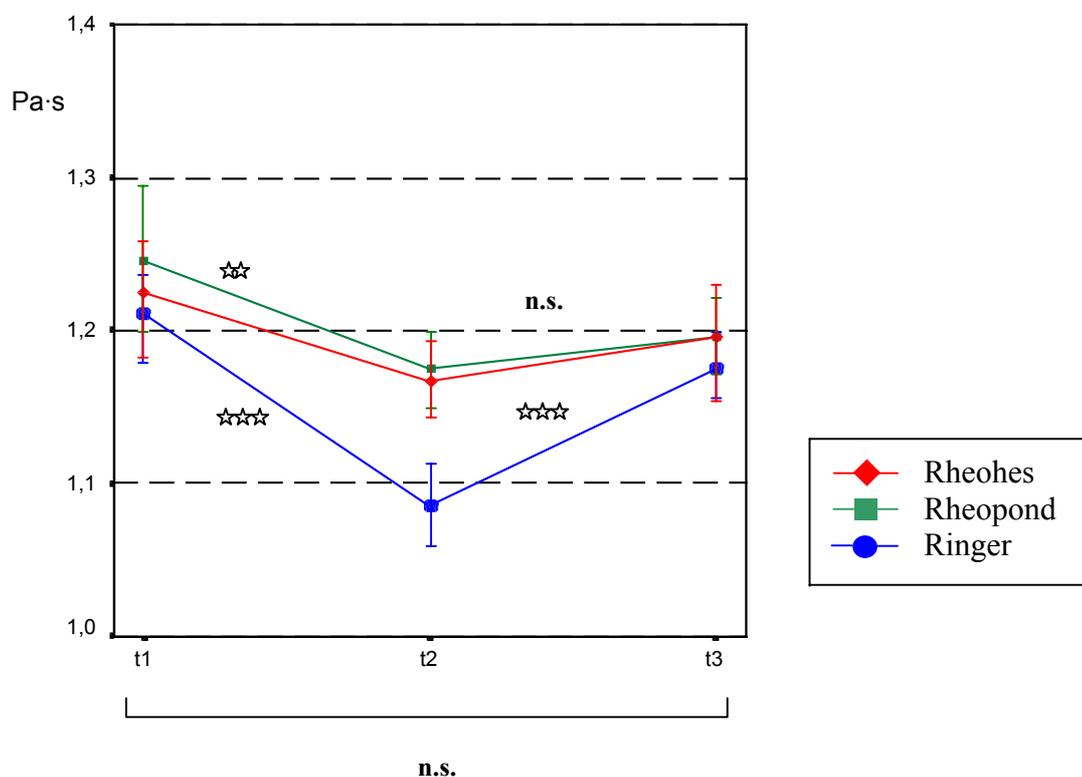


Abb. 23 Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmaviskosität

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.4.2 Kolloidosmotischer Druck

Kolloidosmotischer Druck (mmHg)	t1	t2	t3
	Gruppe		
K	28,79 (4,0)	25,62 (4,0)	24,72 (3,7)
M	27,90 (3,0)	25,96 (2,5)	26,52 (3,5)
R	27,19 (2,5)	18,90 (1,2)	23,93 (2,2)
Δx (%)			
K		- 11,0	- 14,1
M		- 6,9	- 4,9
R		- 30,5	- 12,0

Tab. 20 Mittelwerte und Standardabweichungen des kolloidosmotischen Drucks
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

In den Messwerten des kolloidosmotischen Drucks zeigte sich wiederum kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit HES-Lösungen. Die in der Plasmaviskositätsmessung angedeutete Differenz zur Kontrollgruppe mit Ringer-Lösung erwies sich hier jedoch als signifikant.

3.4.2.1 Vergleich der Gruppen

Die Ausgangswerte des kolloidosmotischen Drucks lagen in allen drei Untersuchungsgruppen eng beieinander. Die Hydroxyethylstärke-Lösungen weisen auch bei dieser Messung einen annähernd analogen Verlauf auf. Die Messwerte in beiden Gruppen sind zu keinem Zeitpunkt signifikant verschieden.

Dagegen zeigte sich in der Kontrollgruppe mit Ringer ein deutlich abweichender Verlauf insbesondere am zweiten Messzeitpunkt: der Verdünnungseffekt nach Ringerlösung erwies sich als hochsignifikant verschieden von dem Effekt nach Verdünnung durch Hydroxyethylstärke beider Ausgangssubstanzen.

Parameter	Gruppe	Signifikanz
KOD	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,01 **
	K – R	p < 0,05 *
Kod 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Kod 2	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,001 ***
	K – R	p < 0,001 ***
Kod 3	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,05 *
	K – R	n.s.

Tab. 21
 Vergleich des kolloidosmotischen Drucks der Gruppen insgesamt, bei Signifikanz zu den einzelnen Zeitpunkten

3.4.2.2 Vergleich der Messzeitpunkte

In der Gruppe M = Rheohes zeigte sich wie in der Gruppe K = Rheopond ein signifikanter Abfall des kolloidosmotischen Drucks nach Verdünnung. Der Wiederanstieg der Werte erfolgte nur sehr langsam; auch hier wurde das Ausgangsniveau - wie auch bei den Messungen zur Plasmaviskosität - nach vier Stunden nicht wieder erreicht.

In der Rheopond-Gruppe blieb der Wert zum dritten Zeitpunkt am deutlichsten unter Ausgangsniveau und fiel sogar noch weiter ab. Ein analoger Verlauf in dieser HES-Gruppe war bei der Messung des initialen Flusses im PFA zu beobachten.

Die Messwerte in der Ringer-Gruppe zeigten wie schon beschrieben hochsignifikante Unterschiede zwischen allen Messzeitpunkten: eine deutliche Verminderung des kolloidosmotischen Drucks gefolgt vom Wiederanstieg auf einen Wert, der hochsignifikant geringer bleibt als der Messwert vor Verdünnung.

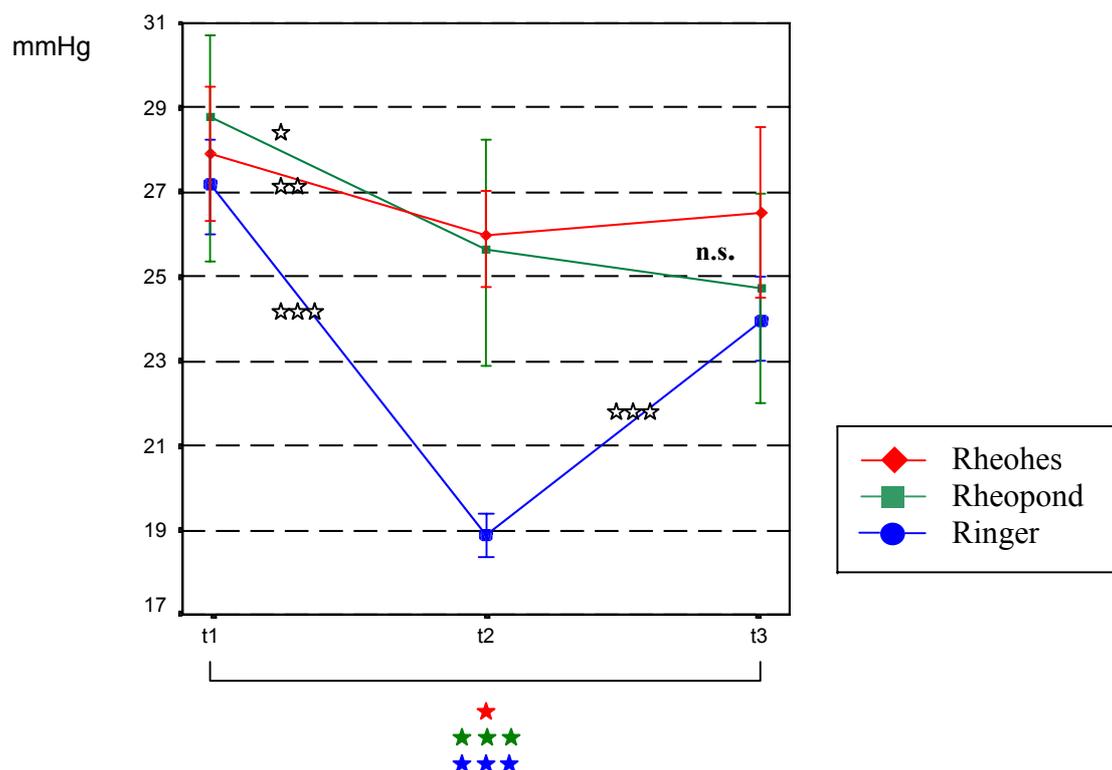


Abb. 24 Mittelwerte und Standardabweichungen des kolloidosmotischen Drucks
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.5 Plasmatische Gerinnung

3.5.1 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

aPTT (sec)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	28,58 (2,5)	31,47 (2,4)	29,88 (3,8)
M	31,21 (3,9)	32,44 (3,5)	30,02 (4,5)
R	30,14 (3,8)	32,67 (4,9)	30,19 (5,1)
Δx (%)			
K		+ 10,1	+ 4,5
M		+ 3,9	- 3,8
R		+ 8,4	+ 0,2

Tab. 22 Mittelwerte und Standardabweichungen der aPTT
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Der Verdünnungseffekt nach Infusion ist in allen drei Gruppen gleichermaßen auch anhand der aPTT erkennbar. Die Messwerte blieben dabei zu jedem Zeitpunkt im Normbereich.

3.5.1.1 Vergleich der Gruppen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen Rheohes, Rheopond und Ringer, weder in ihren Ausgangswerten noch zu späteren Messzeitpunkten. Die Untersuchungsgruppen K= Rheopond und R= Ringer wiesen hier annähernd parallele Verläufe auf.

Tab. 23
Vergleiche der
aPTT der Gruppen
insgesamt

Parameter	Gruppe	Signifikanz
aPTT	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
aPTT 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
aPTT 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
aPTT 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.5.1.1 Vergleich der Messzeitpunkte

Sowohl in der Rheopond-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe mit Ringer war der Anstieg der aPTT nach Verdünnung durch die jeweilige Lösung hochsignifikant ($p < 0,001$), der Abfall der Werte bis zur dritten Messung dagegen nicht mehr. Die aPTT blieb in beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt oberhalb der Ausgangswerte.

In der Rheohes-Gruppe war dagegen ein abweichender Verlauf festzustellen: Der Anstieg der aPTT zum zweiten Zeitpunkt erwies sich als nicht signifikant, der nachfolgende Rückgang auf Messwerte unter Ausgangsniveau dagegen als signifikant ($p < 0,05$).

Die Differenz zwischen dem Wert vor Infusion und der Messung nach vier Stunden erreichte in keiner Gruppe Signifikanz.

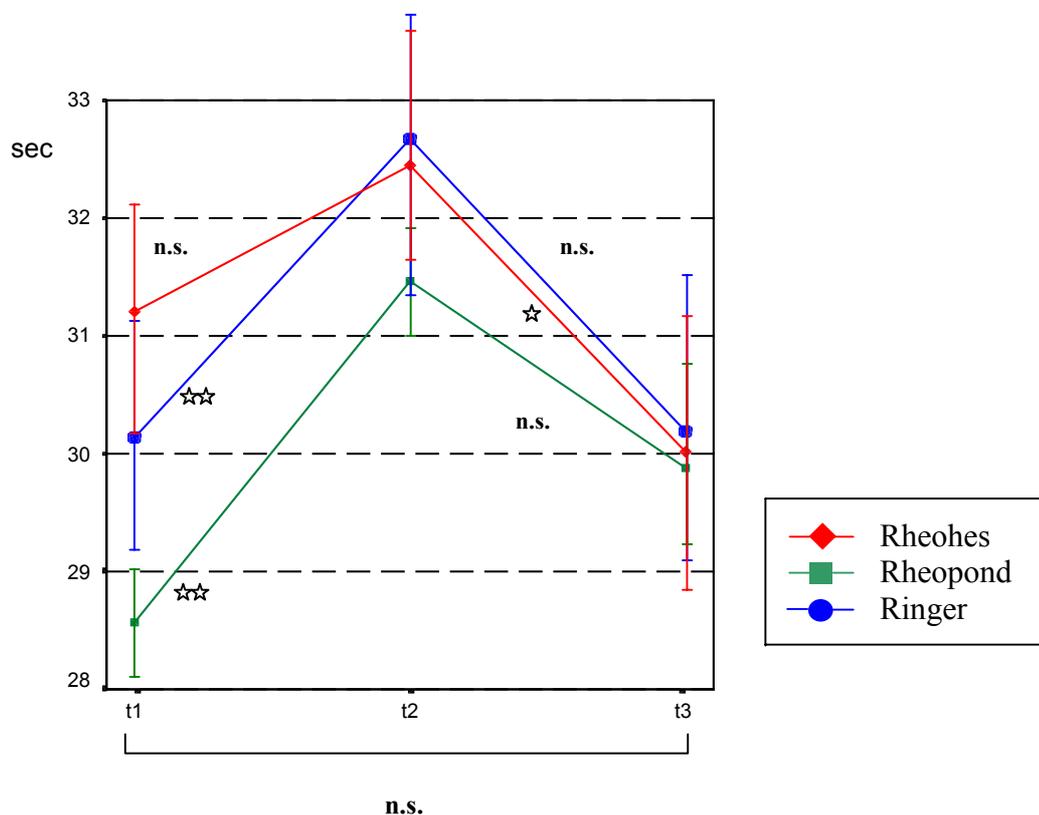


Abb. 25 Mittelwerte und Standardabweichungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.5.2 Quick (Prothrombinzeit)

Quick (%)	Gruppe			
	t1	t2	t3	
	K	110,8 (11,4)	103,5 (8,6)	105,6 (9,1)
	M	108,7 (10,3)	101,3 (9,3)	107,5 (9,3)
	R	108,0 (7,9)	99,0 (8,8)	102,2 (9,8)
Δx (%)	K		- 6,5	- 4,7
	M		-6,8	- 1,1
	R		- 8,3	- 5,3

Tab. 24 Mittelwerte und Standardabweichungen der Prothrombinzeit
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Die Untersuchung des Quick ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen M = Rheohes, K = Rheopond und R = Ringer. Der Verlauf der Messwerte zeigte eine Verminderung der Prothrombinzeit nach Infusion der jeweiligen Lösung, analog zu den vorab dargestellten Befunden der aPTT.

3.5.2.1 Vergleich der Gruppen

Wie in den vorangehenden Untersuchungen zur aPTT sowie auch zur Plasmaviskosität, den Thrombozyten und dem Hämoglobin zeigten die Gruppen keine Differenzen, die als signifikant einzustufen sind. Die Parameter in der Rheopond- und Ringergruppe weisen wie zuvor bei der Messung der aPTT beobachtet nahezu parallele Verläufe auf; die Rheohes-Gruppe fällt hingegen durch einen signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) des Quicks am dritten Zeitpunkt auf.

Parameter	Gruppe	Signifikanz
Quick	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Quick 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Quick 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Quick 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

Tab. 25
Vergleich der
Prothrombinzeit der
Gruppen insgesamt

3.5.2.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Die Mittelwerte der Prothrombinzeit zum Zeitpunkt t1 zeigen keine bedeutsamen Abweichungen untereinander.

Spiegelbildlich zur Verlängerung der aPTT zeigte sich in der Messung des Quickwertes ein hochsignifikanter Verdünnungseffekt zum zweiten Messzeitpunkt, 30 min nach Infusion.

Der Wiederanstieg zum Zeitpunkt t3 bleibt in der Rheohes-Gruppe zwar signifikant ($p < 0,01$) erreicht dennoch vier Stunden später noch nicht das initiale Niveau. Dieses gilt insbesondere auch für die anderen Gruppen K = Rheopond und R = Ringer, in denen nach nur geringem Wiederanstieg (nicht signifikant) der Ausgangswert nicht wieder erreicht wird.

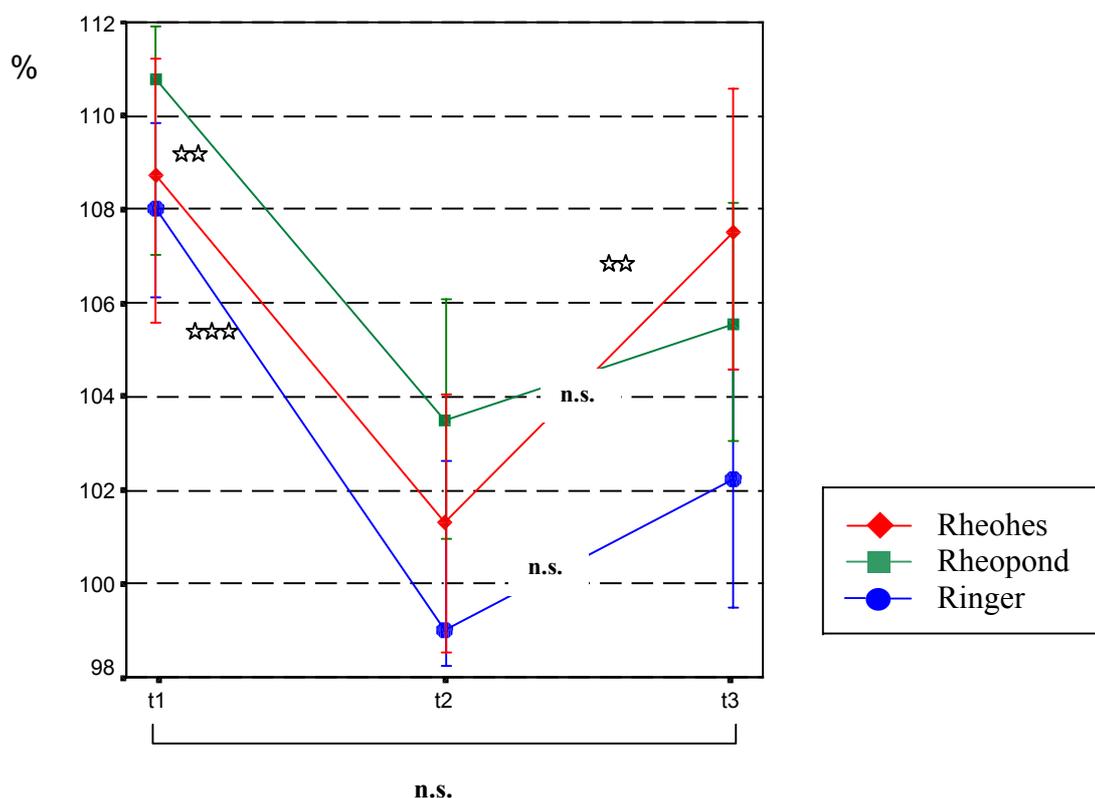


Abb. 26 Mittelwerte und Standardabweichungen der Prothrombinzeit
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ p < 0,001
- ☆☆☆ p < 0,01
- ☆☆ p < 0,05
- n.s. nicht signifikant

3.5.3 Fibrinogen

Fibrinogen (mg /dl)	Gruppe		
	t1	t2	t3
K	302,50 (49,0)	255,83 (38,0)	272,50 (55,3)
M	316,67 (51,9)	282,50 (48,1)	303,33 (52,3)
R	293,85 (77,1)	246,92 (58,4)	289,23 (73,9)
Δx (%)			
K		- 15,4	- 9,9
M		- 10,8	- 4,2
R		- 15,9	- 1,5

Tab. 26 Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Anhand des Fibrinogens ist ebenfalls ein kräftiger initialer Verdünnungseffekt erkennbar. Den vorangehenden Untersuchungen zur aPTT und zum Quick vergleichbar war auch hier mit Ausnahme von geringen Abweichungen kein bedeutsamer Unterschied zwischen den drei Gruppen festzustellen.

3.5.3.1 Vergleich der Gruppen

Der Abfall des Fibrinogens nach Infusion der jeweiligen Lösung ist hoch signifikant ($p < 0,001$). Dieser Effekt in allen drei Gruppen parallel hatte sich so deutlich bisher nur am Verlauf des Hämatokrit und des Hämoglobins gezeigt.

Auch der in jeder Gruppe anders verlaufende Wiederanstieg lässt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Insbesondere nach Infusion der beiden Hydroxyethylstärke-Lösungen wird der Ausgangswert vor der Verdünnung noch nicht wieder erreicht.

Tab. 27
 Vergleich des
 Fibrinogens der
 Gruppen insgesamt

Parameter	Gruppe	Signifikanz
Fibrinogen	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Fibr 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Fibr 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
Fibr 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.5.3.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Die Differenz zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt erweist sich wie bereits beschrieben als hochsignifikant.

Allein in der Ringer-Gruppe zeigte sich auch ein hochsignifikanter Wiederanstieg des Fibrinogens bis zum dritten Messzeitpunkt vier Stunden später. Die Differenz zum letzten Messzeitpunkt ist in der Rheopond-Gruppe nicht signifikant, die fast parallel verlaufenden Werte in der Rheohes-Gruppe erreichen ein gerade signifikantes Niveau ($p < 0,05$).

Obwohl vom Fibrinogen als Akut-Phase-Protein hier höhere Messwerte, möglicherweise über Ausgangsniveau, zu erwarten gewesen wären, lässt sich insbesondere in den beiden Gruppen mit Hydroxyethylstärke-Lösungen ein anhaltender Verdünnungseffekt erkennen.

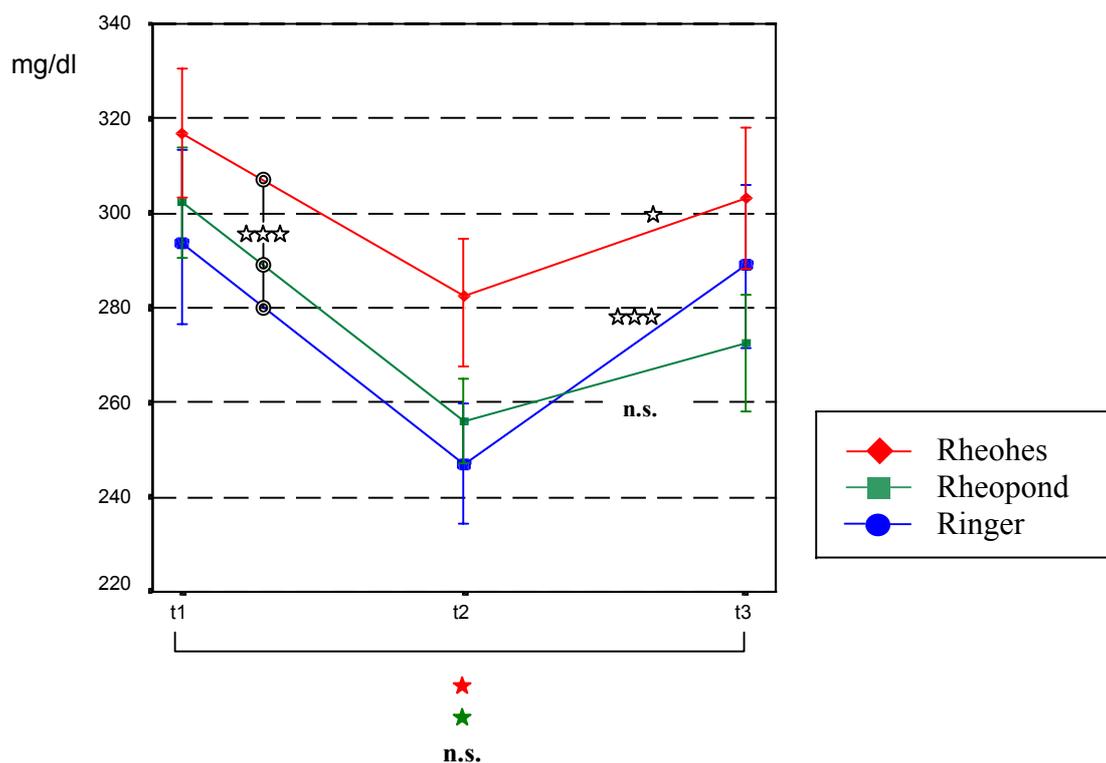


Abb. 27 Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.5.4 Thrombinzeit

Thrombinzeit (sec)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	17,14 (0,98)	17,11 (0,94)	17,48 (0,99)
M	17,23 (1,23)	16,95 (1,25)	17,02 (1,42)
R	17,80 (1,09)	18,22 (1,03)	18,79 (2,89)
Δx (%)			
K		-0,18	+1,98
M		-1,63	-1,22
R		+2,36	+5,56

Tab. 28 Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombinzeit
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Die Messung der Thrombinzeit zeigte trotz Verdünnung nur minimale Schwankungen innerhalb des Normbereiches und somit in allen drei Gruppen zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung.

3.5.4.1 Vergleich der Gruppen

Die Ausgangswerte der Thrombinzeit in den drei Gruppen zeigten zwar keine signifikanten Unterschiede, auffallend ist aber dennoch der erhöhte Ausgangswert in der Kontrollgruppe, der durch zunehmenden Anstieg nach Verdünnung eine signifikante Differenz der Ringer-Gruppe gegenüber den beiden Hydroxyethylstärke-Gruppen bedingt.

Tab. 29
Vergleich der
Thrombinzeit der
Gruppen insgesamt

Parameter	Gruppe	Signifikanz
Thrombinzeit	M – K	n.s.
	M – R	p < 0,01 **
	K – R	p < 0,05 *
TZ 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
TZ 2	M – K	n.s.
	M – R	p = 0,01 **
	K – R	p = 0,01 **
TZ 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.5.4.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Die geringfügigen Schwankungen der Werte der Thrombinzeit innerhalb des Normbereiches zeigten zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung. Ein Verdünnungseffekt mit Rückbildungstendenz zum Zeitpunkt t3 war nicht erkennbar.

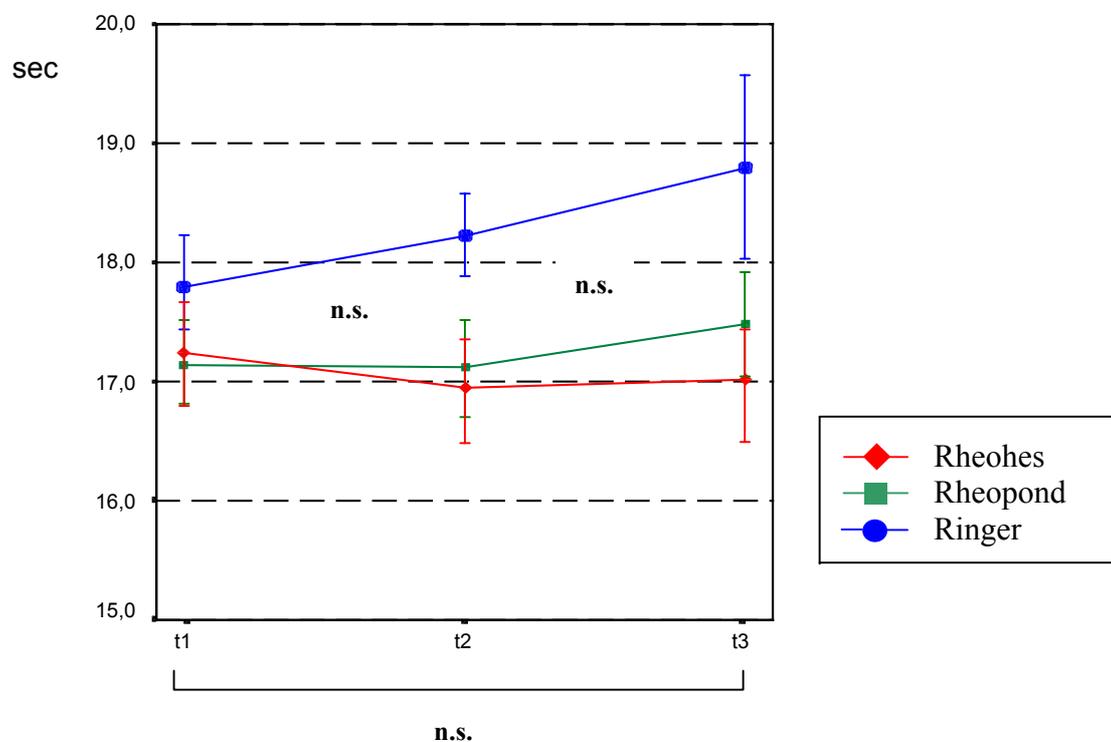


Abb. 28 Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombinzeit
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.6 Faktor VIII/ von-Willebrand-Aktivität

3.6.1 Faktor VIIIc

Faktor VIIIc (%)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	116,43 (43,3)	93,48 (19,8)	119,28 (36,7)
M	124,62 (37,2)	107,95 (39,3)	130,48 (38,8)
R	132,92 (31,5)	126,75 (42,7)	150,11 (35,6)
Δx (%)			
K		- 19,7	+ 2,4
M		- 13,4	+ 4,7
R		- 4,6	+ 12,9

Tab. 30 Mittelwerte und Standardabweichungen des Faktor VIIIc
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

An der prozentualen Verminderung des Faktor VIIIc ist ein deutlicher Verdünnungseffekt mit nachfolgender überschießender Kompensation erkennbar. Dennoch erweisen sich die gemessenen Werte als nicht, bzw. nur schwach signifikant unterschiedlich zu einzelnen Zeitpunkten.

3.6.1.1 Vergleich der Gruppen

Die Untersuchungsgruppen K = Rheopond und M = Rheohes zeigten keine Differenzen untereinander, dieses gilt auch für den Vergleich der Rheohes-Gruppe mit der Kontrollgruppe R = Ringer. Im Vergleich der Rheopond-Gruppe mit der Kontrollgruppe fiel in der Varianzanalyse ein annähernd signifikanter Unterschied auf. In der Überprüfung mittels t-Test für unabhängige Stichproben zu den einzelnen Zeitpunkten zeigten die beiden Gruppen keine Differenzen in ihren Ausgangswerten, aber signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten t2 und t3.

Auffallend ist auch bei der Untersuchung des Faktor VIIIc der schon zuvor beobachtete nahezu parallele Verlauf der Messwerte der beiden Hydroxyethylstärke-Lösungen.

Parameter	Gruppe	Signifikanz
Faktor VIIIc	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	p = 0,06
FVIIIc 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
FVIIIc 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,05 *
FVIIIc 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,05 *

Tab. 31
 Vergleich des Faktor VIIIc der Gruppen insgesamt

3.6.1.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Die Messwerte der einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt t1 vor Verabreichung der Infusionslösung unterschieden sich nicht signifikant untereinander. Auch der durch den Vergleich der Zeitpunkte t1 und t2 beschriebene Verdünnungseffekt erwies sich in keiner Gruppe als statistisch signifikant. Nur in der Rheopond-Gruppe mit der deutlichsten Verminderung des Faktor VIIIc nach Infusion zeigte sich annähernd Signifikanz ($p=0,057$).

Der Wiederanstieg des Faktor VIIIc ist in allen drei Gruppen zum dritten Messzeitpunkt über dem Ausgangswert, bleibt jedoch in der Rheohes-Gruppe weiterhin unter signifikantem Niveau. In den Gruppen K = Rheopond und R = Ringer dagegen ist er signifikant ($p<0,05$).

Trotz des Anstiegs des Faktor VIIIc zum Zeitpunkt t3 auf einen Wert über den initialen Messwert hinaus, bleibt diese Differenz statistisch nicht bedeutsam.

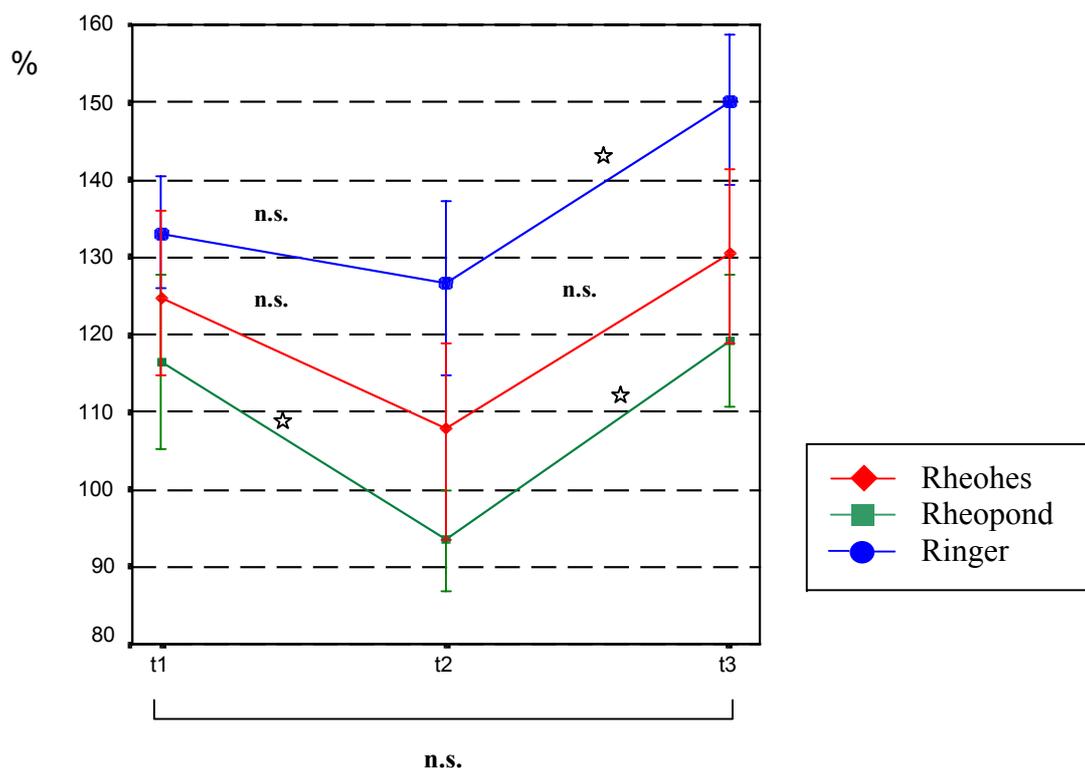


Abb. 29 Mittelwerte und Standardabweichungen des Faktor VIIIc
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.6.2 Von-Willebrand-Antigen (vW:Ag)

vW:Ag (%)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	126,67 (51,2)	103,08 (32,9)	128,58 (55,6)
M	145,00 (61,5)	105,17 (62,6)	156,00 (71,0)
R	162,69 (66,1)	149,00 (68,5)	179,00 (78,1)
Δx (%)			
K		- 18,6	+ 1,5
M		- 27,5	+ 7,6
R		-8,4	+ 10,0

Tab. 32 Mittelwerte und Standardabweichungen des von-Willebrand-Antigens
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Die Messwerte des von-Willebrand-Antigens entsprechen den Messungen zum Faktor VIIIc: Es zeigen sich auch hier keine bedeutsamen Unterschiede im Verlauf der drei Gruppen, doch die Verminderung wie auch der Wiederanstieg des von-Willebrand-Antigens nach Infusion erreicht Signifikanz.

3.6.2.1 Vergleich der Gruppen

In dieser Messung zeigen alle Untersuchungsgruppen ausgesprochen parallele Verläufe. In jeder der drei Gruppen sind der signifikante Verdünnungseffekt und der signifikant erhöhte Wert nach vier Stunden ersichtlich.

Analog der Messung des Faktor VIIIc ist der prozentuale Abfall in den beiden Hydroxyethylstärkegruppen deutlicher als in der Kontrollgruppe mit Ringer- hier wird nach geringerer Verminderung die höchste prozentuale Zunahme nach vier Stunden erreicht.

Tab. 33
 Vergleich des von-Willebrand-Antigens der Gruppen insgesamt

Parameter	Gruppe	Signifikanz
vW:Ag	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
vW:Ag 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
vW:Ag 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.
vW:Ag 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	n.s.

3.6.2.2 Vergleich der Messzeitpunkte

Wie aus der Abbildung ersichtlich und vorab beschrieben sind die Differenzen t1-t2 und t2-t3 in jeder Gruppe signifikant ($p < 0,05$). Das von-Willebrand-Antigen ist zwar zum Messzeitpunkt t3 in jeder Gruppe erhöht, jedoch nicht bedeutsam über dem jeweiligen Ausgangswert.

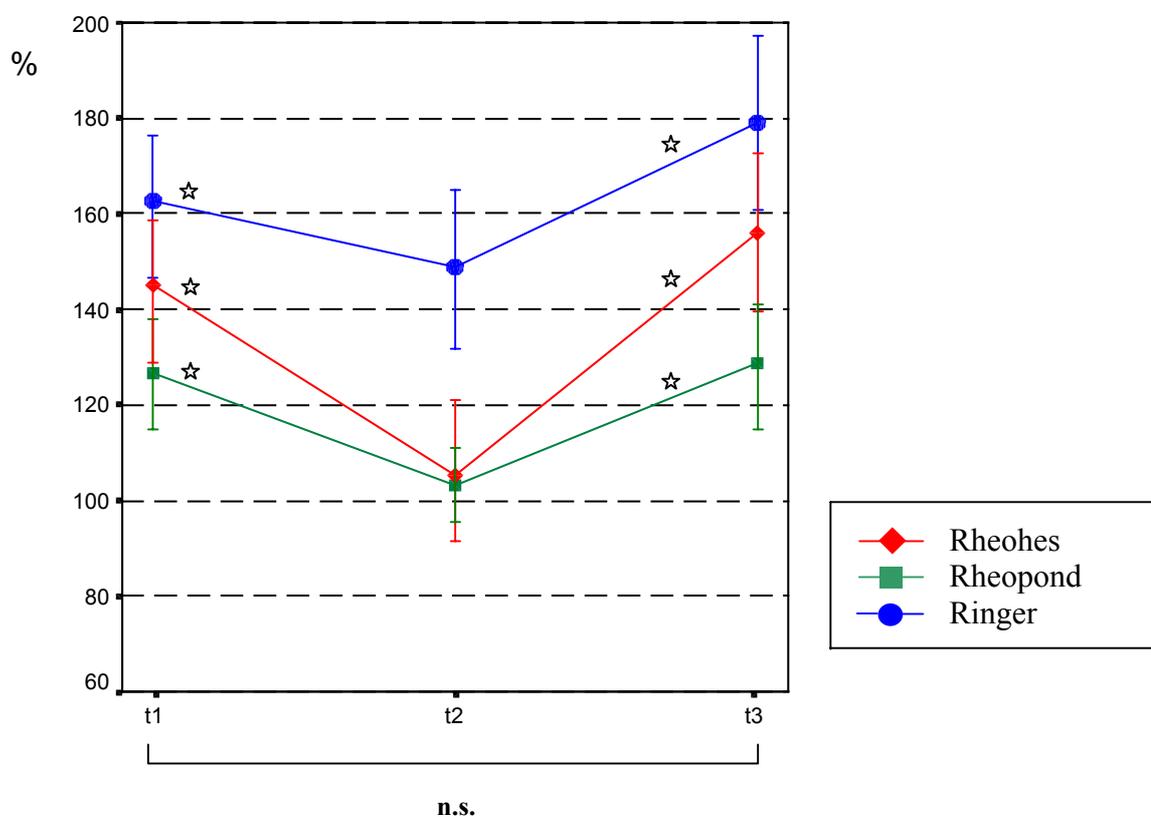


Abb. 30 Mittelwerte und Standardabweichungen des von-Willebrand-Antigens
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

3.6.3 Ristocetin-Cofaktor

Ristocetin-Cofaktor (%)	t1	t2	t3
Gruppe			
K	110,33 (52,2)	56,75 (16,4)	81,42 (34,8)
M	120,58 (55,4)	94,67 (38,8)	105,08 (48,6)
R	174,08 (95,8)	105,77 (58,8)	155,92 (82,3)
Δx (%)			
K		- 48,6	- 26,2
M		- 21,5	- 12,8
R		- 39,2	- 10,4

Tab. 34 Mittelwerte und Standardabweichungen des Ristocetin-Cofaktors
 Δx Differenz zum Ausgangswert in %

Auch bei der Bestimmung des Ristocetin-Cofaktors ist der Verdünnungseffekt nach Infusion deutlich und nach vier Stunden noch sichtbar.

Dieser Befund entspricht den Beobachtungen zum Fibrinogen, zum Quick wie auch den rheologischen Parametern kolloidosmotischer Druck und Plasmaviskosität und den Werten im kleinen Blutbild, verhält sich dagegen abweichend zu Faktor VIIIc und von-Willebrand-Antigen.

3.6.3.1 Vergleich der Gruppen

Die beiden Hydroxyethylstärkegruppen unterscheiden sich nicht bedeutsam voneinander. Bei Betrachtung des Faktor VIIIc in den drei Gruppen fiel der grenzwertig signifikante Unterschied zwischen der Gruppe Rheopond und der Ringer-Kontrollgruppe auf, der hier hochsignifikant deutlich wird.

Tab. 35
Vergleiche des Ristocetin-Cofaktors der Gruppen insgesamt

Parameter	Gruppe	Signifikanz
R-Cofaktor	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,01 **
RCof 1	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,05 *
RCof 2	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,01 **
RCof 3	M – K	n.s.
	M – R	n.s.
	K – R	p < 0,01 **

3.6.3.2 Vergleich der Messzeitpunkte

In allen drei Gruppen zeigt sich eine deutliche Verminderung des Ristocetin- Cofaktors - wie schon am von-Willebrand-Antigen erkennbar- hier in den Gruppen Rheopond und Ringer sogar hochsignifikant.

Doch während in der Untersuchung des von-Willebrand-Antigens in allen Gruppen ein deutlicher Anstieg am dritten Messzeitpunkt erkennbar war, bleibt der Ristocetin-Cofaktor auch nach vier Stunden noch unter dem Ausgangswert vermindert. In keiner der drei Gruppen erreicht der Wiederanstieg ein signifikantes Niveau.

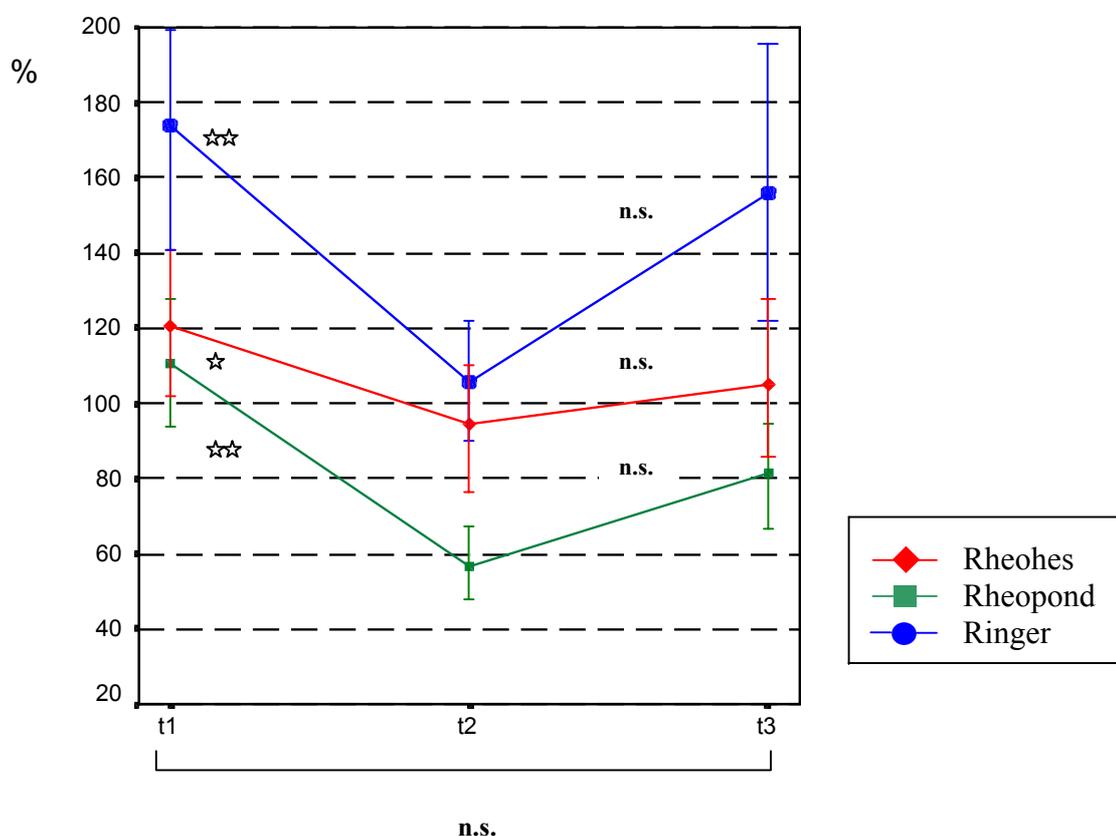


Abb. 31 Mittelwerte und Standardabweichungen des Ristocetin-Cofaktors
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

☆☆☆ $p < 0,001$
 ☆☆☆ $p < 0,01$
 ☆ $p < 0,05$
 n.s. nicht signifikant

3.6.4 Auswertung unter Ausschluss von Patienten mit Blutgruppe O

Aufgrund der Blutgruppenabhängigkeit der primären Hämostase wurden auch die Werte des von-Willebrand-Antigens, des Faktor VIIIc und des Ristocetin-Cofaktors ohne die Patienten mit der Blutgruppe O in den jeweiligen Untersuchungsgruppen berechnet.

Faktor VIIIc

Die Auswertung unter Ausschluss von Blutgruppe O bestätigt die vorangehenden Ergebnisse. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen. Dies gilt in gleicher Weise für das

Von-Willebrand-Antigen

Es zeigen sich auch hier keinerlei Differenzen der Untersuchungsgruppen untereinander. Wie im Gesamtkollektiv beobachtet folgt auf einen signifikanten Abfall des von-Willebrand-Antigens durch Verdünnung ein Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau.

Ristocetin-Cofaktor

In dieser Untersuchung fiel im Gesamtkollektiv ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen Rheopond und Ringer zu allen drei Messzeitpunkten auf. Unter Ausschluss aller Patienten mit der Blutgruppe O ist diese Differenz nicht mehr nachweisbar. Die jeweiligen Verläufe in den drei Gruppen entsprechen den vorangehenden Befunden unter Einschluss aller untersuchten Patienten.

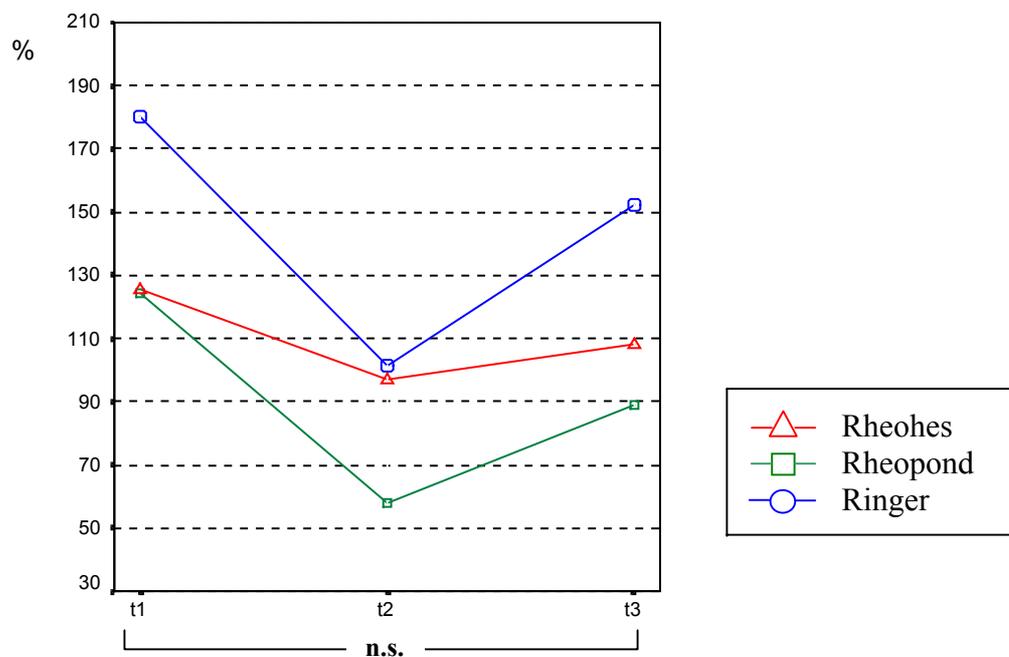


Abb. 32 Mittelwerte und Standardabweichungen des Ristocetin-Cofaktors unter Ausschluss der Blutgruppe O

3.7 Thrombozytenaggregation

Weder bei der Aggregationsinduktion durch Ristocetin in den Konzentrationen 1,5 μ mol und 1 μ mol noch für Kollagen oder ADP in den Konzentrationen 2 μ mol und 4 μ mol zeigten sich innerhalb der einzelnen Gruppen signifikante Änderungen durch die verabreichte Infusion zu den verschiedenen Messzeitpunkten (s. Tabellen). Es zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Allein in der Aggregation mit dem Stimulanz Arachidonsäure stellte sich ein Verdünnungseffekt dar.

In jeder der drei Gruppen ist eine hochsignifikante Verminderung der Maximalamplitude der Thrombozytenaggregation erkennbar. In der Gruppe Rheohes wie auch in der Kontrollgruppe mit Ringer zeigte sich allerdings kein bedeutender Wiederanstieg zum zweiten Messzeitpunkt, in der Gruppe Rheopond ist dieser dagegen sehr signifikant. Trotz dieses unterschiedlichen Verlaufs ist die Differenz zum Ausgangswert in keiner der drei Gruppen signifikant.

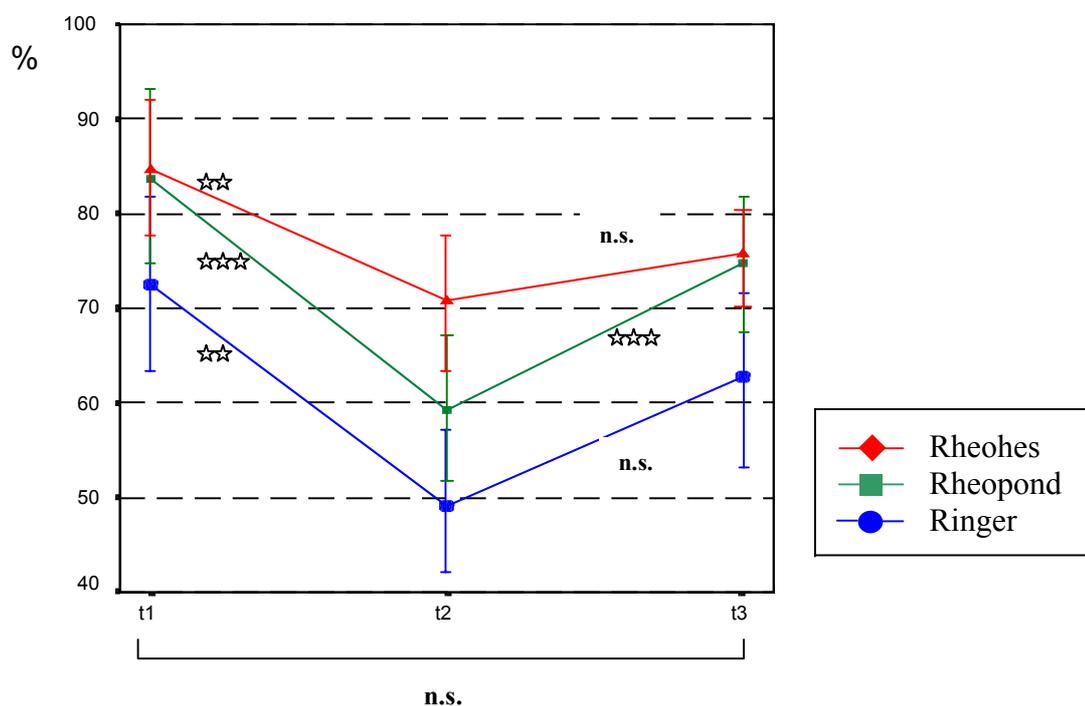


Abb. 30 Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenaggregation mit Arachidonsäure
Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten t1, t2 und t3

- ☆☆☆ $p < 0,001$
- ☆☆ $p < 0,01$
- ☆ $p < 0,05$
- n.s. nicht signifikant

4. Diskussion

4.1 Kartoffel- und Maisstärke

In unserer Untersuchung wurden zwei niedermolekulare, mittelgradig substituierte HES-Lösungen verglichen, die in ihrem Molekulargewicht (70.000 D) und ihrer Konzentration (6%), dem Substitutionsgrad (0,51-0,55) wie auch in ihrer Elektrolytzusammensetzung und Osmolarität übereinstimmen. Unterschiedlich waren daher nur die Ausgangssubstanz und die damit verbundenen strukturellen und physikochemischen Charakteristika.

Wachsmaisstärke weist einen höheren Anteil an verzweigtem Amylopectin auf. Daraus resultiert eine erhöhte Wasserbindungskapazität, die sich in einer Steigerung des kolloidosmotischen Druckes zeigen kann. Ein höherer Verzweigungsgrad bedeutet langsameren enzymatischen Abbau, damit eine längere Verweildauer im Körper und möglicherweise eine ausgeprägtere Volumenwirkung.

Kartoffelstärke ist aufgrund des höheren Gehaltes an linearer Amylose weniger verzweigt und weist einen höheren Anteil an Phosphateestern auf. Dieser ist der Grund für die geringere Segmentdichte und die höhere Viskosität der aus Kartoffel hergestellten Stärkelösungen. Ausgehend von diesen physikochemischen Unterschieden stellt sich die Frage, ob Lösungen dieser beiden Stärkearten weitgehend äquivalent in der Klinik einsetzbar sind.

In Untersuchungen an mittelmolekularen HES-Lösungen aus Kartoffel- und Maisstärke sind Unterschiede zwischen den beiden Ausgangssubstanzen bezüglich ihres Einflusses auf die Gerinnung beschrieben worden. Sefrin (155) fand in einer prospektiven randomisierten Studie mit 6%-iger mittelmolekularer Hydroxyethylstärke eine signifikant verlängerte aPTT in der mit HES aus Kartoffelstärke behandelten Patientengruppe sowie einen stärkeren Abfall des Faktor VIIIc und des von-Willebrand-Faktors. Da die Werte jedoch im Normbereich blieben, schlussfolgerte er, dass die Infusion von 1000 ml der jeweiligen Lösung zu keiner klinisch relevanten Beeinflussung der Hämostase führt.

Jamnicki (76) wies eine stärkere Beeinträchtigung der Blutgerinnung durch HES auf Kartoffelstärkebasis im Vergleich zu herkömmlicher aus Maisstärke hergestellter HES nach. In einer in-vitro Untersuchung mit präoperativen Proben von 100 Patienten prüfte er den Einfluss von mittelmolekularer HES- und physiologischer Kochsalzlösung in unterschiedlichen Verdünnungsstufen auf Gerinnungsparameter im Thrombelastogramm (TEG). Dabei zeigte sich eine deutliche, über den Verdünnungseffekt hinausgehende Auswirkung auf alle TEG-Parameter: eine verlängerte r- und k-Zeit, eine Verminderung von Maximal-Amplitude und Winkel α , sowie gesteigerte Fibrinolyse nach 30 und 60 min, durchweg signifikant stärker ausgeprägt bei Hydroxyethylstärke aus Kartoffel.

4.2 Einfluss von HES auf die Gerinnung

Die Infusion von Hydroxyethylstärke nimmt potentiell Einfluss auf mehrere Mechanismen der Hämostase:

- Es tritt ein Verdünnungseffekt ein mit daraus resultierenden Veränderungen der Blutviskosität und der Thrombozytenzahl;
- ein Einfluss auf die Thrombozytenfunktion; sowie
- ein Effekt auf die Konzentration und Aktivität der Gerinnungsfaktoren und der Fibrinolysefaktoren; hier wird insbesondere die spezifische Beeinflussung der FaktorVIII-Aktivität bzw. des von-Willebrand-Faktors diskutiert.

4.2.1 Hämodilution

Jegliche Verabreichung von Infusionslösungen verursacht zunächst eine Hämodilution und führt damit durch Veränderung verschiedener Parameter zu einer potentiellen Beeinflussung der Hämostase.

1. Hämatokrit

Der übliche klinische Indikator zur Abschätzung einer Hämodilution ist der Hämatokrit. Wie zu erwarten zeigt sich in unserer Untersuchung am Verlauf des Hämatokrit ein hochsignifikanter Verdünnungseffekt nach Gabe aller drei Lösungen 30 min nach der Infusion (t₂). Auffallend ist dagegen die noch anhaltende Verminderung des Hämatokrit am Messzeitpunkt nach 4h. Damit zeigt sich auch nach Einmalgabe von nur 500 ml einer niedermolekularen Lösung ein ausgeprägt anhaltender Volumeneffekt. Dieser ist erklärbar durch die in dieser Lösung vorliegende erhöhte Anzahl onkotisch aktiver Moleküle.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Lösungen aus Kartoffel- und Maisstärke lässt sich nicht nachweisen. Trotzdem fällt eine stärkere Verminderung des Hämatokrit nach Infusion von Kartoffelstärke (-13,0%) als nach Infusion von Maisstärke (-10,2%) auf. Diese Differenz ist auch am Messzeitpunkt nach 4 Stunden noch festzustellen (-6,1 vs.-3,6%). Die gleiche Beobachtung machte Sefrin in seiner Untersuchung an mittelmolekularer HES (155). Der Verdünnungseffekt nach Gabe von HES aus Kartoffelstärke war stärker ausgeprägt, wenngleich auch hier nicht statistisch signifikant.

Diese Beobachtung widerlegt die Vermutung, dass aus dem höheren Verzweigungsgrad der Maisstärke ein ausgeprägter Volumeneffekt resultiert. Im Gegenteil ist es die weniger verzweigte Kartoffelstärke, die eine stärkere Verdünnung erzeugt. Dies ist am ehesten zurückzuführen auf die engere Molekulargewichtsverteilung in der HES aus

Kartoffelstärke. Die Hydroxyethylstärke aus Mais weist zum Einen einen höheren Anteil an sehr kleinen Molekülen auf, die bereits innerhalb weniger Minuten renal eliminiert werden, zum Anderen auch einen höheren Anteil an großen Molekülen, die eine geringe Wasserbindungskapazität und daher eine schwächere onkotische Wirkung haben. Somit ist es wahrscheinlich, dass sich am letzten Messzeitpunkt mehr Moleküle aus Kartoffelstärke im Intravasalraum befinden, die die anhaltende Dilution bedingen.

In Bezug auf die Hämostase kommt der Absenkung des Hämatokrit eine besondere Bedeutung zu. Eine inverse Korrelation zwischen Blutungszeit und Hämatokrit konnte in in-vitro-Modellen gezeigt werden (10,39,43,45).

In einer Untersuchung von Haupt (39) zeigte sich eine deutliche Beeinträchtigung der im IVBT gemessenen primären Hämostase durch eine Reduktion des Hämatokrit nach Gabe verschiedener Infusionslösungen. Die Ergebnisse wurden zurückgeführt auf eine bei niedrigerem Hämatokrit geringer ausgeprägte Interaktion zwischen Thrombozyten und Erythrozyten wie auch auf eine veränderte Rheologie aufgrund einer Abnahme der Blutviskosität.

2. Thrombozyten

Es kommt zu einer Verminderung der Thrombozytenzahl, die jedoch geringer ist, als es eine streng mathematische Berechnung erwarten ließe, da aus der Milz, dem Thrombozytenpool des Organismus, reaktiv Thrombozyten freigesetzt werden. Eine Studie von Sefrin (155) zeigte einen signifikanten Abfall der Thrombozytenzahl um 10% gegenüber dem Ausgangswert nach Infusion von 1000 ml Hydroxyethylstärkelösung aus Mais- bzw. Kartoffelstärke. Unter Berücksichtigung der Abnahme des Hämatokrits liessen sich diese Veränderungen allein durch Dilution erklären. Nach Angabe anderer Autoren blieb die Zahl der Thrombozyten unverändert (17,28,62,106,164) oder fiel nur vorübergehend ab (34,73,196), wobei sie allerdings immer in einem Bereich blieb, der für die primäre Hämostase ausreichend war.

In unserer Untersuchung zeigte sich der ausgeprägteste Abfall der Thrombozyten nach Infusion von 1000 ml Ringer-Lösung (-14,7%), in den beiden HES-Gruppen um 9% (K: -8,9%; R: -9,1%). Der Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau in allen drei Gruppen bei an Hämatokrit und Plasmaviskosität erkennbarem noch anhaltendem Verdünnungseffekt nach vier Stunden spricht für eine reaktive, wenn auch mäßige Ausschüttung von Thrombozyten.

3. Blut- und Plasmaviskosität

Durch alle gebräuchlichen Volumenersatzmittel kommt es zur Verdünnung des Blutes und damit zu einer Verringerung der Konzentration der korpuskulären sowie der im Plasma gelösten Teilchen, was zu einer mehr oder minder ausgeprägten Abnahme der Blutviskosität führt.

Es muss unterschieden werden zwischen Blut- und Plasmaviskosität, die zwar in engem Zusammenhang stehen, jedoch von unterschiedlichen Einflussgrößen abhängen.

Die hier gemessene **Plasmaviskosität** ist in erster Linie von der Konzentration der hochmolekularen Proteine (insbesondere Fibrinogen) abhängig, aber auch die qualitative Zusammensetzung der Plasmaproteinfraktionen (Albumin-Globulin-Relation) spielt dabei eine Rolle.

Blut ist aufgrund seiner Zusammensetzung aus Plasma und korpuskulären Teilen eine heterogene Flüssigkeit und weist eine variable Viskosität auf. Somit ist die **Blut- oder Vollblutviskosität** eine komplexe Größe, in die neben der Plasmaviskosität auch die Erythrozytenaggregation und die Leukozytenadhäsion eingehen. Aufgrund der variierenden zellulären Wechselwirkungen sind Blut- und Plasmaviskosität von vielfältigen Faktoren abhängig (s. Abb. 34).

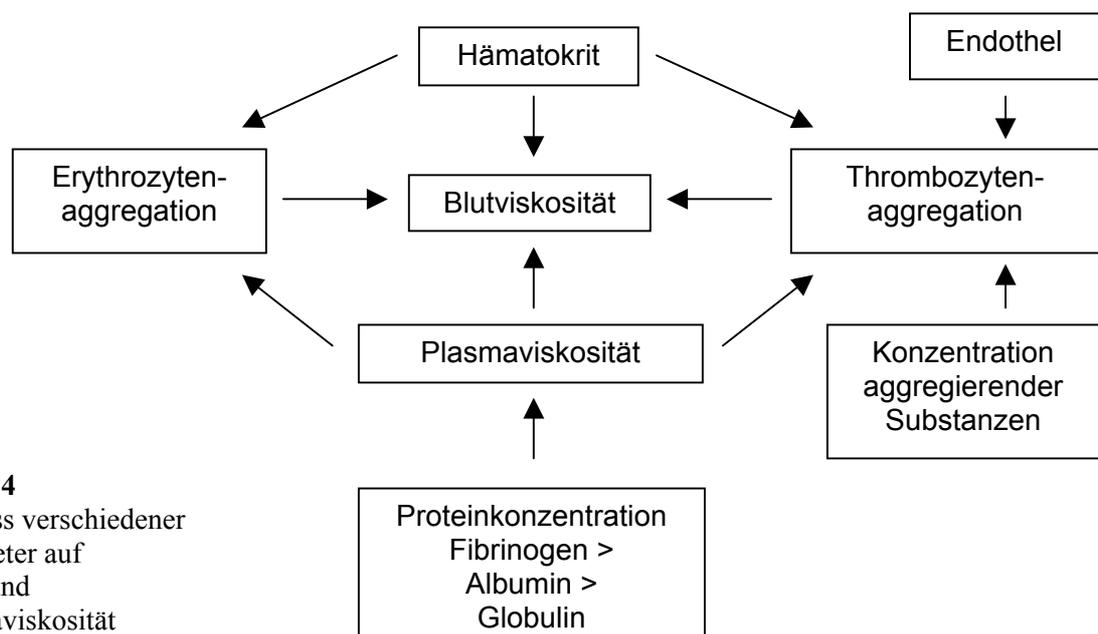


Abb. 34
Einfluss verschiedener
Parameter auf
Blut- und
Plasmaviskosität

Weitere Einflussfaktoren, die in-vivo eine Rolle spielen, sind z.B. Azidose, Hypoxie, Hypokapnie, Lebensalter, Tageszeit, Genussmittelkonsum und Geschlecht. Die Aggregationstendenz der Erythrozyten, die ebenfalls Auswirkungen auf die Blutviskosität hat, wird durch den Anteil aggregierender Proteine im Blut beeinflusst (v.a. Fibrinogen, α -Makroglobulin).

Beyer et al. (8) zeigten in ihrer Untersuchung, dass die Infusion von durchschnittlich 2500 ml Hydroxyethylstärkelösung zu einer Abnahme der Plasmaviskosität führt. Sie

fürten dies auf eine Zunahme der Hämodilution zurück. Eine Studie von Koscielny (92) kam zu dem Ergebnis, dass sich die Plasmaviskosität nach Infusion von 500 ml 6% HES 200/0,5 bei einem Kollektiv von gesunden Probanden zunächst nicht ändert; in der Messung nach 24h war sie tendenziell erniedrigt. Dagegen kam es nach Infusion von 500 ml hochgradig substituierter HES 200/0,62 zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaviskosität, der auch nach 24h immer noch signifikant war. Sie führten diese Erhöhung der gemessenen Viskosität nicht auf Unterschiede zwischen den infundierten Lösungen zurück, da diese sich sowohl in ihren kinematischen als auch dynamischen Eigenviskositäten entsprachen, sondern auf die unterschiedlichen Degradationsprodukte, die nach der Infusion intravasal entstehen. HES mit höherem C2/C6-Besetzungsverhältnis wird langsamer abgebaut, die Konzentration von HES nach der Infusion ist höher und die entstehenden Abbauprodukte („Reststärken“) haben ein höheres Molekulargewicht. Dies erklärt, dass das Abbauverhalten der Hydroxyethylstärke-Moleküle auch die Fließfähigkeit des Blutes in unterschiedlicher Weise beeinflusst.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Donner et al. (41): Er zeigte ebenfalls eine Zunahme der Plasmaviskosität innerhalb von 24h im Vergleich zur ersten Messung, wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant war. Dies macht deutlich, dass sich nicht von dem einen HES-Präparat auf das andere schließen lässt, sondern die physiko-chemischen Eigenschaften der jeweiligen Lösung berücksichtigt werden müssen.

Sefrin (155) untersuchte den Einfluss zweier mittelmolekularer 6% HES 200/0,5 aus Kartoffel- bzw. Maisstärke auf die Plasmaviskosität. Die Ergebnisse dieser perioperativen Studie waren mit den Resultaten von Koscielny et al. vergleichbar: HES führte in der Maisstärke- wie auch in der Kartoffelstärke-Gruppe zu einer geringfügigen, nicht signifikanten Abnahme der Plasmaviskosität innerhalb von 24h. Insgesamt wurde die Plasmaviskosität durch beide Volumenersatzmittel ähnlich beeinflusst. Auch die Veränderungen der Plasmaviskosität nach Infusion von 500 ml 10% HES 200/0,5 in der Studie von Simon et al.(158) zeigten einen vergleichbaren Verlauf. Am ersten postoperativen Tag kam es zu einer geringfügigen, nicht signifikanten Abnahme um 3% gegenüber dem Ausgangswert.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen die der angeführten Studien: Trotz der in der in-vitro Studie von Burchard und Aberle (1) nachgewiesenen signifikant höheren Viskositätszahlen für die Lösungen aus Kartoffelstärke zeigten sich hier nahezu identische Messwerte für die beiden Hydroxyethylstärkelösungen. Hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Viskosität können deshalb beide Präparate als gleichwertig eingestuft werden.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien, die alle mit mittelmolekularer HES durchgeführt wurden, konnten wir in dieser Untersuchung nach Infusion von niedermolekularer Lösung einen hochsignifikanten Abfall der Plasmaviskosität nachweisen.

Dies bestätigt vorangegangene Studien von Treib et al. (175,177) zur Anwendung niedermolekularer Hydroxyethylstärke-Lösungen im Rahmen einer Hämodilutionstherapie.

Dabei hat sich insbesondere unter rheologischem Aspekt die Anwendung niedermolekularer Lösungen als günstig erwiesen, wie auch an den Arbeiten von Ehrly und Landgraf (44,97,98) sichtbar wurde. Während es nach Gabe von 500 ml hochmolekularer HES 450 zu einer Verminderung der Blutviskosität, jedoch zu einem Anstieg der Plasmaviskosität kam, zeigte sich nach Infusion von HES 40/0,5 eine signifikante Verminderung sowohl der Blut- und Plasmaviskosität als auch der

Erythrozytenaggregation. Aufgrund des niedrigen Ausgangs-Molekulargewichtes, das auch dem in-vivo-Molekulargewicht entspricht, ist keine unerwünschte Kumulation von Reststärken zu beobachten. Dieser Aspekt ist besonders bei Langzeitanwendung, wie bei der Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit als Hauptindikation für die Hämodilution von Bedeutung.

Mit dem Ziel, durch Steigerung der Blutzellgeschwindigkeit Sauerstoffverluste durch die Arteriolenwand zu reduzieren und den Sauerstofftransport in den Kapillaren zu erhöhen soll die Sauerstoffversorgung des Gewebes optimiert werden. Nach Untersuchungen von Barras (6) ist es gerade die Plasmaviskosität, welche die Durchströmung der Mikrostrombahn determiniert, da der Hämatokrit in den nutritiven Kapillaren so gering wird, dass sich die Gesamtviskosität des Kapillarblutes der Plasmaviskosität annähert.

Auch zur Hämodilutionsbehandlung von ischämischen Hirninsulten, venösen und arteriellen retinalen Durchblutungsstörungen sowie akuten Hörverlusten ist daher HES-Lösungen mit kürzerer intravasaler Verweildauer und optimalen rheologischen Eigenschaften der Vorzug zu geben. Dabei spielt die Ausgangssubstanz unseren Beobachtungen zufolge keine Rolle.

4. Kolloidosmotischer Druck

Der kolloidosmotische Druck ist eine Sonderform des osmotischen Drucks. Er wird als physikalische Größe in biologischen Systemen überwiegend durch den Proteingehalt des Plasmas bestimmt und entsteht immer dann, wenn zwei Flüssigkeitskompartimente mit hochmolekularen kolloidalen Substanzen durch semipermeable Membranen voneinander abgegrenzt werden.

In unserer Untersuchung zeigte sich nach Gabe aller drei Lösungen ein signifikanter Abfall des kolloidosmotischen Drucks, der auch nach vier Stunden noch nachweisbar war. Dies werten wir als deutlichen Verdünnungseffekt, am ausgeprägtesten erkennbar in der Gruppe mit Ringer-Lösung, der Lösung mit der geringsten onkotischen Wirksamkeit. Die beiden Hydroxyethylstärken unterschieden sich nicht signifikant voneinander; lediglich in der Gruppe Rheopond war der 4h- Wert um ca. 14% gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt.

Diese Beobachtung wird bestätigt in der Studie von Sefrin (155), wo sich ebenfalls für die Gruppe mit HES aus Kartoffelstärke am Messzeitpunkt nach 24h eine Erniedrigung um ca. 11% gegenüber dem Ausgangswert ergab. Die Strukturunterschiede zwischen Kartoffel- und Maisstärke lassen eher das Gegenteil erwarten: Die Maisstärke mit dem höheren Anteil an Amylopectin, das durch seine verzweigte Struktur eine höhere Wasserbindungskapazität als die weniger verzweigte Kartoffelstärke bietet, wäre demnach eher in der Lage, einen höheren kolloidosmotischen Druck aufzubauen. Entscheidend für den kolloidosmotischen Druck ist jedoch vor allem die Anzahl der onkotisch aktiven Teilchen, wie auch ihre Größe. Kleine Moleküle besitzen die größte kolloidosmotische Aktivität, da ihre Oberfläche relativ zur Molekülmasse und somit auch die mögliche Belegoberfläche für Wasser grösser ist. Die herstellungsbedingt engere Molekular-

gewichtverteilung der Kartoffelstärkelösung verursacht, wie am Hämatokrit bereits erläutert, den ausgeprägteren Verdünnungseffekt.

Da die Mittelwerte zu allen Messzeitpunkten im Normbereich lagen, ergab sich aus keiner dieser Beobachtungen eine klinische Relevanz. Daraus lässt sich auch folgern, dass die Infusion der verwendeten HES-Präparate keinen wesentlichen Einfluss auf den kolloidosmotischen Druck hat.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Förster (53), der nach Applikation von 500 ml hyperonkotischer 10% HES 200/0,5 initial keine Veränderung beobachten konnte. Auch eine leichte Abnahme des kolloidosmotischen Drucks 60 min danach war drei Stunden später wiederum auf Ausgangswerte zurückgegangen.

Dagegen kam es in der Studie von Bormann et al.(21), die HES 6% mit Humanalbumin 5% verglichen, zu einer nicht signifikanten Abnahme des KOD in der postoperativen Phase.

Auch Donner et al.(41) berichteten von einem Abfall des KOD um 5,2% unmittelbar nach Applikation von 500 ml 6% HES 200/0,5. Am deutlichsten war dieser Effekt drei Stunden nach Infusion, wobei es zu einer Abnahme des KOD um 16,6% gegenüber der ersten Messung kam. Diese Differenz war am darauffolgenden Tag wieder ausgeglichen. Ebenfalls zu einer Abnahme des kolloidosmotischen Drucks von durchschnittlich 2,93 kPa auf 2,26 kPa kam es während der ersten zwei intraoperativen Stunden in der Untersuchung von Beyer et al. (8).

In einer Studie von Köhler (2) dagegen bewirkte die Gabe von 500 ml 10% HES 200/0,5 nach 400 ml Blutentzug einen Anstieg des KOD innerhalb der ersten Stunde. Der weitere Verlauf des gemessenen Drucks korrelierte eng mit dem Verhalten des Blutvolumens und erreichte 72h danach annähernd den Ausgangswert. Ein ähnliches Studiendesign lag in der Untersuchung von Hensel et al (66) vor. Im Rahmen einer präoperativen normovolämischen Hämodilution wurde durch Blutentnahme und Volumensubstitution mit 6% HES 200/0,5 ein Hämatokrit von 30 % angestrebt. Nach Applikation der HES-Lösung kam es im Mittel zu einer geringgradigen Verminderung des KOD, der in Einzelfällen unter den Normbereich abfiel. Die Autoren erklärten den Effekt einerseits durch die Hämodilution und andererseits durch die Eigenschaften des verabreichten Plasmaersatzmittels. Im Gegensatz zur hochmolekularen HES 450 und zur 10%igen mittelmolekularen HES 200/0,5, die hyperonkotisch wirksam sind, besitzt 6%HES 200/0,5 lediglich eine normoonkotische Wirkung. In den Arbeiten von Mortelmans (115,116) und Vogt et al (196), die Hydroxyethylstärkelösungen in Größenordnungen von > 1500 ml infundierten, blieb der KOD stets im Normbereich.

Ohnehin ist die klinische Relevanz dieses Parameters nach wie vor umstritten. Zum einen sind bei der Methode der Messung des onkotischen Drucks einige spezifische Faktoren zu beachten. Der gemessene Wert ist für verschiedene Onkometer nicht identisch und hängt vor allem von der eingesetzten Membran ab. In-vivo sind die onkotischen Verhältnisse noch wesentlich komplexer, da Membranen im lebenden Organismus dynamische Grenzen darstellen, deren Durchlässigkeit für hochmolekulare Substanzen keinesfalls nur vom Molekulargewicht abhängig ist. Zudem ist der messbare onkotische Druck des Plasmas eine vom gesunden Organismus geregelte Grösse, die durch viele weitere Einflussfaktoren bestimmt wird, z.B. dem jeweiligen Hydratisierungszustand wie auch der Tageszeit etc. Somit lässt sich der eigentliche Volumeneffekt eines kolloidalen Plasmaersatzmittels auch nicht mit Hilfe der KOD-Messung ermitteln.

4.2.2 Primäre Hämostase

In fast allen Studien zum Einfluss von Hydroxyethylstärke auf die Gerinnung finden sich Bestimmungen zu Parametern der plasmatischen Gerinnung wie aPTT, Quick, Thrombinzeit und Fibrinogen (13,17,18,19,106,164,175,196) als auch Messungen zum von-Willebrand-Antigen und Faktor VIII (28,35,62,66,73,103,116,153,164,166,180). Zur Erfassung der Thrombozytenfunktion wurden viele Studien unter Anwendung der Thrombozytenaggregation durchgeführt (9,17,19,153), zur Beurteilung der globalen Gerinnung das Thrombelastogramm (4,48,52,77,86,117,132,142,191) eingesetzt.

Dagegen gibt es nur vereinzelt Untersuchungen, in denen der Schwerpunkt auf der Messung der primären Hämostase liegt. In einer Arbeit von Halonen et al.(62) zum Vergleich von HES 120 und Dextran als Plasmaersatzmittel bei großen Laparotomien wurde die Blutungszeit nach Ivy eingesetzt. Als in-vivo Methode mit vielen schlecht eliminierbaren Einfluss- und Störgrößen bietet diese Bestimmung jedoch keine aussagekräftigen Ergebnisse. In den letzten Jahren hat sich der PFA100 zunehmend als sensitive Methode zur Bestimmung der „In-vitro-Blutungszeit“ etabliert. Innerhofer (73) untersuchte mit dieser Methode den Einfluss von Hydroxyethylstärke, Gelatine und Ringer-Lactat auf die primäre Hämostase.

Mit diesem auch in dieser Untersuchung verwendeten in-vitro-Blutungstest war eine isolierte Beurteilung der nicht-vaskulären primären Hämostase möglich. Im Unterschied zu anderen Testverfahren werden im PFA100 nicht nur Teilaspekte der Thrombozytenfunktion wie Adhäsion, Aggregation oder Freisetzungsreaktionen erfasst, sondern die globale Funktion der Thrombozyten und die Interaktion mit weiteren Faktoren der primären Hämostase.

Parameter des PFA

Verschlusszeit (VZ)

Die Verschlusszeit im PFA reflektiert die Zeit, in der sich in Abhängigkeit von den Aggregationsinduktoren ein Plättchenaggregat gebildet hat, das den Blutfluss durch die Membranapertur blockiert. Die Thrombozyten binden initial an das Kollagen in der Membran der Messzelle durch eine Interaktion zwischen GPIb/IX/V und von-Willebrand-Faktor wie auch durch direkte Bindung mittels GPIa/IIa-Rezeptor. Der von-Willebrand-Faktor ist dabei das hauptsächliche Adhäsivprotein.

Ein Anstieg der Verschlusszeit im PFA weist auf eine Störung der nicht-vaskulären primären Hämostase hin. Zum einen kann die Ursache dafür in einer Veränderung der Strömungsmechanik bei Hämodilution liegen. Durch einen Verdünnungseffekt kommt es zu einer Abnahme des Hämatokrits und - in Abhängigkeit von der verwendeten Infusionslösung - zu einer Änderung der Plasma- und/oder Blutviskosität. Andererseits kann eine Abnahme der Konzentration von Substanzen, die die Thrombozytenaggregation und -adhäsion fördern, zugrunde liegen. Letztendlich sind auch direkte

Effekte der infundierten Lösungen auf die Thrombozytenfunktion bzw. den von-Willebrand-Faktor in Erwägung zu ziehen.

Blutvolumen (V)

Das im PFA ermittelte Blutvolumen ergibt sich aus der Verschlusszeit und dem mittleren Blutfluss.

Eine Vergrößerung des Blutvolumens nach Verabreichung einer Infusionslösung kann durch eine verminderte Blut- bzw. Plasmaviskosität verursacht sein. Parallel dazu findet sich dann insbesondere eine Erhöhung des initialen Blutflusses. Eine geringere Plasmaviskosität bewirkt eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit und somit eine Verkürzung der Zeit, die den Thrombozyten zur Verfügung steht, um nach Kontakt mit Kollagen bzw. Epinephrin adhärent zu werden und zu aggregieren.

Ebenso kann aber auch eine erhöhte Plasmaviskosität dazu führen, dass weniger Thrombozyten pro Zeiteinheit die Filteröffnung passieren. Demzufolge werden dann auch weniger Plättchen adhärent, und es resultiert ebenfalls eine verlängerte Verschlusszeit.

Ist dagegen die Änderung der Viskosität nicht auf den Zusatz einer Infusionslösung zurückzuführen, muss die Veränderung des gemessenen Blutvolumens durch direkten Einfluss auf die Thrombozytenfunktion bedingt sein.

Initialer Blutfluss (IF)

Der initiale Blutfluss wird im PFA als Volumen pro Zeiteinheit gemessen. Diese initiale Fließgeschwindigkeit wird im Wesentlichen bestimmt vom Hämatokrit und auch der Viskosität (bzw. Plasmaviskosität) des untersuchten Blutes, wie in vorangegangenen Studien deutlich wurde (39).

4.2.3 Hämodilution und primäre Hämostase

Der in unseren Messungen beobachtete Anstieg der Verschlusszeit - und nahezu analog dazu das erhöhte Blutvolumen - nach Gabe von Infusionslösungen ist durch Hämodilution und eine dadurch bedingte Veränderung der Strömungsmechanik erklärbar. Der Verdünnungseffekt ist vor allem an der verminderten Plasmaviskosität und der deutlichen Abnahme des Hämatokrits erkennbar. Dieser ist auch in der letzten Messung nach vier Stunden noch nachzuweisen: die Plasmaviskosität ist weiterhin unter dem Ausgangswert, der Hämatokrit sogar hochsignifikant vermindert. Dazu passend zeigt sich im initialen Blutfluss, dem Parameter der im Wesentlichen abhängig ist von Hämatokrit und Plasmaviskosität, ein deutlicher Anstieg, der auch am letzten Messzeitpunkt noch signifikant erhöht bleibt.

Diesen Beobachtungen zufolge wäre also unter fortbestehender Verdünnung eine Beeinträchtigung der Hämostase, bzw. eine verlängerte Verschlusszeit, wie auch ein erhöhtes Blutvolumen am letzten Zeitpunkt der Messung (t_3) zu erwarten. Ganz im Gegenteil zeigt sich jedoch eine Verkürzung der Verschlusszeiten unter Ausgangsniveau. Mittels Bildung des Quotienten aus initialem Blutfluss und Verschlusszeit lässt sich die noch bestehende Hämodilution und die verminderte Plasmaviskosität zu diesem Zeitpunkt einbeziehen. Die hochsignifikante Verminderung des Quotienten bestätigt die Beobachtung, dass zum Zeitpunkt t_3 eine gesteigerte primäre Hämostase unter Hämodilution vorliegt.

Dieses Ergebnis gilt für alle drei Untersuchungsgruppen gleichermaßen. Geringfügige Differenzen sind zum Teil durch Unterschiede in den Ausgangswerten bedingt; die jeweiligen Verläufe in den drei Gruppen entsprechen sich weitgehend.

Es lässt sich schlussfolgern, dass sich sowohl die unterschiedlichen Hydroxyethylstärkelösungen nach Gabe von 500 ml als auch die Gabe von 1000 ml Ringerlösung in ihrer Wirkung auf die primäre Hämostase entsprechen. Dabei ist keine über einen Verdünnungseffekt hinausgehende Beeinträchtigung der Blutstillung erkennbar. Für die beobachtete Aktivierung der primären Hämostase zum Zeitpunkt t_3 gibt es verschiedene Möglichkeiten der Erklärung.

Hämodilution per se liesse eine Beeinträchtigung der In-vitro-Blutungszeiten erwarten, wie in den Arbeiten von Dietrich et al. (39) zur präoperativen normovolämischen Hämodilution und deren Einfluss auf die primäre Hämostase erkennbar wurde. Er untersuchte die Thrombozytenfunktion mittels in-vitro-Blutungstest bei unterschiedlich verdünnten Hämatokritwerten und stellte eine inverse Korrelation zwischen Hämatokrit und Verschlusszeit, wie auch Blutvolumen und initialem Blutfluss fest. Die Differenzierung nach verschiedenen Infusionslösungen ergab für alle getesteten Substanzen (0,9%ige Kochsalzlösung, Albumin 5%, Dextran 6%, Gelatine 3,5% und Hydroxyethylstärke 6%, MW 40.000 und 450.000) eine verlängerte Blutungszeit in Abhängigkeit von der Menge, bzw. der entsprechenden Verdünnungsstufe. Dabei zeigte sich der stärkste hämostase-beeinträchtigende Effekt durch Kochsalz- und durch Albuminlösung, während sogar hochmolekulare HES und Dextran ohne wesentlichen Einfluss blieben, sofern die zugesetzte Menge nicht 20% des Blutvolumens überschritt. Dabei ist anzumerken, dass es sich um eine in-vitro-Studie mit unterschiedlich eingestellten Hämatokritwerten und konstanten Thrombozytenzahlen handelte. Die Schlussfolgerung, dass die Hydroxyethylstärke in-vitro den geringsten Einfluss auf die primäre Hämostase hat und somit zur präoperativen Hämodilution oder als

intraoperativer Volumenersatz den anderen Infusionslösungen vorzuziehen ist, lässt sich mit unseren Beobachtungen in einer in-vivo-Studie unterstützen. Die festgestellte Aktivierung der primären Hämostase ist dann allein auf den operativen Eingriff zurückführbar. Diese zeigt sich postoperativ besonders deutlich, trotz bestehender Hämodilution und verstärkt durch eine vermehrte Ausschüttung von Thrombozyten.

Ruttman (141,142,146) dagegen wies in seinen Untersuchungen nach, dass mässige Hämodilution eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft induziere.

Diese Hypothese wurde bereits 1951 von Rocantin et al. (146) und 1959 von Monkhouse (114) aufgestellt und erst viel später von Janvrin (79) wieder aufgegriffen. Er bestätigte in einer klinischen Studie, dass die Inzidenz postoperativer tiefer Beinvenenthrombosen mit der Menge der intraoperativen Flüssigkeitsgabe korreliert. Heather et al. (65) demonstrierten, dass die durch Kochsalz induzierte erhöhte Gerinnungsbereitschaft sogar als prädiktiver Test für ein erhöhtes Thromboserisiko verwendet werden kann. Ebenso wies Tuman (191) in einer klinischen Studie eine Hyperkoagulabilität im Thrombelastogramm (TEG) bei Patienten nach Gabe von Kristalloiden nach, führte dies jedoch nicht direkt auf die Infusionslösung zurück.

Vinazzer und Bergmann (195) untersuchten in einer Doppelblindstudie die Gerinnung mittels TEG und Standard-Parametern nach Gabe von entweder HES oder isotoner Kochsalzlösung. Es zeigte sich eine Hyperkoagulabilität in der Kontrollgruppe mit NaCl und eine nicht signifikante Änderung in der HES-Gruppe. Da die Untersuchungen postoperativ durchgeführt wurden, liess sich nicht differenzieren, ob die beobachteten Veränderungen auf chirurgische Stimuli zurückzuführen oder durch die Verdünnung bedingt waren.

Zur Überprüfung der Hypothese und zum Ausschluss externer Faktoren wie Heparinisierung, Stressantwort, Gewebeschaden und Läsionen des Endothels führte Ruttman zunächst eine in-vitro-Studie (141) durch und untersuchte Blutproben mit entweder NaCl oder Gelatine verdünnt mittels TEG. Er stellte fest, dass die Hämodilution mit beiden Lösungen sowohl die intrinsische Gerinnung als auch die Plättchen- und Fibrinogenaktivität verstärkt und schloss eine in-vivo-Studie (142) an, um zu klären, ob es sich bei der beobachteten Hyperkoagulabilität um einen physiologischen Effekt oder lediglich um ein Laborphänomen handelt. Hierbei bestätigten sich die vorangehenden Beobachtungen. Nach Infusion von entweder 1000 ml physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) oder HES 200/0,5 zeigte sich zunächst ein deutlicher Verdünnungseffekt in beiden Gruppen, erkennbar am Abfall der Thrombozyten und des Hämatokrits, aber auch eine signifikante Verminderung der ATIII-Konzentration, die durch den Verdünnungseffekt alleine nicht erklärbar war. Ruttman führte dieses Ergebnis auf eine durch Hämodilution induzierte Thrombinbildung mit konsekutivem Verbrauch von Fibrinogen und AT III zurück.

Auffällig war zudem, dass sich in der Gruppe, die NaCl-Lösung erhalten hatte, im TEG eine Hyperkoagulabilität zeigte, während in der mit Hydroxyethylstärke infundierten Gruppe keine Aktivierung der Gerinnung erkennbar war, was für eine gerinnungshemmende Eigenschaft der Substanz spricht. Unsere eigene Untersuchung bestätigt die beobachtete Aktivierung der Hämostase unter bestehender Hämodilution in den Ergebnissen der in-vitro-Blutungszeit. Allerdings zeigt sich der Effekt hier bei allen Lösungen gleichermassen, sowohl nach Gabe von 1000 ml Ringer als auch nach 500 ml HES 70/0,5. Wichtig zu betonen ist, dass Ruttman in seiner Arbeit mittelmolekulare HES verwendete, während wir niedermolekulare HES untersuchten, die auch in

vorangehenden Studien keine (44,175) bzw. nur eine geringfügige Beeinträchtigung der Gerinnung zeigte.

Die zugrundeliegenden Mechanismen für eine erhöhte Gerinnungsaktivität unter Hämodilution sind bisher nicht erklärt. Die Elektrolytzusammensetzung und das Säure-Basen-Gleichgewicht der jeweiligen Lösung spielen dabei keine Rolle (143). Zu vermuten ist ein Ungleichgewicht pro- und antikoagulatorischer Faktoren; demnach ist die antikoagulatorische Aktivität mehr verdünnt als die koagulatorische, woraus eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft resultiert. Dies trifft zu bei moderater Hämodilution von 20-30%, bei höhergradiger (60%) Verdünnung (130,131) zeigt sich dann eine Beeinträchtigung der Hämostase infolge Verdünnung prokoagulatorischer Faktoren.

Die dargestellten Überlegungen auf den klinischen Alltag zu übertragen, ist durchaus nicht einfach, da der Grad der Hämodilution in-vivo schwer einschätzbar ist und unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Hämostase eine weitere Rolle spielen. Gerade im perioperativen Einsatz, in einer ohnehin durch Hyperkoagulabilität gekennzeichneten Phase, ist eine zusätzliche erhöhte Gerinnungsaktivierung unerwünscht, und die Gabe von Hydroxyethylstärke kann durchaus von Vorteil sein, um das Risiko einer perioperativen Thrombose zu senken.

Andererseits wäre bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung, z.B. einem milden von-Willebrand-Syndrom, einer mäßigen Hämodilution mit Kristalloiden der Vorzug zu geben. Nach unseren Beobachtungen sind aber auch niedermolekulare, niedrigrsubstituierte HES-Präparate gut einsetzbar und zeigen trotz des niedrigen Ausgangs-Molekulargewichtes einen deutlichen und anhaltenden Volumeneffekt.

Dabei spielt nach unseren Ergebnissen auch die Ausgangssubstanz keine Rolle. Der in einer Arbeit von Jamnicki (78) beobachtete verstärkte gerinnungsbeeinträchtigende Effekt von HES aus Kartoffelstärke gegenüber HES aus Maisstärke in-vitro war am ehesten auf ein höheres C2/C6-Verhältnis des Kartoffelstärke-Präparates zurückzuführen. Dieser Parameter, der wenn auch in geringerem Maße als der Substitutionsgrad über die Abbaubarkeit der Stärke entscheidet, hat somit Einfluss auf das in-vivo-Verhalten.

In unserer Untersuchung lag ebenfalls eine Differenz in der C2/C6-Ratio der beiden Stärken vor. Signifikante Unterschiede ließen sich jedoch nicht feststellen, was am ehesten auf das ohnehin niedrige initiale Molekulargewicht zurückzuführen ist, das sich in-vivo kaum ändert.

4.2.4 Thrombozytenaggregation

Diese Methode nach Born und Cross als eine der häufigsten Untersuchungen zur Überprüfung der Thrombozytenfunktion nach Gabe von Hydroxyethylstärke-Lösungen wurde in zahlreichen Studien eingesetzt. Die üblicherweise verwendeten Aggreganzien sind ADP, Epinephrin, Kollagen, Arachidonsäure oder Ristocetin, die auf unterschiedlichen Wegen die Plättchenaggregation induzieren.

Der Kontakt der zirkulierenden Thrombozyten mit Kollagenfibrillen findet unter physiologischen Bedingungen im Bereich eines verletzten Gefäßes statt, wodurch die Thromboxan A₂-Synthese, die Sekretion von aggregationsinduzierenden Substanzen aus Speichergranula und ein Anstieg des Phosphatidylseringehaltes in der äusseren Plättchenmembran ausgelöst wird. Die in-vitro induzierte Aggregation ist eine sekundäre Reaktion auf ADP und Thromboxan A₂.

Epinephrin agiert nicht als voller Agonist, kann jedoch die Effekte anderer Induktoren auf Endreaktionen verstärken oder z.B. Änderungen der intrazellulären Calcium-Konzentration unterstützen.

ADP ist gegenüber Kollagen und Thrombin ebenfalls ein schwacher Agonist. In plättchenreichem Plasma verursachen niedrige Konzentrationen von ADP eine primäre inkomplette und reversible Phase der Aggregation, der bei höheren Konzentrationen > 1-3 µmol eine sekundäre irreversible Phase folgt. ADP induziert einen raschen „shape change“ der Plättchen mit Ausbildung von Pseudopodien und über die Aktivierung des GP IIb/IIIa-Rezeptors die nachfolgende Aggregation.

Arachidonsäure wird durch die membrangebundene Cyclooxygenase in Prostaglandin G₂ umgewandelt. Daraus wiederum entsteht Thromboxan A₂, das die Thrombozytenaggregation induziert.

Ristocetin ist ein aus einem Antibiotikum isolierter körperfremder Aktivator, der konzentrationsabhängig die Aggregation der Plättchen auf unterschiedlichen Wegen auslöst. In niedrigen Dosierungen aktiviert er die Plättchen über den GPIIb/IIIa-Rezeptor, in höheren Konzentrationen dagegen über den GPIb-Rezeptor unter Verwendung von Faktor VIIIc als Cofaktor.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Thrombozytenaggregation, auch nicht zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Die Mittelwerte der Maximalaggregation waren in allen drei Gruppen im Normbereich. Lediglich in der Aggregation mit Arachidonsäure zeigte sich nach Infusion in allen drei Gruppen ein Abfall der Aggregation mit darauffolgendem Wiederanstieg. Da der gleiche Verlauf auch in der Kontrollgruppe mit Ringer-Lösung zu beobachten und eine Interferenz mit der Cyclooxygenase unwahrscheinlich ist, handelt es sich hierbei am ehesten um einen Verdünnungseffekt oder auch eine zu niedrig gewählte Konzentration des Agonisten.

Ergebnisse anderweitiger Studien sind durchaus nicht einheitlich. Thompson et al. (169) sowie Harke et al. (64) beschrieben eine Abnahme der kollageninduzierten Aggregationsgeschwindigkeit nach Infusion von HES.

Blaicher (9) zeigte in einer in-vitro Studie eine signifikante Abnahme der Thrombozytenaggregation mit Kollagen und Epinephrin nach Zusatz von mittelmolekularer HES 200/0,5 in unterschiedlichen Verdünnungsstufen. Allerdings zeigte sich der Effekt nur bei höheren HES-Konzentrationen, die Induktion mit den Agonisten ADP und Ristocetin

zeigte dagegen keine Beeinträchtigung der Aggregation. Er wies darauf hin, dass die beobachtete dosisabhängige Abnahme der Aggregationsgeschwindigkeit zwar signifikant, aber gering und ohne komplette Einschränkung der thrombozytären Funktion und damit auch ohne klinische Relevanz bleibt.

Macintyre (106) untersuchte in einer perioperativen Studie den Einfluss einer Einmalgabe von HES 450/0,7 in Infusionsmengen von 500-1500 ml auf die Thrombozytenaggregation und beobachtete lediglich am OP-Ende einen nicht signifikanten Abfall der Aggregationsgeschwindigkeit nach Induktion mit niedrigen Konzentrationen von ADP, Kollagen und Adrenalin. Dieser Effekt war mit höheren Konzentrationen nicht reproduzierbar und zeigte keine klinische Bedeutung, wie beispielsweise eine Korrelation mit postoperativen Blutungen.

Eine Untersuchung des Effektes von langdauernder Infusionstherapie mit HES 200/0,5 auf die Thrombozytenaggregation wurde von Boldt (17) durchgeführt. Sowohl in der Aggregation mit ADP, wie auch Kollagen und Epinephrin zeigte sich in den ersten Untersuchungstagen ein signifikanter Abfall der maximalen Aggregation und der Maximalamplitude, der jedoch unter fortgeführter Therapie am Ende des Untersuchungszeitraumes wieder bis auf die Ausgangswerte rückläufig war. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen der mit Hydroxyethylstärke behandelten Gruppe und der Vergleichsgruppe, die Humanalbumin erhalten hatte.

Die Ursachen für die beobachteten Veränderungen der Thrombozytenaggregation nach Infusion von Hydroxyethylstärke werden unterschiedlich bewertet. Möglich sind direkte Interaktionen von HES mit Plättchengranula, wodurch die Konformationsänderung der Plättchen verzögert oder beeinträchtigt wird, oder auch mit den zugesetzten Agonisten oder sezernierten Produkten, woraus eine Unterdrückung der Freisetzungsreaktion resultiert (25). Auch eine direkte Beeinträchtigung der Calcium-gesteuerten Mechanismen ist denkbar. Ein Coating der Plättchen, wie für Dextran mehrfach beschrieben (37,64,91,100), das eine Interferenz am Rezeptor zur Folge hätte, erscheint dagegen unwahrscheinlich, da die ADP- und Ristocetin-aktivierte Thrombozytenaggregation in bisherigen Studien weitgehend unbeeinträchtigt blieb. Weitere Einflussfaktoren -insbesondere in den klinischen Studien zu berücksichtigen- sind die Grundkrankheit (z.B. Trauma, Sepsis) oder Nebeneffekte verschiedener eingesetzter Therapeutika und damit einhergehend Funktionsstörungen der plasmatischen und thrombozytären Gerinnung.

In der Schlussfolgerung, dass keine klinische Relevanz der beobachteten Abnahme der Plättchenaggregation unter Therapie mit Hydroxyethylstärke besteht sind sich die Autoren dagegen einig.

4.2.5 Faktor VIII/von-Willebrand-Komplex

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Komplex hat bei möglichen Veränderungen der Gerinnung durch Hydroxyethylstärke einen besonderen Stellenwert.

Einzelne Veröffentlichungen berichten von klinisch relevanten Blutungen nach Verabreichung von hohen Dosen hochmolekularer und/oder hochsubstituierter HES, die auf ein HES-induziertes Typ-I-von-Willebrand-Syndrom zurückgeführt werden.

Jonville-Béra (82) berichtet über schwere Blutungskomplikationen nach mehrtägiger Hämodilutionstherapie mit Elohes[®]. Bei neun Patienten traten in einem Beobachtungszeitraum von sieben Jahren im Rahmen der Therapie schwere Blutungskomplikationen auf, davon konnte bei sechs Patienten retrospektiv ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom nachgewiesen werden, ein Patient zeigte lediglich eine verlängerte aPTT, bei den übrigen beiden wurde der Verdacht nicht durch eine entsprechende Diagnostik bestätigt. Anzumerken ist, dass mit Elohes[®] zwar eine mittelmolekulare, aber hochsubstituierte und dadurch schwer abbaubare Hydroxyethylstärke in sehr hoher Dosierung (121ml/kgKG \pm 52) bis zu einer Kumulativdosis von 144 ml/kgKG angewendet wurde. Die Beobachtung hatte in Frankreich die Restriktion von Elohes[®] auf 33 ml/kgKG/d und die Begrenzung der Anwendungsdauer auf drei Tage zur Folge. Weitere Kasuistiken weisen auf ein von-Willebrand-ähnliches Krankheitsbild hin, das zwar HES-induziert, nach Absetzen von HES aber reversibel war (30,31,33,105,128, 151,167). Strauss et al (165) berichten über die Manifestation einer genetischen milden und bislang klinisch stummen Form nach Gabe von Hydroxyethylstärke.

Es liegen zahlreiche systematische Studien vor, die den Einfluss von Hydroxyethylstärke auf den Faktor VIII/von-Willebrand-Komplex untersuchen (28,35,67,74,103,116, 164,175,180). Insbesondere nach Infusion von hochmolekularer (MG 260-450) und hochsubstituierter (>0,6) und damit schwer abbaubarer Hydroxyethylstärke mit einem in-vivo-Molekulargewicht > 90 kD (164,166,190) zeigte sich eine Verminderung der Faktor VIII-Konzentration, wie auch des von-Willebrand-Antigens und der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität, die sich auch in einer Verlängerung der aPTT widerspiegelt (166,190). Aber auch nach Gabe von mittelmolekularer HES tritt eine Abnahme des FVIII/von-Willebrand-Komplexes auf, die durch Hämodilution alleine nicht erklärt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich nach Infusion von 500 ml niedermolekularer HES-Lösung zwar eine Verminderung des Faktor VIIIc, wie auch des von-Willebrand-AG und des Ristocetin-Cofaktors, die über einen Verdünnungseffekt jedoch nicht hinausging. Der deutliche Wiederanstieg des Faktor VIII und des von-Willebrand-AG über das Ausgangsniveau ist im Sinne einer akuten Phase-Reaktion zu deuten.

Die Mittelwerte lagen zu allen Messzeitpunkten im Normbereich und liessen keinen signifikanten Gruppenunterschied erkennen. Unsere Analyse bestätigt sich in den Beobachtungen von Sefrin, der nach einmaliger Infusion von mittelmolekularer HES aus Kartoffel- und Maisstärke in keiner Gruppe eine signifikante Beeinträchtigung der Gerinnung feststellen konnte (155). Die Arbeit von Treib (184) zeigt, dass selbst nach zehntägiger Hämodilutionstherapie und einer Gesamtmenge von 450g HES kein Gerinnungsparameter über den Effekt einer Verdünnung hinausgehend beeinträchtigt wurde.

Einfluss der Blutgruppe auf Faktor VIII/von-Willebrand-AG

In der Übersicht der Untersuchungen zur Gerinnungsbeeinflussung durch HES fällt auf, dass in keiner der angeführten Studien die Blutgruppenverteilung innerhalb des untersuchten Kollektivs berücksichtigt wurde bzw. Eingang in die Auswertung der Ergebnisse fand.

Durch mehrere Studien ist der Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und der Höhe des Faktor VIII-Spiegels bzw. des von-Willebrand-AGs gut belegt. Erstmals wiesen Preston und Barr (136) auf signifikant verminderte Werte für Faktor VIIIc bei Personen mit Blutgruppe O hin; ergänzt wurden diese Befunde später durch Untersuchungen von Orstavik et al. (126). Diese zeigten auf, dass der von-Willebrand-Faktor bei Trägern der Blutgruppe O vermindert ist, somit auch Faktor VIII, dem der von-Willebrand-Faktor als Carrier-Protein und Schutzfaktor vor proteolytischem Abbau dient. Der Frage nach den Auswirkungen dieser Unterschiede des von-Willebrand-Faktor-Spiegels bei den Blutgruppen O oder non-O auf die nichtvaskuläre primäre Hämostase und einer möglichen klinischen Relevanz geht eine Untersuchung von Moeller et al. (113) nach. Darin zeigten sich keine Differenzen in den mittels Simplate[®] gemessenen Blutungszeiten der Probanden mit Blutgruppe O bzw. non-O. Es war aber eine Korrelation von Verschlusszeiten im PFA und Höhe des von-Willebrand-Faktors - dieser wiederum blutgruppenabhängig- nachweisbar. Obwohl signifikant, waren diese Differenzen im IVBT dennoch sehr gering und innerhalb des Normbereiches und lassen keinen Rückschluss auf eine Blutungsneigung zu.

Die in dieser Studie aufgenommenen Patienten wurden randomisiert einer der drei Gruppen Rheohes[®], Rheopond[®] oder Ringer[®]-Kontrollgruppe zugeordnet. Demzufolge ergab sich in dem kleinen Kollektiv von 37 Patienten eine zufällige und damit ungleichmässige Verteilung der Blutgruppen A, B, AB und O.

In der Gruppe Rheohes[®] mit dem geringsten Anteil an Blutgruppe O (2 von 12) fanden sich im PFA die kürzesten Verschlusszeiten, das geringste Blutvolumen und der geringste initiale Blutfluss und damit ein signifikanter Unterschied gegenüber der Gruppe Rheopond[®] mit einem höheren Anteil an Blutgruppe O (4 von 12), jedoch nicht gegenüber der Kontrollgruppe mit einem ähnlichen Verhältnis (4 von 13). Allerdings ist dieser Befund nicht mit höheren Werten für von-Willebrand-AG, Ristocetin-Cofaktor und Faktor VIIIc korreliert.

Es findet sich also hier kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe des von-Willebrand-AG und den Ergebnissen des IVBT, die in vorangehenden Studien aufgezeigt werden konnte (113). Dies ist erklärbar durch die Tatsache, dass lediglich gesunde Patienten ohne Blutungsanamnese und mit normalen Ausgangswerten im IVBT in die Untersuchung einbezogen wurden, darüberhinaus findet sich auch eine große Variationsbreite in der Methode zur Bestimmung des von-Willebrand-Antigens. Letztendlich geht es hier jedoch nur um die Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen dieses kleinen Kollektivs von 37 Patienten.

Um diese zu ermöglichen wurden die Ergebnisse des PFA sowie des von-Willebrand-AGs, des Ristocetin-Cofaktors und des Faktor VIIIc zusätzlich unter Ausschluss von Blutgruppe O ausgewertet. Die zuvor im Gesamtkollektiv festgestellten Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen waren damit nicht mehr nachweisbar, mit Ausnahme einer signifikant höheren Verschlusszeit zum ersten und zweiten Messzeitpunkt in der Gruppe

Rheopond[®], die somit nicht mehr durch die Blutgruppenzugehörigkeit sondern durch Schwankungen innerhalb des Normbereiches erklärbar sind.

	Blutgruppe 0	Blutgruppe non-0	Signifikanz p < 0,05
VZ (sec)	107,5 (19,1)	96,7 (14,6)	n.s.
V (µl)	358,6 (51,3)	341,5 (37,5)	n.s.
IF (µl/min)	175,6 (13,5)	176,2 (15,5)	n.s.
vW-AG (%)	133,6 (81,3)	149,6 (51,7)	n.s.
R-Cof (%)	114,6 (56,9)	144,0 (80,4)	n.s.
FVIIIc (%)	122,6 (32,8)	125,7 (39,0)	n.s.

Tab. 36 Mittelwerte und Standardabweichungen der Ausgangswerte aller Patienten der Blutgruppen O bzw. non-O für die Ergebnisse im PFA: Verschlusszeit (VZ), Blutvolumen (V), Initialer Blutfluss (IF); sowie für das von-Willebrand-AG, den Ristocetin-Cofaktor und FaktorVIIIc

4.2.6 Plasmatische Gerinnung

Quick (Prothrombinzeit)

Der Quicktest bzw. die Prothrombinzeit erfasst in erster Linie die Aktivität von drei der vier Faktoren des Prothrombinkomplexes: Faktor II = Prothrombin, Faktor VII und Faktor X. In zweiter Linie und weniger empfindlich erfasst der Test auch Faktor V und Fibrinogen.

In unserer Untersuchung zeigte sich eine signifikante Verminderung um 6,5% bzw. 6,8% des Ausgangswertes in den beiden mit Hydroxyethylstärke infundierten Gruppen und ein Abfall von 8,3% in der Kontrollgruppe mit Ringerlösung. Der Wiederanstieg nach vier Stunden nicht ganz auf das Ausgangsniveau zeigte sich in allen drei Gruppen gleichermaßen. Diese Veränderungen nach Infusion führen wir auf Hämodilution zurück. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Hydroxyethylstärken unterschiedlicher Ausgangssubstanz.

Vergleichbare Beobachtungen finden sich in zahlreichen weiteren Studien und werden als ausschließlich dilutionsbedingt betrachtet (9,28,59,63,71,73,86,106,108,145,164,175).

Fibrinogen

Fibrinogen wird durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B und anschließender Polymerisation unter Einwirkung von Thrombin in Fibrin umgewandelt.

Das Fibrinogen des Blutes hat verschiedene Aufgaben und Eigenschaften: Zum einen bildet es das Potential für den Wundverschluss mit Fibrin. Fibrinogen bzw. Fibrin interagiert mit den Thrombozyten über den GPIIb/IIIa-Rezeptor der Plättchenmembran, mit Endothelzellen und Fibroblasten. Es ist zudem ein zentraler Faktor im fibrinolytischen System, analog der Plättchenoberfläche im Gerinnungssystem.

Das Fibrinogen ist ausserdem ein akutes Phasenprotein, das insbesondere bei Entzündungen, Stress oder Trauma ansteigt. Es bestimmt hauptsächlich die Plasmaviskosität, die mit steigenden Konzentrationen zunimmt.

In unserer Arbeit fand sich ein hochsignifikanter Abfall der Fibrinogenkonzentration nach Verabreichung der Infusionen, der gut mit dem Verlauf der Plasmaviskosität in den einzelnen Gruppen korreliert. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine Unterschiede. Dass die Schwankungen innerhalb des Normbereiches blieben, lässt sich durch den Verdünnungseffekt einerseits und den reaktiven Anstieg des Fibrinogens als Protein der akuten Phase erklären. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Sefrin (155) an mittelmolekularer HES überein.

Thrombinzeit

Die Thrombinzeit erlaubt eine Aussage über die letzten Schritte der Fibrinbildung: durch Zugabe des Enzyms Thrombin zum Plasma bildet sich aus Fibrinogen Fibrin. Die Abspaltung der Fibrinopeptide A und B durch Thrombin und die Fibrinpolymerisation werden in der Thrombinzeit erfasst, die Quervernetzung des Fibrins durch den Faktor XIIIa dagegen nicht.

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich kein Hinweis, dass durch die Infusion von 500 ml niedermolekularer HES die Fibrinbildung beeinflusst würde. Die Veränderungen waren in allen Gruppen minimal und blieben stets innerhalb des Normbereiches. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Boldt et al (17,18), Innerhofer et al (73) und vBormann et al (21). In anderen Studien mit höhermolekularer HES zeigte sich hingegen, dass hochmolekulare Hydroxyethylstärke sowohl in-vitro als auch in-vivo zu einer signifikanten Verminderung der Thrombinzeit führt (28,106,134,163,195). Diese Verkürzung der Thrombinzeit ist zurückzuführen auf die Makromoleküle der Hydroxyethylstärke, die in der Lage sind, die durch Thrombin vermittelte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin zu beschleunigen. HES steigert dabei die Anlagerung von Fibrinfibrillen während der Polymerisation. Ein ähnliches Phänomen ist für Dextran berichtet worden (119) und ist in-vitro nach Zugabe von Hydroxyethylstärke zu Plasma zu beobachten. Dieser sogenannte „fibrinoplastische Effekt“ geht zwar nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, aber die Elastizität und die Stärke des gebildeten Fibringerinnsels ist beeinträchtigt. Die Folge ist eine leichtere Lysierbarkeit durch Plasmin.

aPTT (aktivierte Partielle Thromboplastinzeit)

Die aPTT erfasst insbesondere den intrinsischen Weg der Gerinnung, nach Hemker et al.(7) wird die Dauer der aPTT-Gerinnungszeit primär von der Faktor V- und VIII-Aktivierung durch Thrombin bestimmt. Die aktivierte Thromboplastinzeit ist abhängig von Faktor VIII, Faktor IX, Faktor XI und XII sowie Präkallikrein und High Molecular Weight-Kininogen. Darüberhinaus erfasst die aPTT -in Kombination mit dem Quick-Test- die Faktoren V und X, sowie weniger empfindlich Schwankungen der Faktor-II- (Prothrombin-) und Fibrinogen-Konzentrationen. Die Gerinnungszeit der aPTT wird von der Thromozytenzahl primär nicht beeinflusst. Zur Erfassung einer Beeinträchtigung des Faktor VIII-Komplexes durch Hydroxyethylstärke ist sie ein wichtiger Parameter, dieser Einfluss wird in der Literatur allerdings unterschiedlich gesehen.

In unserer Untersuchung zeigte sich eine diskrete Verlängerung der aPTT nach Infusion von 500 ml niedermolekularer HES- bzw. 1000 ml Ringerlösung. Ein signifikanter Gruppenunterschied trat nicht auf und die Werte blieben zu allen Messzeitpunkten im Normbereich. Auffallend ist nur die ausgeprägtere Verlängerung der aPTT in der Gruppe mit HES aus Kartoffelstärke (+ 10,1% gegenüber 3,9% in der Maisstärke-Gruppe), die auch nach vier Stunden noch verlängert blieb, wenn auch nicht mehr signifikant. Parallel dazu zeigt sich ein deutlicher Abfall des Faktor VIIIc in dieser Gruppe. Diese Beobachtung findet sich wieder in den Ergebnissen von Sefrin (155) der ebenfalls einen signifikanten Anstieg der aPTT in der Kartoffelstärkegruppe gegenüber einer nicht signifikanten Verlängerung in der Maisstärkegruppe nachwies. Da es sich hier wie dort um Schwankungen innerhalb des Normbereiches handelt, dürfte der Befund keine Relevanz haben.

Dies bestätigt sich auch in weiteren Studien, die entweder keinen signifikanten Unterschied nachweisen konnten oder nach Gabe von HES eine dilutionsbedingte Verlängerung der aPTT ohne Differenz zur Kontrollgruppe aufwiesen (21,50,64,106, 127,130,195).

Eine Verlängerung der aPTT über den Normbereich hinaus zeigte sich bisher nur im Zusammenhang mit hochmolekularer, hochsubstituierter Hydroxyethylstärke (166,179,180,185). Trumble (190) wies nach, dass HES 450/0,7 im Verlauf einer mehrtägigen Volumentherapie zu einem signifikanten Anstieg (+29%) führte, während in der Kontrollgruppe mit Albumin keine signifikante Änderung beobachtet wurde. Bei einigen Patienten traten Blutungskomplikationen auf, die die Autoren auf die verlängerte aPTT zurückführten. Hämostaseologische Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Blutungskomplikationen nach Gabe von hochmolekularer, hochsubstituierter HES Folge einer Beeinträchtigung des Faktor VIII/von-Willebrand-Komplexes ist, der als Störung des intrinsischen Systems in einer verlängerten aPTT Ausdruck findet.

Untersuchungen von Treib (174,178,184,185) haben gezeigt, dass das Ausmaß der Abnahme des Faktor VIII/von-Willebrand-Komplexes -und damit auch die Auswirkung auf die aPTT- abhängig ist vom Substitutionsgrad, dem Molekulargewicht und der Dosis der Stärke, da für die Gerinnungsstörung in erster Linie der Anteil an schwer eliminierbaren großen Molekülen verantwortlich ist.

4.3 Patientenkollektiv und Einflussfaktoren

Zahlreiche Studien zum Einfluss von Hydroxyethylstärkelösungen auf die Blutgerinnung wurden entweder in-vitro (9,45,52,76,77) oder an gesunden Probanden (85,92,98,164) durchgeführt, womit sich standardisierte Bedingungen ergaben. Diese Untersuchung befasste sich mit einem Kollektiv von orthopädischen und unfallchirurgischen Patienten. Die bei diesen durchgeführten Operationen waren unterschiedlicher Art (Metallentfernung, Arthroskopien etc.) wenngleich auch alle kurzdauernd und ohne nennenswerten Blutverlust.

Bei jedem **operativen Eingriff** kommt es zu einer erhöhten Gerinnungs- und Aggregationsneigung, verursacht durch eine Einschwemmung gerinnungsaktiver Phospholipide aus traumatisierten Gewebebezirken. Somit findet sich auch hier eine allein durch den Eingriff bedingte Aktivierung der Hämostase, die in der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Bei den vorliegenden operativen Eingriffen handelte es sich zwar um ein vergleichsweise geringes Trauma, dennoch ist dieser Aspekt der Gerinnungsaktivierung nicht ausser acht zu lassen.

Ebenso ist **perioperativer Stress**, durch z.B. Angst, Aufregung oder Schmerzen verursacht, ein weiterer Faktor mit Einfluss auf die Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen und bedingt also eine Erhöhung von z.B. Fibrinogen, Faktor VIIIc, von-Willebrand-Antigen und auch Thrombozyten.

In diesem Rahmen spielt auch das **Anästhesieverfahren** eine entscheidende Rolle: der Mechanismus der stressbedingten Freisetzung von Proteinen der Akuten Phase wird durch Inhalationsanästhetika verstärkt. Durch Opioide, wie auch unter Regionalanästhesie und damit einhergehender Sympathikolyse wird er dagegen abgeschwächt. Für das heutzutage kaum noch verwendete Halothan ist bekannt, dass es die Blutungszeit verlängert und die Thrombozytenaggregation in-vitro und in-vivo hemmt, allerdings erst in hohen Konzentrationen, wohingegen das neuere Inhalationsanästhetikum Sevofluran auch in geringer subanästhetischer Dosis ausgeprägte antiaggregatorische Effekte zeigt. Das auch in dieser Studie bei den Patienten mit Vollnarkose verwendete Isofluran hat in üblicher Dosierung keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation (67). Lachgas dagegen, als Trägergas im Gemisch mit Sauerstoff angewendet, inhibiert die ADP-induzierte Calciumfreisetzung aus dem Cytosol der Plättchen (133).

Für die intravenösen Medikamente zur Einleitung der Narkose, insbesondere die Barbiturate, werden in Abhängigkeit von ihrer Struktur unterschiedliche Effekte auf die Gerinnung diskutiert. Für Thiopental, eines der am häufigsten eingesetzten Barbiturate, wurde nachgewiesen, dass es die Arachidonsäurefreisetzung fördert und somit die ADP- und Epinephrin-induzierte sekundäre Thrombozytenaggregation, möglicherweise über die Aktivierung von Phospholipase A₂, verstärkt (152). Die Patienten, die an unserer Untersuchung teilnahmen, wurden mit dem kurzwirksamen Methohexital eingeleitet, das geringe inhibitorische Effekte auf die ADP-induzierte Aggregation der Thrombozyten aufzuweisen hat (133)

Die zufällige Verteilung von je 9 bzw. 10 Vollnarkosen mit Inhalationsanästhetika und 3 Spinalanästhesien pro Untersuchungsgruppe lässt in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen entstehen.

Um diese genannten Einflussfaktoren zu eliminieren, wäre eine Studie an einem Kollektiv gesunder Probanden notwendig. Allerdings entsprechen die Rahmenbedingungen dieser Untersuchung am ehesten dem klinischen Alltag und damit den Bedingungen unter denen Volumenersatz angewendet wird.

4.4 Schlussfolgerung

Nach Einmalgabe von 500 ml zeigt sich in unserer Studie sowohl bei den mit HES, als auch bei den mit Ringer-Lactat infundierten Patienten initial die zu erwartende durch den Hämodilutionseffekt verursachte Beeinflussung der Hämostase. Im weiteren Verlauf zeigt sich 4 Stunden nach dem Ende der Infusion bei nachlassendem, aber noch vorhandenem Hämodilutionseffekt eine Aktivierung der primären Hämostase. Diese ist als Ausdruck einer stressbedingten Aktivierung der Hämostase z.B. durch Ausschüttung der prokoagulatorischen Faktoren von-Willebrand-AG und Faktor VIII zu interpretieren. Aufgrund der vorliegenden Untersuchung lassen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen niedermolekularen Hydroxyethylstärke-Lösungen aus Kartoffel- und Maisstärke bezüglich ihrer Auswirkungen auf Hämostase und Rheologie feststellen. Beide Substanzen sind trotz vorhandener physikochemischer Unterschiede für die klinische Anwendung als gleichwertig anzusehen.

Die in in-vitro Untersuchungen anderer Gruppen festgestellte verstärkte Beeinträchtigung der Gerinnung durch HES auf Kartoffelstärkebasis im Vergleich zu HES auf Maisstärkebasis lässt sich in dieser in-vivo Studie nicht bestätigen.

5. Zusammenfassung

Hydroxyethylstärke (HES) wird neben Gelatine, Dextran und Albumin seit langem als Volumenersatzmittel eingesetzt und ist die derzeit am häufigsten in der Klinik verwendete kolloidale Lösung. Aufgrund der Variabilität des Hydroxyethylstärke-Moleküls steht eine Vielfalt an Präparaten mit unterschiedlichen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften zur Verfügung.

HES ist ein hydroxyethyliertes Glukosepolymer, das aus Wachsmaisstärke oder Kartoffelstärke hergestellt wird. Der Substitutionsgrad, das Ausmaß der Hydroxyethylierung, als vorrangigster Parameter und in geringerem Maß das Substitutionsmuster, das C2/C6-Substitutionsverhältnis, bestimmen das in-vivo Verhalten der Substanz: Je höher der Hydroxyethylierungsgrad, desto länger ist die Verweildauer im Blut.

HES-Lösungen werden weiterhin charakterisiert durch ihre Konzentration (6% und 10%) und nach dem in-vitro bestimmten Molekulargewicht eingeteilt in hoch- (450-480 kDa), mittel- (200 kDa) und niedermolekulare (40-130 kDa) Substanzen.

Die Infusion von Hydroxyethylstärke kann potentiell über verschiedene Mechanismen die Hämostase beeinflussen. Dies sind: Hämodilution und begleitende Veränderungen der Blutviskosität und der zellulären Bestandteile des Blutes (insbesondere der Thrombozyten und Erythrozyten) sowie Effekte auf die Thrombozytenfunktion, die Konzentration und Aktivität der Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren.

In einer prospektiven randomisierten Studie untersuchten wir den Einfluss zweier 6%iger niedermolekularer HES-Lösungen (MW 70.000, Substitutionsgrad 0,51-0,55) auf Kartoffelstärke- (Rheopond) und Maisstärkebasis (Rheohes) auf die Hämostase im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Ringerlösung. Bei 37 Patienten, die sich elektiven orthopädischen Eingriffen in Blutsperre und ohne wesentlichen Blutverlust unterzogen, wurden zu den Zeitpunkten vor Infusion sowie 30 min und 4h nach Infusion die Globalteste der plasmatischen Gerinnung, Fibrinogen, Faktor VIIIc und die Kollagen-, ADP-, Arachidonsäure- und Ristocetin-induzierte Thrombozytenaggregation gemessen. Das von-Willebrand-Antigen bestimmten wir mittels Elektroimmundiffusion nach Laurell, den Ristocetin-Cofaktor aggregometrisch. Die primäre Hämostase untersuchten wir im in-vitro-Blutungstest mit dem PFA 100™ mit Epinephrin als Stimulans. Zusätzlich wurden Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten im kleinen Blutbild; zur Beurteilung rheologischer Veränderungen die Plasmaviskosität und der kolloidosmotische Druck bestimmt.

In allen drei Untersuchungsgruppen zeigte sich am zweiten Messzeitpunkt ein signifikanter Verdünnungseffekt, erkennbar am Verlauf von Hämoglobin, Hämatokrit, Plasmaviskosität und kolloidosmotischem Druck. Diese Parameter haben sich vier Stunden nach der Infusion zwar bereits wieder deutlich normalisiert, jedoch in keiner der drei Gruppen die Ausgangswerte wieder erreicht. Auch der jeweilige Verlauf der Gerinnungsparameter aPTT, Quick und Fibrinogen ist als dilutionsbedingt anzusehen. Eine Verkürzung der Thrombinzeit als Ausdruck eines fibrinoplastischen Effektes wurde nicht beobachtet.

Nach einer initialen Verdünnungsphase kam es in allen drei Gruppen vier Stunden nach Ende der Infusion trotz weiterhin nachweisbarer leichter Hämodilution zu einem Anstieg von Faktor VIIIc, des von-Willebrand-Antigens und der Thrombozyten über das Ausgangsniveau hinaus.

Die Untersuchung der Thrombozytenfunktion mittels Aggregation zeigte weder in den beiden HES-Gruppen noch in der Ringer-Kontrollgruppe eine relevante Funktionsabnahme.

In der Messung der primären Hämostase im in-vitro-Blutungs-Test im PFA100™ zeigte sich initial ein Anstieg der Messwerte Verschlusszeit (VZ), Blutvolumen (V) und initialem Blutfluss (IF) entsprechend der vorliegenden Hämodilution. 4 Stunden nach dem Ende der Infusion zeigte sich jedoch trotz des anhaltenden Verdünnungseffektes erkennbar an Hämatokrit und Plasmaviskosität- eine Reduktion von Verschlusszeit und Blutvolumen unter den Ausgangswert, die statistisch signifikant war. Es ließ sich also sowohl nach Gabe der beiden Hydroxyethylstärkelösungen aus Mais- und Kartoffelstärke als auch nach Gabe von Ringer-Lösung eine Aktivierung der primären Hämostase feststellen. Dabei blieben die Messwerte mit Ausnahme von vereinzelt Abweichungen im Normbereich.

Als ursächlich für diese Verkürzung von Verschlusszeit und Blutvolumen im in-vitro-Blutungstest sehen wir eine stressbedingte Aktivierung der Hämostase an. Von wesentlicher Bedeutung sind dabei vor allem die Rahmenbedingungen der perioperativen Situation: eine durch das operative Trauma induzierte erhöhte Gerinnungsneigung durch Einschwemmung gerinnungsaktiver Phospholipide aus verletzten Gewebebezirken sowie erhöhte Werte von Faktor VIIIc und des von-Willebrand-Antigens am letzten Messzeitpunkt als Akute-Phase-Reaktion infolge perioperativer Stressfaktoren.

Aufgrund der ungleichen Blutgruppenverteilung infolge der randomisierten Zuteilung wurden blutgruppenabhängige Parameter wie das von-Willebrand-Antigen und der Faktor VIII unter Ausschluss der Patienten mit Blutgruppe O zusätzlich ausgewertet. Vereinzelt Unterschiede zwischen den Gruppen durch erniedrigte bzw. höhere Ausgangswerte stellten sich in dieser Analyse nicht mehr dar.

Trotz physikochemischer Unterschiede zwischen den beiden auf unterschiedlichen Ausgangsstoffen basierenden Hydroxyethylstärken, einem höheren Amylopektinanteil der Maisstärke (95%) und demzufolge einer höheren Verzweigung und Wasserbindungskapazität gegenüber der Kartoffelstärke aus 80% Amylopectin und 20% Amylose mit einem höheren Gehalt an Phosphorsäureestern, zeigten beide Lösungen hinsichtlich der untersuchten rheologischen und hämostaseologischen Parameter keine Unterschiede. Es zeigten sich nach Einmalgabe von 500 ml der jeweiligen Lösungen insgesamt keine wesentlichen Auswirkungen auf die Hämostase und vor allem keine als klinisch relevant einzuschätzenden Veränderungen, was beide Präparate für den perioperativen Einsatz als gleichwertig erscheinen lässt.

6. Tabellen

6.1 Gruppe Rheopond

In-vitro-Blutungszeit (PFA)

Patient	Verschlusszeit			Blutvolumen			Initialer Blutfluss		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
5	107	110	102	365	379	365	181	193	202
6	98	113	86	345	387	336	182	188	187
9	81	94	75	294	339	306	167	181	185
14	103	174	137	347	492	441	178	202	197
17	118	127	94	363	410	328	162	180	170
18	129	175	89	403	515	338	180	201	201
21	106	152	81	341	471	320	161	199	187
22	117	94	96	365	321	360	157	165	182
27	100	120	64	343	411	272	171	194	185
28	105	111	91	356	393	353	175	192	197
30	137	189	142	455	534	451	205	197	191
31	96	158	83	356	526	354	194	233	213
Mittelwert	108,08	134,75	95,00	361,1	431,5	352,0	176,1	193,8	191,4
Stabwn	14,55	31,87	22,09	36,91	70,4	48,76	13,3	15,6	10,8

Tabelle A 1 : Ergebnisse des PFA der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten, Mittelwerte und Standardabweichungen
Verschlusszeit (sec), Blutvolumen (μ l), Initialer Blutfluss (μ l/min)

Kleines Blutbild

Patient	Hämoglobin			Hämatokrit			Thrombozyten		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
5	13,4	12,1	12,9	38,1	34,4	36,6	171	145	169
6	14,1	12,9	13,5	39,1	36,4	38,4	184	169	192
9	14,9	12,8	14,3	41,4	36,1	39,8	213	191	224
14	12,7	11,0	11,9	37,2	32,3	35,7	219	204	220
17	14,4	13,1	14,3	39,9	35,8	38,8	236	216	252
18	13,2	11,4	12,0	37,9	32,7	35,2	258	218	228
21	13,4	10,6	13,5	39,4	30,9	39,9	247	209	188
22	14,6	12,9	13,4	42,0	37,3	38,2	182	189	188
27	14,0	11,5	12,8	39,9	33,8	37,0	184	201	235
28	12,9	11,4	11,4	37,5	33,6	33,0	192	172	184
30	13,7	12,3	12,7	38,2	33,6	35,1	196	160	179
31	11,7	9,2	9,8	35,0	28,0	29,7	153	144	144
Mittelwert	13,58	11,77	12,71	38,80	33,74	36,45	202,92	184,83	200,25
Stabwn	0,86	1,11	1,23	1,83	2,49	2,08	30,64	25,21	30,05

Tabelle A 2 : Blutbild der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten
Mittelwerte und Standardabweichungen
Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%), Thrombozyten ($\times 10^3/\mu$ l)

Rheologische Parameter

Patient	Kolloidosmotischer Druck			Plasmaviskosität		
	t1	t2	t3	t1	t2	t3
5	27,65	27,50	27,65	1,175	1,160	1,170
6	25,10	24,40	23,10	1,085	1,075	1,050
9	29,80	25,80	27,95	1,240	1,155	1,205
14	31,40	27,75	28,65	1,345	1,310	1,335
17	26,90	35,05	28,10	1,220	1,190	1,240
18	36,60	27,40	27,50	1,395	1,215	1,230
21	34,00	24,10	25,60	1,390	1,200	1,240
22	32,15	27,40	26,20	1,285	1,250	1,235
27	26,50	23,25	23,70	1,235	1,210	1,190
28	27,50	24,60	21,20	1,190	1,160	1,090
30	23,90	21,15	20,00	1,160	1,140	1,120
31	23,95	19,05	17,00	1,220	1,140	1,095
Mittelwert	28,79	25,62	24,72	1,245	1,184	1,183
Stabwn	3,87	3,84	3,59	0,090	0,058	0,078

Tabelle A 3 : Messwerte des kolloidosmotischen Drucks (mmHg) und der Plasmaviskosität (Pa·s) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Plasmatische Gerinnung

Patient	aPTT			Thrombinzeit		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
5	26,0	29,0	27,0	18,0	17,0	17,0
6	32,0	34,0	31,0	16,0	17,0	16,0
9	28,0	29,0	24,0	17,0	17,0	17,0
14	30,0	31,0	30,0	17,0	17,0	17,0
17	28,8	30,8	30,2	17,1	16,3	17,2
18	31,5	33,2	31,5	19,4	19,4	20,0
21	28,1	32,2	25,8	17,6	17,6	17,4
22	24,6	28,4	26,4	16,8	17,8	17,4
27	28,8	34,1	38,1	15,7	15,5	17,6
28	24,9	31,4	29,9	17,8	17,2	18,3
30	31,3	28,8	31,5	16,4	16,4	16,8
31	28,9	35,7	33,1	16,9	17,2	18,1
Mittelwert	28,58	31,47	29,88	17,14	17,12	17,48
Stabwn	2,35	2,31	3,61	0,94	0,90	0,95

Tabelle A 4 : Messwerte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (sec) und der Thrombinzeit (sec) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	Quick			Fibrinogen		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
5	100,0	94,0	100,0	330	280	310
6	100,0	98,0	100,0	250	200	200
9	100,0	100,0	100,0	290	250	260
14	100,0	100,0	100,0	320	290	340
17	116,5	111,1	121,2	310	280	350
18	100,0	100,0	105,0	240	210	230
21	114,4	112,1	122,0	390	280	330
22	117,2	123,1	116,5	340	310	330
27	137,2	100,2	98,7	370	290	230
28	112,1	108,6	101,2	270	260	250
30	113,6	93,0	105,9	250	240	240
31	118,7	103,51	96,2	270	200	210
Mittelwert	110,80	103,51	105,56	302,50	257,50	273,3
Stabwn	10,93	8,28	8,72	46,93	36,08	52,49

Tabelle A 5: Messwerte der Prothrombinzeit/ Quick (%) und des Fibrinogens (mg/dl) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	Faktor VIIIc			Ristocetin-Cofaktor			von-Willebrand-AG		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
5	158,0	103,0	118,0	92	66	50	68	71	68
6	83,0	72,0	100,0	50	56	90	51	72	64
9	64,0	102,0	182,0	99	50	116	129	104	205
14	113,0	94,0	111,0	198	72	86	118	123	127
17	57,6	88,9	148,4	90	71	94	188	156	246
18	110,0	89,4	120,3	55	52	41	127	88	123
21	159,1	74,4	135,1	130	45	84	178	88	148
22	168,6	102,5	171,1	56	150	108	116	144	138
27	135,2	90,6	64,5	200	72	156	229	153	160
28	>182,0	145,3	117,9	144	72	58	128	96	96
30	76,3	87,7	80,2	138	52	42	78	68	84
31	90,3	71,9	82,8	72	58	52	110	74	84
Mittelwert	110,46	93,48	119,28	110,33	68,00	81,42	126,67	103,08	128,58
Stabwn	38,03	18,93	34,18	50,01	26,45	33,31	49,06	31,54	53,22

Tabelle A 6: Faktor VIIIc (%), Ristocetin-Cofaktor (%) und von-Willebrand-Antigen (%) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Thrombozytenaggregation

Patient	Ristocetin 1.5			Ristocetin 1.0			Kollagen 4 µmol		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
5	91	93	100	79	84	96	85	86	96
6	90	95	94	81	73	96	85	89	87
9	98	90	90	94	73	82	94	91	87
14	93	93	93	89	87	79	88	88	83
17	95	88	100	94	88	92	92	90	94
18	97	95	95	6	6	88	84	89	92
21	85	90	89	71	78	88	88	85	92
22	91	91	93	91	84	95	84	91	95
27	83	100	96	80	87	84	87	86	93
28	98	88	98	91	89	95	94	87	89
30	105	94	76	102	86	74	91	86	74
31	90	95	89	88	90	84	95	85	84
Mittelwert	93,00	92,67	92,75	80,50	77,08	87,75	88,92	87,75	88,83
Stabwn	5,80	3,32	6,23	23,84	22,15	6,99	3,95	2,13	6,04

Tabelle A 7: Thrombozytenaggregation (%) mit Ristocetin1,5, Ristocetin1,0 und Kollagen 4µmol der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	ADP 4 µmol			ADP 2 µmol			Arachidonsäure		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
5	77	70	47	51	58	64	82	71	93
6	81	55	62	76	13	42	81	53	68
9	74	13	10	10	2	3	82	34	67
14	79	81	71	37	41	44	94	82	91
17	84	82	86	78	32	18	90	75	83
18	79	70	79	78	18	77	81	64	83
21	86	80	72	78	87	85	80	61	86
22	60	61	50	23	7	8	86	49	67
27	86	91	86	55	78	90	84	72	76
28	82	85	85	62	76	83	77	77	83
30	74	54	31	62	18	8	86	60	62
31	80	90	87	93	90	85	82	12	39
Mittelwert	78,50	69,33	63,83	58,58	43,33	50,58	83,75	59,17	74,83
Stabwn	6,76	20,89	23,75	23,81	31,54	32,81	4,46	19,20	14,54

Tabelle A 8: Thrombozytenaggregation (%) mit ADP 4µmol, 2µmol und Arachidonsäure der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

6.2 Gruppe Rheohes

In-vitro-Blutungszeit (PFA)

Patient	Verschlusszeit			Blutvolumen			Initialer Blutfluss		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
3	81	101	75	303	347	309	175	200	185
4	91	88	77	340	347	322	181	205	178
8	93	94	70	309	327	274	151	156	155
10	81	91	91	295	325	337	168	180	184
12	84	100	65	293	333	266	151	166	165
15	93	102	79	326	364	313	168	187	173
20	88	95	85	323	345	320	166	173	170
23	106	102	108	359	377	369	169	186	176
25	84	96	77	307	353	317	162	186	192
29	93	103	78	348	376	320	181	189	184
32	118	171	139	404	523	441	200	211	188
34	78	108	88	317	396	346	175	213	202
Mittelwert	90,83	104,24	86,00	327,00	367,75	327,83	170,58	187,67	179,33
Stabwn	10,96	20,83	19,18	30,50	51,12	43,29	12,91	16,81	12,12

Tabelle A 9 : Ergebnisse des PFA der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten, Mittelwerte und Standardabweichungen
Verschlusszeit (sec), Blutvolumen (μl), Initialer Blutfluss ($\mu\text{l}/\text{min}$)

Kleines Blutbild

Patient	Hämoglobin			Hämatokrit			Thrombozyten		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
3	14,0	11,8	13,1	39,0	33,5	37,4	217	180	210
4	13,8	12,4	13,7	38,8	35,6	38,7	225	211	241
8	15,3	13,9	14,6	41,5	38,5	40,0	170	156	201
10	12,8	11,6	12,0	35,3	32,1	32,9	214	215	213
12	15,4	12,8	13,8	41,8	35,0	37,0	254	244	260
15	13,4	11,6	13,5	37,1	33,2	38,1	247	219	246
20	13,9	13,3	13,1	39,5	37,9	37,8	149	153	157
23	14,0	12,9	13,4	41,0	37,8	39,6	124	126	152
25	14,0	11,9	13,1	40,4	34,4	38,1	272	223	238
29	12,5	11,5	12,2	34,6	32,7	35,0	161	133	144
32	13,1	11,8	13,1	37,2	34,2	37,4	187	169	172
34	13,4	11,1	12,4	38,6	32,5	35,9	234	201	210
Mittelwert	13,80	12,22	13,17	38,7	34,8	37,3	204,5	185,83	203,67
Stabwn	0,84	0,81	0,70	2,23	2,14	1,89	44,06	36,78	37,77

Tabelle A 10 : Blutbild der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten
Mittelwerte und Standardabweichungen
Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%), Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Rheologische Parameter

Patient	Kolloidosmotischer Druck			Plasmaviskosität		
	t1	t2	t3	t1	t2	t3
3	29,65	27,30	27,80	1,175	1,120	1,150
4	25,90	25,30	27,35	1,110	1,110	1,155
8	33,10	29,45	30,45	1,245	1,190	1,205
10	31,75	27,90	29,15	1,370	1,245	1,305
12	32,25	30,05	30,80	1,475	1,240	1,265
15	28,30	26,40	32,10	1,325	1,250	1,395
20	26,70	26,30	23,80	1,210	1,195	1,155
23	24,60	24,40	24,80	1,130	1,130	1,165
25	25,10	24,40	23,10	1,085	1,075	1,050
29	26,40	25,60	23,60	1,225	1,210	1,230
32	25,70	23,40	23,05	1,145	1,100	1,135
34	25,35	21,00	22,25	1,200	1,135	1,135
Mittelwert	27,90	25,96	26,52	1,225	1,167	1,195
Stabwn	2,91	2,44	3,35	0,11	0,06	0,09

Tabelle A 11 : Messwerte des kolloidosmotischen Drucks (mmHg) und der Plasmaviskosität (Pa·s) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Plasmatische Gerinnung

Patient	aPTT			Thrombinzeit		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
3	29,0	34,0	30,0	18,0	18,0	16,0
4	30,4	32,4	26,0	17,4	17,2	17,0
8	26,1	27,3	26,6	17,5	16,6	17,4
10	31,0	34,0	33,0	17,0	16,0	17,0
12	29,0	33,0	24,4	17,6	17,8	17,6
15	29,0	28,6	22,8	16,0	17,0	17,0
20	37,3	38,3	36,0	16,0	15,8	16,0
23	33,5	36,2	36,8	18,0	17,7	15,1
25	27,5	30,2	28,3	16,9	16,1	16,9
29	29,2	29,1	30,6	15,5	14,8	16,7
32	34,1	36,3	34,0	20,2	18,9	21,0
34	28,4	29,9	31,7	16,7	16,8	16,6
Mittelwert	30,38	32,44	30,02	17,23	16,95	17,03
Stabwn	3,02	3,32	4,32	1,18	1,20	1,37

Tabelle A 12 : Messwerte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (sec) und der Thrombinzeit (sec) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	Quick			Fibrinogen		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
3	100,0	89,0	100,0	320	280	350
4	100,4	96,2	100,0	300	270	270
8	118,7	110,7	110,6	330	330	300
10	100,0	100,0	100,0	300	260	270
12	100,0	92,0	105,0	320	270	300
15	118,4	109,5	126,9	320	290	340
20	105,3	99,6	110,3	320	300	340
23	128,4	119,0	114,9	320	290	310
25	120,3	109,3	120,3	360	280	330
29	107,8	104,4	104,5	420	390	380
32	96,4	95,0	96,0	190	190	180
34	109,1	90,9	101,8	300	40	270
Mittelwert	108,73	101,29	107,53	316,67	265,83	303,33
Stabwn	9,90	8,94	8,95	49,72	81,18	50,06

Tabelle A 13: Messwerte der Prothrombinzeit/ Quick (%) und des Fibrinogens (mg/dl) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	Faktor VIIIc			Ristocetin-Cofaktor			Von-Willebrand-AG		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
3	182,0	67,0	123,0	146	74	99	120	108	126
4	101,0	86,0	>182,0	103	84	132	85	74	188
8	179,1	133,2	151,8	212	202	156	225	196	214
10	122,0	110,0	112,0	65	72	72	112	44	89
12	>182,0	>182,0	>182,0	222	111	111	92	46	242
15	109,0	109,0	>182,0	114	74	204	186	148	252
20	108,0	93,1	126,1	84	71	124	230	234	245
23	83,2	77,2	81,7	76	62	38	132	106	102
25	141,3	103,8	136,4	130	78	105	172	116	164
29	92,0	>182,0	91,9	162	130	124	108	106	116
32	91,1	71,8	69,0	71	84	44	50	34	48
34	104,7	80,3	127,9	62	94	52	228	50	86
Mittelwert	119,40	93,14	113,31	120,58	94,67	105,08	145,00	105,17	156,00
Stabwn	32,51	19,65	25,62	53,03	37,12	46,58	58,89	59,95	67,98

Tabelle A 14: Faktor VIIIc (%), Ristocetin-Cofaktor (%) und von-Willebrand-Antigen (%) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Thrombozytenaggregation

Patient	Ristocetin 1.5			Ristocetin 1.0			Kollagen 4 µmol		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
3	85	93	93	83	93	100	89	95	91
4	86	91	90	67	5	79	83	90	85
8	90	96	85	85	74	86	92	92	83
10	98	93	96	84	90	86	94	91	90
12	86	93	93	77	93	35	88	88	81
15	95	94	94	84	97	85	84	94	92
20	95	97	96	92	88	86	83	85	83
23	98	98	91	92	90	96	93	87	93
25	101	93	94	95	90	95	97	91	86
29	96	93	96	96	94	94	95	91	89
32	92	94	95	77	29	80	82	90	89
34	89	95	92	92	93	95	95	87	48
Mittelwert	92,58	94,17	92,92	85,33	78,00	84,75	89,95	90,08	84,17
Stabwn	5,14	1,91	3,04	8,29	28,24	16,31	5,24	2,81	11,52

Tabelle A 15: Thrombozytenaggregation (%) mit Ristocetin1,5, Ristocetin1,0 und Kollagen 4µmol der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	ADP 4 µmol			ADP 2 µmol			Arachidonsäure		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
3	13	37	93	18	37	31	81	68	82
4	43	40	6	2	3	3	83	76	92
8	73	25	15	17	5	5	91	74	2
10	85	88	88	68	73	85	84	87	84
12	11	7	16	2	3	0	87	74	77
15	84	92	70	72	84	45	82	82	92
20	71	77	76	19	19	76	81	83	85
23	80	64	76	78	20	74	65	16	75
25	91	85	74	88	27	49	101	75	82
29	91	88	58	87	76	8	94	86	87
32	81	80	91	73	64	78	78	52	68
34	78	87	48	70	58	16	90	78	84
Mittelwert	66,75	64,17	59,25	49,50	39,08	39,17	84,75	70,92	75,83
Stabwn	27,28	28,00	29,81	32,93	29,14	31,48	8,64	18,82	23,19

Tabelle A 16: Thrombozytenaggregation (%) mit ADP 4µmol, 2µmol und Arachidonsäure der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

6.3 Gruppe Ringer

In-vitro-Blutungszeit (PFA)

Patient	Verschlusszeit			Blutvolumen			Initialer Blutfluss		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	97	106	73	331	360	303	179	193	193
2	87	138	78	324	432	314	193	205	202
7	89	103	76	320	359	291	178	192	166
11	94	105	82	352	400	325	200	220	201
16	90	105	91	298	363	332	148	181	174
24	83	111	100	283	406	357	155	197	178
26	90	119	73	343	420	310	179	214	188
33	137	74	90	451	326	361	199	218	212
35	85	120	100	330	432	373	180	216	198
36	118	137	93	391	447	330	191	215	180
37	123	117	113	386	418	390	171	203	188
38	85	99	76	325	375	304	184	215	189
39	120	84	99	415	352	380	197	217	208
Mittelwert	99,85	109,08	88,00	342,30	394,50	329,60	181,08	206,62	190,54
Stabwn	17,31	17,41	12,23	45,69	38,10	25,44	15,38	15,38	13,09

Tabelle A 17 : Ergebnisse des PFA der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten, Mittelwerte und Standardabweichungen
Verschlusszeit (sec), Blutvolumen (μl), Initialer Blutfluss ($\mu\text{l}/\text{min}$)

Kleines Blutbild

Patient	Hämoglobin			Hämatokrit			Thrombozyten		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	12,3	10,9	11,6	35,8	31,2	34,0	222	197	223
2	11,9	10,1	12,1	34,0	29,0	35,0	132	121	144
7	13,1	12,0	14,2	37,2	34,4	40,0	201	189	211
11	12,4	10,5	11,4	34,3	29,5	32,1	188	161	158
16	15,6	13,3	13,9	44,8	37,5	39,4	211	189	201
24	14,2	11,6	12,7	40,5	33,5	36,7	117	93	104
26	12,8	11,1	12,2	36,9	31,1	34,2	222	194	262
33	11,6	10,6	11,2	34,4	30,5	33,0	153	129	140
35	12,1	10,6	11,8	35,2	30,4	34,8	208	157	196
36	12,4	11,0	12,6	35,8	30,4	35,4	162	132	159
37	14,4	12,6	13,2	40,8	34,8	37,3	272	219	250
38	14,1	11,9	13,3	39,9	34,0	37,5	162	128	145
39	12,0	10,0	11,2	34,1	29,4	32,0	197	176	192
Mittelwert	12,99	11,25	12,42	37,21	31,98	35,49	188,23	160,38	183,46
Stabwn	1,16	0,95	0,96	3,20	2,49	2,46	40,48	35,87	44,67

Tabelle A 18 : Blutbild der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten
Mittelwerte und Standardabweichungen
Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%), Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Rheologische Parameter

Patient	Kolloidosmotischer Druck			Plasmaviskosität		
	t1	t2	t3	t1	t2	t3
1	23,90	16,90	20,55	1,100	1,235	1,185
2	26,65	18,70	26,90	1,155	1,035	1,180
7	25,65	20,10	26,60	1,180	1,090	1,200
11	23,90	16,90	20,55	1,115	1,000	1,070
16	30,95	20,80	23,70	1,380	1,145	1,230
24	29,15	18,80	23,70	1,245	1,115	1,160
26	29,10	20,35	22,90	1,220	1,070	1,135
33	26,90	18,05	23,60	1,205	1,085	1,165
35	24,25	17,70	22,60	1,245	1,120	1,205
36	24,90	18,95	26,15	1,230	1,130	1,295
37	29,00	19,55	22,90	1,205	1,065	1,115
38	30,35	18,75	25,00	1,225	1,045	1,145
39	26,55	20,10	23,60	1,200	1,135	1,245
Mittelwert	27,07	18,86	23,78	1,209	1,095	1,175
Stabwn	2,57	1,25	2,10	0,072	0,061	0,058

Tabelle A 19 : Messwerte des kolloidosmotischen Drucks (mmHg) und der Plasmaviskosität (Pa·s) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Plasmatische Gerinnung

Patient	aPTT			Thrombinzeit		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	29,0	30,0	100,0	16,0	18,0	28,0
2	32,0	37,1	31,0	17,3	17,6	17,0
7	38,0	42,0	33,2	18,2	17,7	17,2
11	29,0	31,0	28,0	16,0	17,0	17,0
16	26,9	29,3	27,3	18,2	18,0	18,6
24	25,4	27,7	25,2	19,6	20,2	19,2
26	30,1	34,0	26,4	17,7	18,7	18,2
33	30,6	27,0	41,1	17,0	17,6	17,5
35	23,5	26,2	24,5	18,0	17,9	17,2
36	31,5	32,9	28,4	17,5	16,9	17,6
37	34,8	39,4	39,7	18,3	18,0	18,7
38	30,9	37,0	27,6	18,1	19,4	19,6
39	30,1	31,1	29,0	19,5	19,9	18,5
Mittelwert	30,14	32,67	35,49	17,80	18,22	18,79
Stabwn	3,61	4,76	19,26	1,05	1,00	2,78

Tabelle A 20 : Messwerte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (sec) und der Thrombinzeit (sec) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	Quick			Fibrinogen		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	100,0	100,0	100,0	510	400	490
2	100,0	100,0	100,0	290	240	300
7	115,0	102,8	114,7	300	240	300
11	100,0	100,0	100,0	280	260	280
16	124,4	117,7	100,0	310	260	270
24	106,1	93,7	94,7	240	190	220
26	99,3	87,3	114,2	280	220	300
33	110,7	104,0	79,5	250	220	210
35	106,1	97,7	104,1	290	260	300
36	118,9	108,1	112,5	380	320	350
37	110,8	97,0	98,8	220	200	200
38	103,2	82,4	97,3	230	190	250
39	109,6	96,4	113,0	280	210	290
Mittelwert	108,01	99,01	102,22	296,92	246,92	289,23
Stabwn	7,61	8,45	9,42	73,00	56,07	70,98

Tabelle A 21: Messwerte der Prothrombinzeit/ Quick (%) und des Fibrinogens (mg/dl) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	Faktor VIIIc			Ristocetin-Cofaktor			Von-Willebrand-AG		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	143,0	111,0	151,0	204	148	132	142	145	166
2	117,0	97,0	140,0	168	120	103	118	104	119
7	103,0	84,0	110,0	115	115	93	126	116	140
11	182,0	170,0	168,0	186	72	72	165	144	110
16	132,9	81,8	100,0	164	102	132	218	272	230
24	>182,0	144,7	>182,0	210	248	210	330	294	360
26	129,9	105,0	>182,0	106	64	148	160	130	229
33	101,1	181,6	129,8	210	104	188	85	78	72
35	>182,0	>182,0	178,2	460	174	210	210	194	179
36	111,9	188,1	167,5	105	40	188	100	78	170
37	89,9	68,5	78,9	115	71	71	92	82	94
38	123,0	96,7	>182,0	115	30	104	176	146	202
39	130,3	137,4	>182,0	105	87	376	176	154	256
Mittelwert	124,0	122,2	135,9	174,08	105,77	155,92	163,91	149,00	179,00
Stabwn	23,7	39,3	32,2	92,05	56,49	79,06	63,32	65,81	75,00

Tabelle A 22: Faktor VIIIc (%), Ristocetin-Cofaktor (%) und von-Willebrand-Antigen (%) der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Thrombozytenaggregation

Patient	Ristocetin 1.5			Ristocetin 1.0			Kollagen 4 µmol		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	91	93	105	69	89	91	86	94	95
2	98	83	96	80	46	93	93	78	90
7	93	97	97	88	98	90	88	98	90
11	92	90	88	87	97	84	91	91	90
16	95	96	90	94	80	87	96	85	82
24	101	100	94	70	98	94	99	93	93
26	92	85	95	79	85	88	87	82	85
33	92	89	92	80	90	83	87	88	88
35	93	96	89	81	84	93	90	86	94
36	83	85	93	43	83	75	82	92	91
37	97	92	93	92	81	86	97	91	90
38	98	92	93	87	93	90	88	86	95
39	94	103	100	83	97	91	89	90	92
Mittelwert	93,8	92,4	94,2	79,5	86,2	88,1	90,2	88,8	90,4
Stabwn	4,25	5,77	5,77	12,71	13,24	5,01	4,66	5,15	3,63

Tabelle A 23: Thrombozytenaggregation (%) mit Ristocetin1,5, Ristocetin1,0 und Kollagen 4µmol der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

Patient	ADP 4 µmol			ADP 2 µmol			Arachidonsäure		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	55	69	73	13	57	13	72	85	90
2	88	73	89	92	73	85	90	56	81
7	40	35	38	90	56	81	61	21	85
11	82	84	87	63	50	73	78	48	78
16	50	55	27	12	19	10	64	7	1
24	65	78	76	76	63	87	48	16	70
26	83	77	73	87	88	28	80	85	6
33	75	70	60	64	45	51	86	72	74
35	85	86	94	79	80	78	83	75	79
36	66	67	63	55	52	40	15	18	11
37	10	9	8	6	3	5	83	5	75
38	82	29	69	35	9	8	90	63	81
39	90	83	89	81	88	82	92	88	86
Mittelwert	67,0	62,7	63,5	57,9	52,5	49,3	72,5	49,2	62,8
Stabwn	22,33	23,06	25,18	30,08	26,84	31,90	20,74	30,51	31,60

Tabelle A 24: Thrombozytenaggregation (%) mit ADP 4µmol, 2µmol und Arachidonsäure der einzelnen Patienten zu den drei Messzeitpunkten; Mittelwerte und Standardabweichungen

7. Literaturverzeichnis

1. **Aberle T, Burchard W.** Kolloidale Volumenersatzmittel- Ist Stärke gleich Stärke? *Krankenhauspharmazie* 1998; 4: 190-2
2. **Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G.** Volumenersatzmittel-Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 2-17
3. **Asskali F, Forster H.** The accumulation of different substituted hydroxyethyl starches (HES) following repeated infusions in healthy volunteers. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 537-41
4. **Asskali F, Lehmann C, Forster H.** Thrombelastographic coagulation analysis following in vitro and in vivo hemodilution with hydroxyethyl starch. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 258-66
5. **Baldassarre S, Vincent JL.** Coagulopathy induced by hydroxyethyl starch. *Anesth Analg* 1997; 84: 451-3
6. **Barras J.** Blood rheology- general review. *Bibl Haematol* 1969; 33: 277-83
7. **Barthels M, Poliwoda H.** Gerinnungsanalysen. *Thieme-Verlag* 1996
8. **Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O, Zielmann S, Mielck F, Kazmaier S.** Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery. *Brit J Anaesth* 1997; 78: 44-50
9. **Blaicher AM, Reiter WJ, Blaicher W et al.** The effect of hydroxyethyl starch on platelet aggregation in vitro. *Anesth Analg* 1998; 86: 1318-21
10. **Blake JC, Sprengers D, Grech P, McCormick PA, McIntyre N, Burroughs AK.** Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. *BMJ* 1990; 301: 12-15
11. **Blanloeil Y, Trossaert M, Rigal JC, Rozec B.** Effects of plasma substitutes on hemostasis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21: 648-67
12. **Boldt J, Müller M, Heesen M, Heyn O, Hempelmann G.** Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Intensive Care Med* 1996; 22(10):1075-81
13. **Boldt J, Heesen M, Müller M et al.** The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 1996; 83:
14. **Boldt J, Müller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G.** Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998; 24:28-36
15. **Boldt J.** Volumenersatz beim schwerkranken Intensivpatienten. Keine klassische Übersicht. *Anästhesist* 1998; 47: 778-785
16. **Boldt J.** Volume therapy in the intensive care patient- we are still confused, but... *Intensive Care Med* 2000; 26: 1181-92
17. **Boldt J.** Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993; 76: 1185-90
18. **Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhaas A.** Effects of a new modified balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation. *Brit J Anaesth* 2002; 89: 722-8

19. **Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhaas A.** Are lactated Ringer's solution and normal saline solution equal with regard to coagulation? *Anesth Analg* 2002; 94: 378-94
20. **Booke M, Sielenkamper A, Wirtz S, Bone HG, Hinder F.** Hydroxyethyl starch and blood coagulation. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16:651-2
21. **vBormann B, Sticher J, Ratthey K, Idelberger R, Hempelmann G.** Volumensubstitution während akuter normovolämischer Hämodilution (ANH). Humanalbumin 5% vs. Hydroxyethylstärke 6%. *Infusionstherapie* 1990; 17:142-6
22. **Born G, Cross N.** The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963; 168: 178-186
23. **Born G.** Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1990; 194: 927-9
24. **Brinkhous KM, Graham JE, Cooper HA, Allain JP, Wagber RH.** Assays of von Willebrand factor in von Willebrand disease and hemophilia. Use of macroscopic platelet aggregation test. *Thromb Res* 1975; 267
25. **Budde U, Dent JA, Berkowitz SD, Ruggeri ZM.** Subunit composition of plasma vWillebrand factor in patients with myeloproliferative syndrome. *Blood* 68; 1213-7
26. **Bundesärztekammer.** Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 2003; Kap. 5; 90
27. **Cina CS, Clase CM, Bruin G.** Effects of acute normovolaemic haemodilution and partial exchange transfusion on blood product utilization, haemostasis and haemodynamics in surgery of the thoracoabdominal aorta. A cohort study in consecutive patients. *Panminerva Med* 2000; 42: 211-5
28. **Claes Y, Hemelrijck JV, Gerven MV, et al.** Influence of hydroxyethyl starch on coagulation in patients during the perioperative period. *Anesth Analg* 1992 ; 75 :24-30
29. **Conroy JM, Fishman RL, Reeves ST, Pinosky ML, Lazarchick J.** The effects of desmopressin and 6% hydroxyethyl starch on factor VIIIc. *Anesth Analg* 1996; 83: 804-7
30. **Cully MD, Larson CP, Silverberg GD.** Hetastarch coagulopathy in a neurosurgical patient. *Anesthesiology* 1987; 66: 706-7
31. **Dalrymple-Hay M, Aitchison R, Collins P, Sekhar M, Colvin B.** Hxdroxyethyl starch induced acquired von Willebrand's disease. *Clinical and Laboratory Haematology* 1992; 14:209-11
32. **Dalton RG, Savidge GF, Mathews KB.** Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. *Lancet* 1987/I, 1007
33. **Damon L, Adams M, Stricker RB, Ries C.** Intracranial bleeding during treatment with hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 1987; 317: 964-5
34. **De Jonge E, Levi M, Buller HR, Berends F, Kesecioglu J.** Decreased circulating levels of von Willebrand factor after intravenous administration of a rapidly degradable hydroxyethyl starch (HES 200/0,5/6%) in healthy human subjects. *Intensive Care Med* 2001; 27:1825-9
35. **De Jonge E, Levi M.** Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29:1261-7
36. **Dietrich HJ, Unertl K.** Volumenersatz mit künstlichen Kolloiden. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 30:250
37. **Dieterich HJ.** Kolloide in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2001; 50:54-68

38. **Dieterich HJ.** Recent developments in European colloid solutions. *J Trauma* 2003; 54: 26-30
39. **Dietrich G, Orth D, Haupt W, Kretschmer V.** Primary hemostasis in hemodilution. *Infusionstherapie* 1990, 17: 212-16
40. **Dietrich W.** Einfluß von kolloidalen Volumenersatzmitteln auf die Blutgerinnung. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33: 266-8
41. **Donner M, de Wachter P, Cauchois G, Gentils M.** Effects in vivo de substituts plasmatiques sur les proprietes rheologiques du sang. *J Malad Vasc* 1993 ; 18: 126-33
42. **Dubois D, Dubois EF.** Clinical calorimetry. A formula to estimate the approximative surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17: 863-71
43. **Egli GA, Zollinger A, Seifert B et al.** Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Brit J Anaesth* 1997; 78: 684-9
44. **Ehrly AM, Landgraf H.** Influence of intravenous infusions of hydroxyethylstarch (HES-MW 40.000 and 450000) on the blood flow properties of healthy volunteers. *Angiology* 1985; 36: 41-4
45. **Ekseth K, Abildgaard L, Vegfors M, Berg-Johnson J, Engdahl O.** The in vitro effects of crystalloids and colloids on coagulation. *Anaesthesia* 2002; 57: 1102-8
46. **Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S.** Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Brit Med J* 1982; 285: 397-400
47. **Eller T.** Diagnostik und Epidemiologie des von-Willebrand-Syndroms. *MTA* 1994; 7: 534-40
48. **Entholzner EK, Mielke LL et al.** Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0,4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1116-2
49. **Evans PA, Heptinstall S, Crowhursts EC.** Prospective double-blind randomised study of the effects of four intravenous fluids on platelet function and hemostasis in elective hip surgery. *Journ of Thrombosis and Hemostasis* 2003; 1:2140-8
50. **Falk J, Rackow E, Astiz M, Weil M.** Effects of hetastarch and albumin on coagulation in patients with septic shock. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 412-5
51. **Fernandez-Quero L, Jimenez C, Canal MI.** Severe coagulopathy after inadvertent administration of a large volume of hydroxyethyl-starch. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1993; 40: 241-2
52. **Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A.** The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg* 2002; 94: 1280-7
53. **Förster H.** Bericht über die Anwendung einer Hydroxyethylstärkelösung (Präparat 0-Star 200 Charge B-850180 10%ig)
54. **Furlan M.** Von Willebrand Factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol* 1996; 72: 341-8
55. **Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT.** A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1207-15
56. **Girma JP, Takahashi Y, Yoshika A, Diaz J, Meyer D.** Ristocetin and botrocetin involve two distinct domains of vWillebrand factor for binding to platelet membrane glycoprotein Ib. *Thrombosis Haemostasis* 1990; 64: 326-32

57. **Goerig M.** Die Anfänge der Volumentherapie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36 Supplement 2: S71-75
58. **Grauer MT, Treib J.** Effect of hydroxyethyl starch on coagulation is difficult to assess in vitro. *Brit J Anaesth* 1998; 80: 125-6
59. **Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S et al.** Influence of a new hydroxyethyl starch preparation (HES 130/0,4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 316-21
60. **Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B.** Influence of a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0,4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:563-4
61. **Halmàgyi M.** Zur Bewertung des kolloidalen Volumenersatzmittels 6% HÄS 40/0,5. *Anaesthesist* 1984; 33: 73-81
62. **Halonen P, Linko K, Myllylä G.** A study of haemostasis following the use of high doses of hydroxyethyl starch 120 and dextran in major laparatomies. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:320-4
63. **Hankeln K, Lenz I, Häuser B.** Hämodynamische Effekte von 6% Hydroxyethylstärke (HAES 200/0,62). *Anästhesist* 1988; 37:167-72
64. **Harke H, Pieper C, Meredig J, Rahman S, Ruessler P.** Rheologische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen nach Infusion von HES 200/0,5 und Dextran 40. Eine vergleichende klinische Studie. *Anästhesist* 1980; 29: 71-7
65. **Heather BP, Jennings SA, Greenhalgh RM.** The saline dilution test – a preoperative predictor of DVT. *British Journal of Surgery* 1980; 67: 63-5
66. **Hensel M, Wrobel R, Volk T.** Gerinnungsphysiologische und rheologische Veränderungen nach präoperativer normovolämischer Hämodilution. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31: 481-7
67. **Hirakata H, Ushikubi F, Toda H, Nakamura K, Sai S, Urabe N.** Sevoflurane inhibits human platelets aggregation and thromboxane A2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity. *Anesthesiology* 1996; 85: 1447-53
68. **Hobisch-Hagen P, Wirleitner B, Mair J, Luz G, Innerhofer P, Frischhut B.** Consequences of acute normovolaemic haemodilution on haemostasis during major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: 503-9
69. **Hobisch-Hagen P.** Hemodilution and coagulation. An overview. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 178-81
70. **Höltermann W, Krämer M, Lukasewitz P, vWickern M.** Vergleichende Untersuchung von zwei 10%igen mittelmolekularen Hydroxyethylstärke-lösungen unterschiedlicher Ausgangssubstanz bei hämofiltrierten Patienten. *Anästhesiol Intensivmed* 1995; 36: 282-6
71. **Huraux C, Ankri A, Eyraud D, Sevin O et al.** Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch : the influence of ABO blood group. *Anesth Analg* 2001; 92: 1396-401
72. **Huttner I, Boldt J, Haisch G et al.** Influence of different colloids on molecular markers of hemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Brit J of Anaesth* 2000; 85:417-23
73. **Innerhofer P, Fries D, Margreiter J et al.** The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002; 95: 858-65
74. **Innerhofer P, Fries D, Klingler A, Streif W.** In vivo effect of hemodilution with saline on coagulation. *Br J Anaesth* 2002; 89: 934

75. **Iselin BM, Willimann PF, Seifert B, Casutt M, Bombeli T.** Isolated reduction of hematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. *Br J Anaesth* 2001; 87: 246-9
76. **Jamnicky M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR.** The effect of potato starch derived and corn starch derived hydroxyethyl starch on in vitro blood coagulation. *Anaesthesia* 1998; 53: 638-44
77. **Jamnicky M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR.** Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0,4 and hydroxyethyl starch 200/0,5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998; 87: 989-93
78. **Jamnicky M, Bombeli T, Seifert B, Zollinger A et al.** Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology* 2000; 93:1231-7
79. **Janvrin SB, Davies G, Greenhalgh RM.** Postoperative deep vein thrombosis caused by intravenous fluids during surgery. *British Journal of Surgery* 1980; 67: 690-3
80. **Jones PA, Tomasic M, Gentry PA.** Oncotic, hemodilutional and hemostatic effects of isotonic saline and hydroxyethyl starch solutions in clinically normal ponies. *Am J of Veterinary Research* 1997; 58: 541-8
81. **Jones SB, Whitten CW, Despotis GJ, Monk TG.** The influence of crystalloid and colloid replacement solutions in acute normovolemic hemodilution: a preliminary survey of hemostatic markers. *Anesth Analg* 2003; 96: 363-8
82. **Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Gruel Y.** Acquired type I vWillebrand disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 2001; 345: 622-3
83. **Jung F, Waldhausen P, Spitzer S, Wenzel E.** Hämorheologische und zirkulatorische Effekte einer Hämodilution mit mittelmolekularer Hydroxyethylstärke in zwei Konzentrationen (HAES 200/0,62 10% und 6%). *Acta Medica Austriaca* 1991; 18 Suppl 1: 9-15
84. **Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF.** The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%, 500ml) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002; 95: 544-51
85. **Kapiotis S, Quehenberger P, Eichler HG, Schwarzingler I, Partan C.** Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin. *Crit Care Med* 1994; 22: 606-12
86. **Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A.** Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999; 82: 175-7
87. **Karpatkin S.** Heterogeneity of human platelets, correlation of platelet function with platelet volume. *Blood* 1978; 51:307-16
88. **Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Gorg C, Geisen C, Mehlhorn U.** Large-dose hydroxyethyl starch 130/0,4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0,5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003; 99: 42-7
89. **Koizumi T, Kaneki T, Yamamoto H.** Lung lymph response to overinfusion with hydroxyethyl starch in sheep. Comparative Studies of high and low molecular weight compounds. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 255-60

90. **Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, Schmeck J, Gerber HR.** In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using Sonoclot. *Anesth Analg* 2000; 90: 274-9
91. **Korttila K, Grohn P, Gordin A et al.** Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 273-82
92. **Koscielny J, Jung F, Mrowietz C, Pindur G, Förster H.** Vergleich von zwei 6%igen mittelmolekularen Hydroxyethylstärkelösungen auf die Eliminationskinetik und die Fließfähigkeit des Blutes bei freiwilligen Probanden. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21: 251-9
93. **Kretschmer V, Schikor B, Söhngen D, Dietrich G.** In vitro bleeding test – a simple method for the detection of aspirin effects on platelet function. *Thromb Res* 1989; 56: 593-602
94. **Kretschmer V.** Clinical implications of the in vitro bleeding test- a review. *Infusionsther Transfusionsmed* 1997; 24: 428-34
95. **Kristensen SD, Milner PC, Martin JF.** Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction. A 2 year follow-up study. *Thromb Haemost* 1988; 59: 353-6
96. **Kuitunen A, Hynynen M, Salmenperae M, Heinonen J.** Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effects of two different solutions on hemostasis. *Acta Anaesth Scand* 1993; 37: 652-8
97. **Landgraf H, Ruppel C, Saeger-Lorenz K, Vogel C, Ehrly AM.** Improvement of the flow properties of the blood of patients by low-molecular hydroxyethyl starch (Expafusin). *Infusionsther Klin Ernähr* 1982; 9:202-6
98. **Landgraf H, Ehrly AM, Saeger-Lorenz K, Vogel C.** Effect of an infusion with middle molecular weight hydroxyethyl starch (HAES steril 10%) on the flow properties of blood in healthy probands. *Infusionsther Klin Ernähr* 1981; 8: 200-4
99. **Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P.** Voluven, a lower substituted hydroxyethyl starch (HES 130/ 0,4) , causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0,5. *Anesth Analg* 2001; 92: 855-62
100. **Laubenthal H, Sirtl C.** HES, Dextran und Gelatine- Indikationen und Verträglichkeit. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:251-5
101. **Lauermann I, Hecker H, Kirchner E.** Erstellung von Blut-volumenreferenzwerten für erythrozytenmarkierende Indikatorverdünnungsmethoden anhand von Literaturdaten. *Intensivmed Transfusionsmed* 1999;26: 360-66
102. **Lavies NG.** The coagulation and fibrinolytic response to surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 513-4
103. **Lazarchick J, Conroy JM.** The effect of 6% hydroxyethyl starch and desmopressin infusion on Von Willebrand factor: ristocetin cofactor activity. *Ann Clin Lab Sci* 1995; 25: 306-9
104. **Levin J, Bessman JD.** The inverse relation between platelet volume and platelet number. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 295-307
105. **Lockwood DN, Bullen C, Machin SJ.** A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in a Jehovah's Witness. *Anaesthesia* 1988; 43:391-3
106. **Macintyre E, Mackie IJ, Ho D et al.** The hemostatic effects of hydroxyethyl starch (HES) used as a volume expander. *Intensive Care Medicine* 1985;11: 300-3
107. **Malpass TW, Savage B, Hanson SR, Slichter SJ, Harker LA.** Correlation between prolonged bleeding time and depletion of platelet dense granule ADP in

- patients with myelodysplastic and myeloproliferative disorders. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 894-904
108. **Martin E, Armbruster I, Fischer E.** Gerinnungsveränderung bei Anwendung verschiedener Dilutionslösungen bei präoperativer normovolämischer Hämodilution. *Anästhesist* 1986; 25: 181-94
109. **Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, El-Moalem H.** A prospective, randomized comparison fo thrombelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution , 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle or 6% hetastarch in saline during major abdominal surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 441-6
110. **McCammon AT, Wright JP, Figueroa M, Nielsen VG.** Hemodilution with albumin, but not Hextend results in hypercoagulability as assessed by Thrombelastography in rabbits: role of heparin dependent serpins and factor VIII complex. *Anesth Analg* 2002; 95: 844-50
111. **Messmer K, Jesch F.** Volumenersatz und Hämodilution durch Hydroxyethylstärke. *Infusionstherapie* 1978; 5: 169-77
112. **Mishler JM.** Pharmakokinetik mittelmolekularer Hydroxyethylstärke (HÄS 200/0,5). *Infusionstherapie* 1980; 7: 96-102
113. **Moeller A, Weippert-Kretschmer M, Prinz H, Kretschmer V.** Influence of ABO blood group on primary hemostasis. *Transfusion* 2001; 41: 56-60
114. **Monkhouse FC.** Relationship between antithrombin and thrombin levels in plasma and serum. *Am Journal Physiol* 1959; 197: 984-8
115. **Mortelmans Y, Merckx E et al.** Effect of an equal volume replacement with 500 ml 6% hydroxyethyl starch on the blood and plasma volume of healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 259-64
116. **Mortelmans Y, Vermaut G, Verbruggen AM et al.** Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 1235-42
117. **Mortier E, Ongenaë M, De Baerdemaeker L.** In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6%, modified fluid gelatin 4% and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thrombelastography. *Anaesthesia* 1997; 52: 1061-4
118. **Munsch CM, Macintyre E, Machin SJ, Mackie IJ, Treasure T.** Hydroxyethyl starch: an alternative to plasma for postoperative volume expansion after cardiac surgery. *Brit J of Surgery* 1988; 75: 675-8
119. **Muzaffar TZ, Stalker AL, Bryce WA, Dhall DP.** Dextrans and fibrin morphology. *Nature* 1972; 238: 288
120. **Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R.** Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0,4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003; 96: 1453-9
121. **Ng KF, Lam CC, Chan LC.** In vivo effect of hemodilution with saline on coagulation : a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2002; 88: 475-80
122. **Niemi TT, Kuitunen AH.** Hydroxyethyl starch impairs in vitro coagulation. *Acta Anaesth Scand* 1998; 42: 1104-9
123. **Nitsch E.** Volumenersatz mit künstlichen Kolloiden. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33:255-60
124. **Olson JP, Brockway WJ, Fass DN.** Evaluation of ristocetin-Willebrand factor essay and ristocetin-induced platelet aggregation. *AM J Clin Path* 1975; 63: 210

125. **Omar MN, Shouk TA, Khaleq MA.** Activity of blood coagulation and fibrinolysis during and after hydroxyethyl starch (HES) colloidal volume replacement. *Clin Biochem* 1999; 32: 269-74
126. **Orstavik K.** Genetics of plasma concentration of von Willebrand factor. *Folia Haematol Int Mag Klin Morph Blutforsch* 1990; 117:527-31
127. **Palanzo D, Parr G, Bull A, Williams D, O'Neill M, Waldhausen J.** Hetastarch as a prime for cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:680-3
128. **Panchal HI, Ramwell J, Lawler PG.** Severe coagulopathy in a Jehovah's witness. *Anesthesia* 1989; 44: 71-2
129. **Pape HC, Meier R, Sturm JA.** Physiological changes following infusion of colloids or crystalloids. *Int J Intensive Care* 1999; 47-53
130. **Penner M, Fingerhut D, Tacke A.** Einfluss einer neuen Hydroxyethylstärke-lösung 10% HES 270/0,5 auf Blutgerinnung, Blutverlust und Hämodynamik im Vergleich zu PPL 3,5%. *Infusionstherapie* 1990;17: 314-8
131. **Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF.** The effect of in vitro hemodilution with gelatine, dextran, hydroxyethyl starch or Ringer's solution on thrombelastograph. *Anesth Analg* 2000; 90: 795-800
132. **Petroianu GA, Maleck WH, Koetter KP, Liu J, Schmitt A.** Effect of in vitro hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran on the activity of plasma clotting factors. *Crit Care Med* 2003; 31: 250-4
133. **Philp RB, Arora P, McIver DJ.** Effects of gaseous anesthetics and ultrashort and short-acting barbiturates on human blood platelet free cytosolic calcium: relevance to their effects on platelet aggregation. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 1161-6
134. **Pöhlmann R.** Hydroxyethylstärke- der Unterschied liegt im Detail. Wachsmais- und Kartoffelstärke im Vergleich. *Krankenhauspharmazie* 1998; 4: 187-9
135. **Popov-Cenic S et al.** Durch Prämedikation, Narkose und Operation bedingte Änderungen des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und der Thrombozyten. Einfluss von Dextran und Hydroxyethylstärke während und nach Operation. *Anästhesist* 1977; 26: 77-84
136. **Preston AE, Barr A.** The plasma concentration of factor VIII in the normal population. The effects of age, sex and blood group. *Br J Haematol* 1965; 10: 238-45
137. **Prough DS, Kramer G.** Medium starch, please. *Anesth Analg* 1994;79: 1034-5
138. **Roche AM, James MF, Grocott MP, Mythen MG.** Coagulation effects of in vitro serial haemodilution with a balanced electrolyte hetastarch solution compared with a saline-based hetastarch solution and lactated Ringer's solution. *Anaesthesia* 2002; 57: 950-5
139. **Roche AM, James MF, Grocott MP, Mythen MG.** Citrated blood does not reliably reflect fresh whole blood coagulability in trials of in vitro hemodilution. *Anesth Analg* 2003; 96: 58-61
140. **Röse W, Becker S.** Vergleichende Studie zur klinischen Wirksamkeit von Hydroxyethylstärke-Präparaten aus Kartoffel- und Maisstärke bei operativ behandelten Patienten. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 1997; 3: 34-8
141. **Ruttman TG, James MF, Viljoen JF.** Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Brit J Anaesth* 1996; 76: 412-4
142. **Ruttman TG, James MF, Aronson I.** In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0,5) and normal saline on coagulation. *Brit J Anaesth* 1998; 80: 612-16

143. **Ruttman TG, James MF.** Haemodilution and coagulation: a caveat. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35:707-9
144. **Ruttman TG, James MF, Lombard EH.** Haemodilution-induced enhancement of coagulation is attenuated in vitro by restoring antithrombin III to pre-dilution concentrations. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 489-93
145. **Ruttman TG, James MF, Finlayson J.** Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Brit J Anaesth* 2002; 89: 226-30
146. **Ruttman TG.** Hemodilution enhances coagulation. *Br J Anaesth* 2002;88: 470-2
147. **Ruttman TG, Roche AM, Gasson J, James MF.** The effects of a one unit blood donation on auto-haemodilution and coagulation. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 40-3
148. **Ruttman TG.** The effect of haemodilution on coagulation. *Br J Anaesth* 2003; 90: 809
149. **Saito Y, Uchida K, Yamamoto H, Ichiishi N, Matsushita F.** The maximum safe dosage of the low molecular weight hydroxyethyl starch, Hespandar (HES), estimated from HES induced changes in coagulation parameters and clinical bleeding. *Masui* 1999; 48: 238-43
150. **Sakka SG, Reinhart K.** Volumetherapie im septischen Schock. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 260-64
151. **Sanfelippo MJ, Suberviola PD, Geimer NF.** Development of a von Willebrand-like syndrome after prolonged use of hydroxyethyl starch. *Am J of Clinical Pathology* 1987; 88: 653-5
152. **Sato M, Hirakata H, Ikeda M, Fukuda K.** Effects of barbiturates on human platelet aggregation differ depending on their chemical structures. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 806-14
153. **Scherer R, Giebler R, Kampe S, Kox WJ.** Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution on collagen-induced platelet aggregation and ATP secretion. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 1994; 21: 310-314
154. **Schmidt RF, Thews G.** Physiologie des Menschen. *Springer-Verlag* 1990; 439-47
155. **Sefrin P, Rauch S, Ziegelmeyer C.** Gerinnungsveränderungen unter Hydroxyethylstärke. *Anesthesiol Reanimat* 1998; 23: 149-156
156. **Silber P, Finlay TH.** Binding of porcine vWillebrand factor to human platelets in the presence of ristocetin. *Thromb Res* 1982; 26: 351-8
157. **Siostrzonek P, Niessner H, Deutsch E, Lechner K, Korninger C.** Vier Fälle mit erworbenem von-Willebrand-Syndrom und monoklonaler Gammopathie. Langzeitverlauf sowie diagnostische und therapeutische Problematik. *Hämophilie Symposium* 1985; 248-56
158. **Simon J, Jung F, Holbach T, Castor G, Jaksche H, Kiesewetter H.** Intra- und postoperativer Einfluss verschiedener Plasmaersatzmittel auf die Fließgeschwindigkeit des Blutes und den konjunktivalen Sauerstoffpartialdruck bei Mikrobandscheibenoperationen. *Infusionstherapie* 1989; 16: 30-38
159. **Sommermeier K.** Vergleichende physikochemische Untersuchungen an Hydroxyethylstärken 200/0,5. *Krankenhauspharmazie* 1992; 12: 580-4
160. **Stogermüller B, Srark J, Willschke H, Felfernig M, Hoerauf K.** The effect of hydroxyethyl starch 200 kD on platelet function. *Anesth Analg* 2000; 91: 823-7
161. **Stoll M, Treib J, Schenk JF, Windisch F, Haass A, Wenzel E.** No coagulation disorders under high-dose volume therapy with low-molecular-weight hydroxyethyl starch. *Haemostasis* 1998; 27: 251-8

162. **Stoll M, Treib J, Seltmann A, Anton H, Klaus S.** Hemodynamics of stroke patients under therapy with low molecular weight hydroxyethyl starch. *Neurol Res* 1998; 20: 231-4
163. **Strauss RG, Stump DC, Henriksen RA, Saunders R.** Effects of hydroxyethyl starch on fibrinogen, fibrin clot formation and fibrinolysis. *Transfusion* 1985; 25: 230-4
164. **Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC.** A randomised, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42: 27-36
165. **Strauss RG, Stump DC, Henriksen RA.** Hydroxyethyl starch accentuates von Willebrand's disease. *Transfusion* 1985; 25: 235-7
166. **Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE.** Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985; 25: 349-54
167. **Symington B.** Hetastarch and bleeding complications. *Ann Intern Med* 1986; 105: 627-8
168. **Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CA.** Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. *Br J Haematol* 1982; 50: 509-19
169. **Thompson W, Beierwaltes M, Herzig R.** Coagulopathy of volemic colloids: albumin, dextran 70 and hetastarch. *Crit Care Med* 1979; 7: 188
170. **Threatte GA.** Usefulness of mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993; 13: 937-50
171. **Tobias MD, Wambold D, Pilla MA, Greer F.** Differential effects of serial hemodilution with hydroxyethyl starch, albumin and 0,9% saline on whole blood coagulation. *J Clin Anesth* 1998; 10: 366-71
172. **Tocantins LM, Carroll RT, Holburn RH.** The clot accelerating effect of dilution on blood and plasma. Relation to the mechanism of coagulation of normal and hemophilic blood. *Blood* 1959; 6: 720-39
173. **Traylor JR, Pearl RG.** Crystalloid versus colloid versus colloid: All colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996; 83:209-12
174. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** HES 200/0,5 is not HES 200/ 0,5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation end elimination kinetics. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74: 1452-6
175. **Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Seyfert UT, Treib W.** Influence of low-molecular weight hydroxyethyl starch (HES 40/0,5-0,55) on hemostasis and hemorheology. *Haemostasis* 1996; 26:258-56
176. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** Influence of intravascular molecular weight of hydroxyethyl starch on platelets. *Eur J of Haematology* 1996; 56: 168-72
177. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** Influence of low and medium molecular weight hydroxyethyl starch on platelets during a long-term hemodilution in patients with cerebrovascular diseases. *Arzneimittelforschung* 1996; 46:1064-66
178. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorheologic conditions and coagulation. *Tranfusion* 1996; 36: 450-5
179. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** Decrease of thrombocyte volume after several days of highly substituted medium molecular weight hydroxyethyl starch (HAES 200/0,62). *Wiener klinische Wochenschrift* 1996; 108: 20-23

180. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** Highly substituted hydroxyethyl starch (HES 200/0,62) leads to Type-I von Willebrand-syndrome. *Haemostasis* 1996;26: 210-3
181. **Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K.** Decrease of fibronectin following repeated infusion of highly substituted hydroxyethyl starch. *Infusionther Transfusionsmed* 1996; 23: 71-5
182. **Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K.** A more differentiated classification of hydroxyethyl starches is necessary. *Intensive Care Med* 1997; 23: 709-10
183. **Treib J, Haass A, Schimrigk K.** European hydroxyethyl starch: a safe and inexpensive alternative to albumin. *Anesth Analg* 1997; 85: 709
184. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** Avoiding an impairment of factor VIIIc by using hydroxyethyl starch with a low in vivo molecular weight. *Anesth Analg* 1997; 84: 1391
185. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** Increased hemorrhagic risk after repeated infusion of highly substituted medium molecular weight hydroxyethyl starch. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 18-22
186. **Treib J, Haass A, Pindur G.** Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78: 974-83
187. **Treib J, Haass A, Pindur G et al.** Blutungskomplikationen durch Hydroxyethylstärke sind vermeidbar. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: 1748-52
188. **Treib J, Baron JF.** Hydroxyethyl starch: effects on hemostasis. *Ann Fr Reanim* 1998;17: 72-81
189. **Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG.** An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Medicine* 1999; 25: 258-68
190. **Trumble ER, Muizelar JP, Myseros JS, Choi SC, Warren BB.** Coagulopathy with the use of hetastarch in the treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995; 82: 44-7
191. **Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD.** Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thrombelastography. *Anesthesia and Analgesia* 1987; 66: 856-63
192. **Turkan H, Ural AU, Beyan C, Yalcin A.** Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation profile. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 156-9
193. **Van den Brink WA, van Genderen P, Thijsse WJ, Michiels IJ.** Hetastarch coagulopathy. *J Neurosurg* 1996; 85:367
194. **Via D, Kaufmann C, Anderson D, Stanton K, Rhee P.** Effect of hydroxyethyl starch on coagulopathy in a swine model of hemorrhagic shock resuscitation. *J Trauma* 2001; 50:1076-82
195. **Vinazzer H, Bergmann H.** Zur Beeinflussung postoperativer Änderungen der Blutgerinnung durch Hydroxyethylstärke. *Anaesthesist* 1975; 24: 517-20
196. **Vogt NH, Bothner U, Lerch G.** Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0,5 for total hip arthroplasty: Plasma homeostasis, hemostasis and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996; 83:262-8
197. **Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J.** Hydroxyethyl starch (HES), a new HES specification : pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. *Drugs R D* 2003; 4: 149-57
198. **Warren BB, Durieux ME.** Hydroxyethyl starch: Safe or Not? *Anesth Analg* 1997; 84:206-12
199. **Watala C, Golanski J, Rozalski M, Boncler MA, Luzak B.** Is platelet aggregation a more important contributor than platelet adhesion to the overall

- platelet-related primary haemostasis measured by PFA-100? *Thromb Res* 2003; 109: 299-306
200. **Weidhase R, Faude K.** Hydroxyethylstärke- ein Zwischenbericht. *Anaesthesiol Reanimat* 1998;23: 4-14
201. **Weiss HJ.** Abnormalities of Faktor VIII and Platelet Aggregation- Use of Ristocetin in Diagnosing the von Willebrand Syndrome. *Blood* 1975;45: 403-12
202. **Wieslander JB, Salemark L, Dougan P.** Hydroxyethyl starch increases patency and reduces thrombus formation following arteriotomy/ intinectomy in small arteries: an experimental study in the rabbit. *J Reconstr Microsurg* 1990; 6: 357-61
203. **Wilkes NJ, Woolf RL, Powanda MC et al.** Hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution (Hextend)- pharmacokinetic and pharmcodynamic profiles in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94:538-44

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Schematische Darstellung des Hydroxyethylstärkemoleküls	4
Abb. 2	Anhydroglukoseeinheit in alpha-1,4-glykosidischer Verknüpfung	5
Abb. 3	Herstellung der Messproben	16
Abb. 4	Schematischer Ablauf der Untersuchung	18
Abb. 5	Schematischer Aufbau des PFA-100™	22
Abb. 6	Beispiel für einen Ausdruck der Volumenstromkurve am PFA-100 mit Epinephrin	24
Abb. 7	Schematischer Aufbau des Aggregometers	25
Abb. 8	Beispiele des typischen Aggregationsverlaufes nach Zugabe von Ristocetin bzw. Kollagen	27
Abb. 9	Elektroimmundiffusion (Raketentechnik) nach Laurell	28
Abb. 10	Bezugskurve zur quantitativen Ermittlung des Antigen-Gehaltes nach dem Laurell-Verfahren	30
Abb. 11	Blockdiagramm zur Messtechnik des Onkometers	32
Abb. 12	Schematischer Aufbau der Messeinheit des IL-186-Weil-Onkometers	33
Abb. 13	Mittelwerte und Standardabweichungen des Blutvolumens	36
Abb. 14	Verteilung der Blutgruppen O, A, B und AB bzw. O und non-O in den Untersuchungsgruppen	37
Abb. 15	Mittelwerte und Standardabweichungen der im PFA gemessenen Verschlusszeit	39
Abb. 16	Mittelwerte und Standardabweichungen des im PFA gemessenen Blutvolumens	41
Abb. 17	Mittelwerte und Standardabweichungen des im PFA gemessenen Initialen Blutflusses	43
Abb. 18	Mittelwerte und Standardabweichungen des Quotienten aus Verschlusszeit und initialem Blutfluss	45
Abb. 19	Mittelwerte des Quotienten aus Verschlusszeit und initialem Blutfluss unter Ausschluss von Blutgruppe O	47
Abb. 20	Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämatokrit	49
Abb. 21	Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämoglobin	51
Abb. 22	Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozyten	53
Abb. 23	Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmaviskosität	55
Abb. 24	Mittelwerte und Standardabweichungen des kolloidosmotischen Drucks	57
Abb. 25	Mittelwerte und Standardabweichungen der aPTT	59
Abb. 26	Mittelwerte und Standardabweichungen des Quick	61
Abb. 27	Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens	63
Abb. 28	Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombinzeit	65
Abb. 29	Mittelwerte und Standardabweichungen des Faktor VIIIc	67
Abb. 30	Mittelwerte und Standardabweichungen des von-Willebrand-AG	69
Abb. 31	Mittelwerte und Standardabweichungen des Ristocetin-Cofaktor	71
Abb. 32	Mittelwerte und Standardabweichungen des Ristocetin-Cofaktor unter Ausschluss von Blutgruppe O	72
Abb. 33	Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenaggregation mit Arachidonsäure	73
Abb. 34	Einfluss verschiedener Parameter auf die Blut- und Plasmaviskosität	78

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Charakteristika der Infusionslösungen	12
Tab. 2	Unterschiede zwischen Wachsmais- und Kartoffelstärke	13
Tab. 3	Messparameter des Thrombostat [®] 4000	15
Tab. 4	Biometrische Daten, Mittelwerte und Standardabweichungen	35
Tab. 5	Mittelwerte und Standardabweichungen der Verschlusszeiten im PFA	38
Tab. 6	Vergleich der Verschlusszeiten der Gruppen insgesamt	38
Tab. 7	Mittelwerte und Standardabweichungen des im PFA gemessenen Blutvolumens	40
Tab. 8	Vergleich des im PFA gemessenen Blutvolumens der Gruppen insgesamt	40
Tab. 9	Mittelwerte und Standardabweichungen des im PFA gemessenen initialen Blutflusses	42
Tab. 10	Vergleich des im PFA gemessenen Initialen Blutflusses der Gruppen insgesamt	42
Tab. 11	Vergleich der Quotienten aus Verschlusszeit und initialem Blutfluss der Gruppen insgesamt	44
Tab. 12	Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämatokrit	48
Tab. 13	Vergleich des Hämatokrit der Gruppen insgesamt	48
Tab. 14	Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämoglobin	50
Tab. 15	Vergleich des Hämoglobin der Gruppen insgesamt	50
Tab. 16	Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozyten	52
Tab. 17	Vergleich der Thrombozyten der Gruppen insgesamt	52
Tab. 18	Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmaviskosität	54
Tab. 19	Vergleich der Plasmaviskosität der Gruppen insgesamt	54
Tab. 20	Mittelwerte und Standardabweichungen des kolloidosmotischen Drucks	56
Tab. 21	Vergleich des kolloidosmotischen Drucks der Gruppen insgesamt	56
Tab. 22	Mittelwerte und Standardabweichungen der aPTT	58
Tab. 23	Vergleich der aPTT der Gruppen insgesamt	58
Tab. 24	Mittelwerte und Standardabweichungen der Prothrombinzeit	60
Tab. 25	Vergleich der Prothrombinzeit der Gruppen insgesamt	60
Tab. 26	Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens	62
Tab. 27	Vergleich des Fibrinogens der Gruppen insgesamt	62
Tab. 28	Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombinzeit	64
Tab. 29	Vergleich der Thrombinzeit der Gruppen insgesamt	64
Tab. 30	Mittelwerte und Standardabweichungen des Faktor VIIIc	66
Tab. 31	Vergleich des Faktor VIIIc der Gruppen insgesamt	66
Tab. 32	Mittelwerte und Standardabweichungen des von-Willebrand-AG	68
Tab. 33	Vergleich des von-Willebrand-AG der Gruppen insgesamt	68
Tab. 34	Mittelwerte und Standardabweichungen des Ristocetin-Cofaktors	70
Tab. 35	Vergleich des Ristocetin-Cofaktors der Gruppen insgesamt	70
Tab. 36	Mittelwerte und Standardabweichungen der Ausgangswerte aller Patienten der Blutgruppe O bzw. non-O für die Ergebnisse im PFA	91

8.3 Lebenslauf

11.05.68	geboren in Brilon
08/74 - 07/80	Grundschule und Orientierungsstufe in Wildeshausen, Niedersachsen
08/80 - 06/87	Gymnasium in Wildeshausen, Abitur
04/88 - 03/91	Ausbildung zur Krankenschwester am Pius-Hospital in Oldenburg
04/91 - 04/98	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg
03/93	Physikum
08/94	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/97	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/98	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/99 – 08/00	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Loretto-Krankenhaus in Freiburg
08/00	Erteilung der Vollapprobation als Ärztin
seit 08/00	Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Loretto-Krankenhaus Freiburg

8.4 Verzeichnis der akademischen LehrerInnen

Meine akademischen LehrerInnen an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren ProfessorInnen und DozentInnen:

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Baumgärtner, Doss, Emons, Fruhstorfer, Fuhrmann, Gemsa, Geus, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschick, Habermehl, Happle, Havemann, Hilgermann, Huffmann, Joseph, Kaffarnik, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolman, Kretschmer, Kummer, Lang, Lauer, Lennartz, Maisch, Mannheim, Mannherz, Mennel, Moosdorf, Neurath, Pfab, Pohlen, Portig, Prinz, Rehder, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schindler, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Seifart, Seitz, Seybarth, Siegrist, Slenczka, Stempel, Sturm, Thomas, Unsicker, von Wichert, Wagner, Wiegand, Zelder.

8.5 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Zeiler für die Übernahme des Referates, für die Unterstützung und endlose Geduld bei der praktischen Durchführung, der wissenschaftlichen Betreuung sowie der Abfassung der Arbeit.

Besonders danken möchte ich Frau D.Lehmann für ihre großartige Hilfe und die gute Zusammenarbeit im Labor.

Danke an meinen Sohn Jannis-Frederic und meinen Kollegen Dr. Franz Fehlings, die mich immer wieder ermutigt und unterstützt haben, diese Arbeit zuende zu führen.

8.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Einfluss niedermolekularer Hydroxyethylstärke unterschiedlicher Ausgangssubstanz auf die Hämostase“ im Institut für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Kretschmer mit Unterstützung von Herrn PD Dr. Zeiler 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 keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Freiburg, den 24.10.05