

Aus der Abteilung für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin

Der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. U.Seyfert

Auswirkungen einer In-vitro Hämodilution mit verschiedenen Plasmaersatzlösungen auf
hämorheologische und hämostaseologische Parameter

In – vitro Untersuchung

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

Der Universität des Saarlandes

2005

vorgelegt von

Alexander Khadrawi

Geb. am 04.11.1965

Dekan der Universität:
Direktor Hämostaseologie:
Doktorvater:

Professor Dr. med. Michael D. Menger
Professor Dr. med. Seyfert
Professor Dr. med. F. Jung

Meiner Ehefrau Sabine, meinen Eltern Erhard und Gudrun, meinem besten Freund Klaus Dieter Jäckle sowie allen Personen die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, gwidmet.

I. Einleitung	1
II. Zielsetzung der Arbeit	3
III. Material und Methodik	4
III. 1 Versuchsplan	4
III. 2 Einschlusskriterien	6
IV. Messprinzip und Methodik	7
IV.1 Hämatokrit	7
IV.2 Erythrotytenaggregation	7
IV.3 Plasmaviskosität	8
IV.4 Spontane Thrombozytenaggregation	8
IV.5 Partielle Thromboplastinzeit	9
IV.6 Thromboplastinzeit nach Quick	9
IV.7 Fibrinogenkonzentration	10
IV.8 Faktor VIII:C	10
IV.9 Von Willebrand Ristocetin Cofaktor	11
IV.10 Von Willebrand Faktor Antigen (FVIII:Ag)	11
IV.11 Faktor IX (Christmas Faktor)	11
IV.12 Faktor XI	12
IV.13 Faktor XII (Hagemann Faktor)	12
IV.14 ADP induzierte Thrombozytenaggregation	13
V. Statistik	14
VI. Ergebnisse	15
IV.1 Hämatokrit	15
IV.2 Erythrotytenaggregation	18
IV.3 Plasmaviskosität	22
IV.4 Spontane Thrombozytenaggregation	26
IV.5 Partielle Thromboplastinzeit	29
IV.6 Thromboplastinzeit nach Quick	33
IV.7 Fibrinogenkonzentration	37
IV.8 Faktor VIII:C	41
IV.9 Von Willebrand Ristocetin Cofaktor	45
IV.10 Von Willebrand Faktor Antigen (FVIII:Ag)	50
IV.11 Faktor IX (Christmas Faktor)	54
IV.12 Faktor XI	58
IV.13 Faktor XII (Hagemann Faktor)	62
IV.14 ADP induzierte Thrombozytenaggregation	66

VII. Diskussion	70
VII.1 Hämatokrit	70
VII.2 Erythrotytenaggregation	70
VII.3 Plasmapviskosität	71
VII.4 Spontane Thrombozytenaggregation	72
VII.5 Partielle Thromboplastinzeit	73
VII.6 Thromboplastinzeit nach Quick	73
VII.7 Fibrinogenkonzentration	74
VII.8 Faktor VIII / von Willebrand Faktor Komplex	75
VII.9 Faktor IX Konzentration	80
VII.10 Faktor XI, Faktor XII, Faktor XIIa	81
VIII. Zusammenfassung	83
IX. Summary (englisch)	86
X. Literaturverzeichnis	88
XI. Anhang	102
XI. Erhebungsbogen	102
XI. Einverständniserklärung	103
XII. Lebenslauf	104
XIII. Danksagung	

I Einleitung

Plasmaexpander sind kolloidale Lösungen, deren onkotischer Druck höher ist als der des Plasmas. Die Plasmaexpander bewirken einen Einstrom interstitieller Flüssigkeit in das Gefäßsystem, so daß ihr Volumeneffekt größer ist als die zugeführte Menge.

Die wichtigsten Plasmaexpander sind Dextrane, Hydroxyäthylstärke u. 20%iges Humanalbumin.

Im klinischen Alltag sind die Indikationen sehr vielfältig. Hierzu zählen Volumenverluste aller Art nach Blutungen, perioperative Volumensubstitution, Verbrennung, Schock sowie Kreislaufstabilisierung während der Narkose.

Auch die Hämodilutionsbehandlung bei Patienten mit zerebraler Ischämie zählt heute zu einer der am häufigsten angewandten Behandlungsmethoden.

Eine autologe Bluttransfusion birgt eine zunehmende Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten wie z.B. HIV oder Hepatitis. Dies ist ebenfalls ein Grund der Kliniker zunehmend die Fremdblutgabe durch Volumenersatzlösungen zu ersetzen.

Neben dem Volumeneffekt müssen Plasmaexpander auch bestmögliche rheologische Eigenschaften besitzen.

In einigen Publikationen wurde bereits beschrieben, dass bestimmte Hydroxyäthylstärken eine Gerinnungsstörung im Sinne eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms (über den Abfall des FVIII:RCOF) induzieren können [HAAS et al. 1981, 1989, 1990, 1992, JUNG et al. 1993, PINDUR et al. 1989].Darunter wird verstanden, dass der Faktor VIII-Komplex durch die Hydroxyäthylstärke (HES) weit über den Verdünnungseffekt hinaus abnehmen kann [HAAS et al. 1981, 1989, 1990, 1992, PINDUR et al.1989].Zur Zeit ist der Mechanismus dieses Abfalls noch relativ unklar. Wir vermuten, dass es möglicherweise zu einem Coating des Faktor VIII-Komplexes mit HES- Molekülen kommt, möglicherweise auch zu einem Coating anderer Proteine bzw. Blutzellen. Vorstellbar ist jedoch auch eine Dissoziation des Faktor VIII-Komplexes, möglicherweise aber auch eine Konformationsänderung des Moleküls.

Unklar ist ebenfalls, ob diese Wechselwirkungen bereits mit den initialen HES-Molekülen auftreten, oder ob dies erst mit den Degradationsprodukten, die beim Abbau entstehen, möglich ist.

Unklar ist auch, ob es hier Unterschiede in Abhängigkeit des Moleküldurchmessers, der molaren Substitution oder des C2/C6-Besetzungsverhältnisses gibt.

Für hochsubstituierte großmolekulare Hydroxyäthylstärke-Lösungen existieren einige Arbeiten, in denen darauf hingewiesen wird, dass dies auch klinische Konsequenzen – zum Teil mit Blutungskomplikationen – hat. [ABRASOM et al. 1988, SYMINGTON et al. 1986].

Ob neben dem Faktor VIII auch andere Gerinnungsfaktoren durch Hydroxyäthylstärke beeinflusst werden, ist bisher nicht bekannt und daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob Hydroxyäthylstärke In-vitro die Gerinnung beeinflusst, im Vergleich zur reinen Verdünnung (Elektrolytlösung) sowie im Vergleich zu Dextran (Verdünnung sowie Thrombozytencoating) bzw. Gelatinelösung.

II Zielsetzung der Arbeit

Bei der vorliegenden Studie soll das in-vitro Gerinnungsverhalten verschiedener Hydroxyäthylstärken im Vergleich zur reinen Verdünnung (Elektrolytlösung) sowie im Vergleich zu Dextran (Verdünnung sowie Thrombozytencoating) bzw. Gelatinelösungen untersucht werden.

Hierbei sollen folgende Fragen beantwortet werden :

- Werden durch Hydroxyäthylstärke außer Faktor VIII auch andere Gerinnungsfaktoren signifikant beeinflusst ?
- Werden hierbei Unterschiede im Hinblick auf die Interaktion zwischen den verschiedenen HES- Lösungen, Dextran und Gelatinelösung deutlich?

III Material und Methodik

III.1 Versuchsplan

Nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission wurde die vorliegende experimentielle Untersuchung durchgeführt.

Die Blutproben werden aus der Cubitalvene ohne Stauungen bei sitzender Körperhaltung standardisiert entnommen. Zur Entnahme werden sterilisierte 10 ml Einmalspritzen (nativ) mit großlumigen Kanülen benutzt. Es wird langsam aspiriert und bereits während des Aspirierens durch Drehen der Spritze gemischt.

Während der Lagerungszeit werden die Blutproben bei Raumtemperatur in verschließbaren Polystyrolröhrchen gelagert. Die rheologischen Parameter werden innerhalb 2 Stunden nach der Blutentnahme bestimmt.

Zur Bestimmung der spontanen Thrombozytenaggregation wird eine Blutprobe mit Natriumcitrat antikoaguliert; das plättchenreiche Plasma wird entsprechend den Vorschlägen zur standardisierten Messung nach BREDDIN und Mitarbeitern (1975) erstellt.

Für die Messung von Blutbildparametern wird eine Blutprobe mit Dikalium-EDTA (Konzentration 2mg/ml Blut) antikoaguliert.

Die Blutproben werden nach einer Ruhephase der Probanden von einer Stunde entnommen. Diese Ruhephase garantiert die Adaption der Studienteilnehmer auf Raumtemperatur und die Normalisierung der Blutparameter, die von der physikalischen Aktivität in der Vorphase abhängen können. Ein fester Zeitplan (Beginn um 10 Uhr morgens) der Studie wird von allen Probanden eingehalten, um die individuellen circadianen Schwankungen der Blutparameter zu berücksichtigen [Seaman et al., 1965 Ehrly et al. 1979, 1990].

Mahlzeiten bzw. Flüssigkeiten werden vor der Blutentnahme nicht eingenommen, um Störungen der Thrombozytenfunktion in der Postprandialphase bzw. Interaktionen mit Nahrungsmitteln und/oder Resorptionsstörungen zu vermeiden.

Zur Untersuchung der Fragestellung wird eine Blutprobe in mehrere Fraktionen aufgeteilt, das Plasma abzentrifugiert und 20% bzw. 50% des Plasmas durch verschiedene Plasmaersatzlösungen

- Isotone Elektrolytlösung
- Gelatine (Gelifundol[®], Biotest Pharma GmbH, Dreieich)
- Dextran (Longasteril[®]70, Fresenius AG, Bad Homburg)
- HES 200 / 0.5 6% (HAES Steril[®] 6%, Fresenius AG, Bad Homburg)
- HES 130 / 0.5 6% (Muster, Fresenius AG, Bad Homburg)
- HES 200 / 0.5 0.6-0.66 (Elohäst[®] 6%, Fresenius AG, Bad Homburg)

ersetzt. Anschließend wird das Plasma-Plasmaersatzlösung-Gemisch mit den autologen Zellen versetzt und bei 37 Grad Celsius 60 Minuten inkubiert. Danach werden folgende Parameter gemessen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Meßgrößen

Gerinnungsgrößen	Rheologische Größen
<ul style="list-style-type: none"> • aPTT • Quick • Fibrinogen • FVIII:C • RCOF • FVIIIIR:Ag • FIX • FXI • FXII • FXIIa 	<ul style="list-style-type: none"> • Hämatokrit • Plasmaviskosität • Erythrozytenaggregation • Spontane Thrombozytenaggregation • ADP- induzierte TA

III.2 Einschlußkriterien

Die in die Untersuchung eingeschlossenen anscheinend gesunden Probanden wurden nach den Kriterien des Nordkem Workshops selektioniert. Hierzu wurde eine genaue Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung mit Erfassung von Blutdruck und Herzfrequenz durchgeführt. An laborchemischen Untersuchungen wurden neben einem Urinstatus, die Blutsenkung, das Blutbild, Cholesterin- und Triglyceridkonzentration bestimmt. Nur Probanden, die anamnestisch keine Erkrankungen aufwiesen und bei unauffälligen laborchemischen Variablen normoton waren, wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Einnahme von Pharmaka mit Einfluß auf die Gerinnung, wie z.b. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), Antibiotika etc. innerhalb der letzten 7 Tage führte ebenfalls zum Ausschluß.

Diese Forderungen erfüllten 8 von 13 untersuchten Probanden.

Die Daten der acht eingeschlossenen, anscheinend gesunden, Probanden zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Demographische, laborchemische und klinische Daten der Studienteilnehmer

Geschlecht	: 3w / 5m
Alter	: 28 ± 5 [Jahre]
Größe	: 171 ± 7 [cm]
Gewicht	: 70.5 ± 4 [kg]
Blutdruck	
• -systolisch	: 132 ± 9 [mmHg]
• -diastolisch	: 86 ± 4 [mmHg]
Herzfrequenz	: 78 ± 6 [1/min]
Cholesterin	: 228 ± 32 [mg/dl]
Triglyzeride	: 154 ± 41 [mg/dl]

Die körperliche Untersuchung, die Anamnese sowie der Urinstatus war bei allen ohne pathologischen Befund.

IV. Meßprinzip und Durchführung

IV.1 Hämatokrit

Ein heparinisiertes Messkapillarröhrchen wird zu etwa $\frac{3}{4}$ mit EDTA Blut aufgezogen. Dann wird das untere Ende durch Pastillin verschlossen. Das so vorbereitete Röhrchen wird in eine spezielle Zentrifuge eingelegt und 5 Minuten lang bei 12000 g zentrifugiert. Durch die wirkende Radialkraft werden alle Blutzellen sedimentiert. Die Auswertung erfolgt durch eine Normogrammschablone. Bei der Hämatokritbestimmung wurde eine Doppelmessung durchgeführt, wobei die Messwertspannweite nie mehr als 2% betrug.

IV.2 Erythrozytenaggregation

Die reversible Zusammenlagerung von Erythrozyten in Geldrollenform wird als Erythrozytenaggregation bezeichnet. Die Messung dieses Phänomens wurde mit dem Hämatokrit-Erythrozyten-Desaggregations-Apparat (Version 1.20) der Rheomed GmbH (Kiesewetter et al. 1982) durchgeführt.

Das Messgerät besteht aus einer Messkammer und einer Mikroprozessor-gesteuerten Recheneinheit. Die Messkammer enthält einen rotierenden Kegel, der durch eine Glasplatte bei Verschuß des Gerätes abgedeckt wird (Kegelwinkel 2 Grad, Schergrad 600 s^{-1}). Zunächst wird photometrisch bei verschlossenem Gerät ein Leerwertabgleich durchgeführt. Anschließend wird das Gerät geöffnet und mit einer Eppendorfpipette 20 μl EDTA-Blut auf den Kegel gebracht. Durch Schließen der Klappe wird die Messung automatisch durchgeführt. Bei hohen Schergraden werden Erythrozytenaggregate vollständig aufgelöst. Wird die Scherung gestoppt, so bilden sich innerhalb von Sekunden erneut Aggregate, deren Erscheinen mit einer Zunahme der optischen Dichte verbunden ist. Die Messung der Aggregation wird im Infrarotbereich vollzogen und das Ergebnis anschließend digital angezeigt. Aufgrund einer relativ hohen Eigenstreuung des Messgerätes wurde stets der arithmetische Mittelwert aus 5 Messungen bestimmt.

IV.3 Plasmaviskosität

Die Plasmaviskosität wurde durch das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter (Version 3.14) der Rheomed GmbH bestimmt (Jung F. et al. 1983).

Heparin-Blut wird 5 Minuten bei 300 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird blasenfrei in eine 2ml Spritze mit Kanüle aufgezogen. Anschließend wird die Kanüle mit einem Kapillarschlauch versehen. Die so vorbereitete Spritze wird nun mit dem Kapillarschlauch in eine eigens dafür vorgesehene Nut im Plasmaviskosimeter eingelegt. Danach wird der Plexiglasdeckel des Viskosimeters geschlossen, wodurch die Messung automatisch beginnt. Zunächst wird das Blutplasma in den Kapillarschlauch bis zu einer Lichtschranke gedrückt. Danach wird das System auf 37 Grad Celsius temperiert. Anschließend durchtrennt ein Schneidemechanismus den Kapillarschlauch am Ende der Kanüle und das Plasma beginnt zu fließen. Der Plasmabolus durchläuft dabei zwei weitere Lichtschranken mit definiertem Abstand. Die Zeit, die das Plasma für diese Strecke benötigt, wird von dem Apparat gestoppt. Die Auswertung erfolgt durch einen Mikroprozessor. Von jeder Messung werden Dreifachmessungen durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Der Referenzbereich wird von Jung et al. (1986) mit 1.14-1.34 angegeben.

IV.4 Spontane Thrombozytenaggregation

Zur Messung der Thrombozytenspontanaggregation wurde der Eppendorf-Photometer III-1101 M benutzt. Gemessen wurde die rotationsinduzierte Spontanaggregation der Thrombozyten (BREDDIN et al. 1975)

Citratblut wird 8 Minuten mit 800 U/min zentrifugiert. Vom plättchenreiche Überstand werden 300µl in eine Scheibenküvette aus Plexiglas pipettiert. Anschließend wird die Küvette in das Photometer eingesetzt. Die Intensitätsabnahme des Lichtstrahls der durch die Küvette geleitet wird, wird vom dem Photometer registriert und von einem Schreiber aufgezeichnet. Wird nun die Küvette in Rotation versetzt, so kommt es mit Eintreten der Thromozytenaggregation zur Abnahme der optischen Dichte und Extinktion. Die Lichtabsorption wird 15 Minuten lang registriert. Der Schreiber zeichnet bei Eintreten der Aggregation eine Kurve mit der Tangentensteigung α_2 . Dieser Winkel ist Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit.

IV.5 Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) wurde mit dem Koagulometer KC 10 der Amelung GmbH mit aPTT- Reagenz der Boehringer GmbH Mannheim nach der Methode von LARRIEU und WEILAND bestimmt (Boettcher et al. 1979). Bei der Zugabe von 0.1 ml aPTT Reagenz – bestehend aus partiellen Thromboplastinen und oberflächenaktiven Substanzen – und 0.1 ml 0.025 molarer Calciumchloridlösung zu 0.1 ml Citratplasma entsteht im Plasma über das Intrinsic-System Thrombin. Alle Reaktionsprodukte werden auf 37 Grad Celsius vortemperiert. Thrombin bewirkt dann die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Von dem Koagulometer wird die Zeit bis zum Gerinnungseintritt bestimmt. Der PTT Test dient vor allem der Erfassung der Faktoren VIII, IX, XI und XII. Der Normbereich liegt bei 26-40 Sekunden.

IV.6 Thromboplastinzeit nach Quick

Die Thromboplastinzeit wurde mit dem Koagulometer KC 10 der Amelung GmbH mit Calcium-Thromboplastinreagenz der Boehringer GmbH Mannheim nach der Methode nach BIGGS und McFARLAIN (1962) bestimmt (Schroll, 1977).

Bei der Zugabe von 0.2 ml auf 37 Grad Celsius vorgewärmtes Calcium-Thromboplastin zu 0.1ml Citratplasma entsteht im Plasma über das Extrinsic-System aus Prothrombin Thrombin. Thrombin bewirkt dann die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Von dem Koagulometer wird die, bis zum Gerinnungseintritt benötigte Zeit in Quick-Prozent umgerechnet. Der Referenzbereich liegt bei etwa 16-20 Sekunden und entspricht einem Quickwert von 70-120 %.

IV.7 Fibrinogenkonzentration

Die Fibrinogenkonzentration wird mit dem Koagulometer KC 10 der Amelung GmbH mit Fibrinogen-Reagenz der Boehringer GmbH Mannheim nach der Methode nach CLAUSS (1957) gemessen.

Citratplasma wird 1:10 mit Owren Veronal-Acetat- Puffer (pH 7.35) verdünnt. Diese Verdünnung dient dazu, den Einfluß gerinnungsfördernder bzw. – hemmender Substanzen im Plasma auszuschalten. 0.2 ml dieser Mischung werden mit 0.1 ml Fibrinogen-Reagenz versetzt. Substanzen werden auf 37 Grad Celsius vortemperiert. Der Koagulometer misst die Zeit bis zum Gerinnungseintritt, die eine direkte Proportionalität zur Konzentration an gerinnungsfähigem Fibrinogen darstellt. Der Referenzbereich liegt bei 150-450 mg/dl.

IV.8 Faktor VIII:C

Die Bestimmung des Gerinnungsfaktors VIII:C erfolgte mit dem Koagulometer KC10 der Amelung GmbH.

Angewandt wurde der Einstufentest, wobei Reagenzien der Immuno Diagnostika GmbH verwendet wurden. Citratplasma wird 1:5 mit Imidazolpuffer (pH 7.35) verdünnt, um gerinnungsfördernde bzw. hemmende Wirkungen auszuschalten. Zu 0.1 ml dieser Plasmaverdünnung werden 0.1 ml Faktor VIII- Mangelplasma sowie 0.1 ml Phospholipid-Kaolin-Lösung 4 Minuten lang bei 37 Grad Celsius inkubiert. Die Messung wird durch Zugabe von 0.1 ml 0.025 molarer Calciumchloridlösung gestartet. Die Zeit bis zum Gerinnungseintritt wird gestoppt und mittels einer Bezugskurve in prozentuale Gerinnungsaktivität umgerechnet. Der Referenzbereich liegt bei 70-200%.

IV.9 von Willebrand Ristocetin Cofaktor (RCOF)

Der von Willebrand Ristocetin Cofaktor wurde nach den Vorschriften der Behringwerke AG Marburg gemessen. Zunächst wird eine Verdünnungsreihe aus Citratplasma und isotoner Kochsalzlösung aufgestellt. Jeweils 50µl der Verdünnungsreihe werden auf einer Glasplatte mit 50µl Reagenz versetzt und geschüttelt. Nach einer Minute wird der Titer bestimmt. Dies ist die niedrigste Verdünnungsstufe bei der eine deutliche Agglutination der Blutplättchen in Anwesenheit des von Willebrand Ristocetin Cofaktors und dem Antibiotikums Ristocetin zu erkennen ist. Nach Multiplikation des Titers mit der vom Hersteller angegebenen Titernachweisgrenze erhält man die prozentuale Vwf:R-Cogehalt. Der Referenzbereich beträgt zwischen 50 und 150 %.

IV.10 von Willebrand Faktor Antigen (FVIII: Ag)

Die Bestimmung des von Willebrand Faktor Antigens wurde mit dem Mini Reader der Firma Dynatech nach Vorschrift und unter Verwendung von Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim GmbH bestimmt.

IV.11 Faktor IX (Christmas Faktor)

Bei der Bestimmung der Faktor IX Aktivität wird die Fähigkeit des Patientenplasmas getestet die partielle Thromboplastinzeit eines entsprechenden Mangelplasmas zu verkürzen.

Verwendet wurde bei der Bestimmung der Koagulometer KC 10 der Firma Amelung GmbH sowie Reagenzien der Immuno- Diagnostika GmbH.

Citratplasma vom Patienten wird 1:10 mit DBA- Puffer vorverdünnt, um gerinnungsbeeinflussende Substanzen möglichst auszuschalten. Zu 0.1 ml der vorverdünnten Patientenprobe werden 0.1 ml Faktor IX Mangelplasma gegeben und 4 Minuten bei 37 Grad Celsius inkubiert. Anschließend wird dem Gemisch 0.1 ml 0.05 molare Calciumchloridlösung zugegeben und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Die Gerinnungszeit wird mittels einer Human-Plasma-Bezugskurve in prozentuale Gerinnungsaktivität umgerechnet. Bezogen auf einen Industriestandart liegt der Referenzbereich bei 70-110%.

IV.12 Faktor XI

Bei der Bestimmung der Faktor XI Aktivität wird die Fähigkeit des Patientenplasmas getestet, die partielle Thromboplastinzeit eines entsprechenden eines Mangelplasmas zu verkürzen. Verwendet wurde bei der Bestimmung der Koagulometer KC 10 der Amelung GmbH sowie Reagenzien der Immuno-Diagnostika GmbH. Citratplasma vom Patienten wird 1:10 vorverdünnt, um gerinnungsbeeinflussende Substanzen möglichst auszuschalten. Zu 0.1 ml der vorverdünnten Patientenprobe gibt man 0.1 ml Faktor XI Mangelplasma und inkubiert 4 Minuten bei 37 Grad Celsius. Anschließend wird dem Gemisch 0.1ml 0.05 molare Calciumchloridlösung zugegeben und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Die gemessene Gerinnungszeit wird mittels einer Human – Plasma - Bezugskurve in prozentuale Gerinnungsaktivität umgerechnet. Bezogen auf einen Industriestandart liegt der Referenzbereich bei 80-120%.

IV.13 Faktor XII (Hagemann-Faktor)

Bei der Bestimmung der Faktor-XII Aktivität wird die Fähigkeit des Patientenplasmas getestet, die partielle Thromboplastinzeit eines entsprechenden Faktor XII Mangelplasmas zu verkürzen. Verwendet wurde bei der Bestimmung der Koagulometer KC10 der Amelung GmbH sowie Reagenzien der Immuno-Diagnostika GmbH. Citratplasma des Patienten wird 1:10 mit DBA-Puffer vorverdünnt, um gerinnungsbeeinflussende Substanzen möglichst auszuschalten. Zu 0.1 ml der vorverdünnten Patientenprobe werden 0.1 ml Faktor XII Mangelplasma gemischt und 4 Minuten bei 37 Grad Celsius inkubiert. Anschließend wird dem Gemisch 0.1ml 0.05 molare Calciumchloridlösung zugegeben und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Die gemessene Gerinnungszeit wird mittels einer Human-Plasma-Bezugskurve in prozentuale Gerinnungsaktivität umgerechnet. Der Industriereferenzbereich liegt bei 80-120%.

IV.14 ADP- induzierte spontane Thrombozytenaggregation

Die induzierte Thrombozytenaggregation wird im Eppendorf Universal-Aggregatometer nach BREDDIN [Breddin et al., 1975) gemessen. 500 μ l plättchenreiches Plasma werden in die Meßküvetten pipettiert und anschließend zur Induktion der Thrombozytenaggregation 50 mg ADP zugesetzt. Die Extinktionänderung wird mittels Photometer gemessen und aufgezeichnet, als Meßparameter ist der Anstiegswinkel α_2 angegeben.

V. Statistik

V.1 Beschreibende Statistik

Die Daten wurden unabhängig voneinander zweimal in einen Computer (Power Mcintosh) eingegeben und hinsichtlich der falsch eingegebenen Daten verglichen. Die Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten ist damit gegeben.

Im Folgenden werden die gemessenen Daten bildlich dargestellt. Fehlende Daten werden durch einen Punkt (.) beschrieben. Diese werden durch den zuletzt gemessenen Wert der beschreibenden Statistikanalyse ersetzt.

Im Falle eines Verlustes von Grundlinienwerten ist ein Ersetzen nicht möglich. In diesem Falle sind die folgenden Daten der Messreihe nicht in die beschreibende Analyse eingeschlossen. Dies kann sowohl die Größe des Probenumfangs als auch Verlustdaten betreffen.

Alle Proben wurden auf Gaußsche Normalverteilung durch Kolmogoroff-Smirnow-Test geprüft. Da die Gaußsche Normalverteilung eine Abweisung von Daten nicht zulässt, werden diese mit Mittel- und Standardabweichung angegeben.

V.2 Statistische Analyse

Die Statistikanalyse wurde entsprechend der klinischen Arzneimittel-Prüfungsrichtlinien der Europäischen Gemeinschaft (EG-GCP-Note for Guidance, Edtio Cantor Verlag, Aulendorf, 1991) durchgeführt.

Da es sich in der vorliegenden Studie um eine explorative Studie handelt, gibt es keine bestätigende Variable.

Zwei Fragen werden auf jede explorative Variable geprüft:

- Einfluss der Plasmaersatzlösungen auf die Blutrheologie und Koagulation
- Der Unterschiedliche Effekt auf die Rheologie und Koagulation verschiedener Plasmaersatzlösungen untereinander und in Abhängigkeit vom Dilutionsgrad der Lösung

Beide Analysen wurden mit der Varianzanalyse für Wiederholte Messungen durchgeführt (ANOVA für wiederholte Messungen).

Mit p- Werten geringer als 0.05 wird ein Messunterschied angenommen.

Die p-Werte wurden rein beschreibend angegeben, eine a- Anpassung wurde daher nicht durchgeführt.

VI. Ergebnisse

VI.1 Hämatokrit

Tabelle 3 zeigt die Einzeldaten der Hämatokritwerte in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungsstufen.

Tabelle 3: Hämatokrit [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES 130/0.5		HES 200/0.5		HES 200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
44.7	44.9	44.5	44.6	44.6	44.0	44.0	44.1	44.4	46.4	45.6	45.3	45.7
41.6	41.2	42.1	42.1	41.5	42.0	41.4	43.3	42.3	41.2	41.4	42.2	42.9
43.3	44.6	41.9	43.9	45.0	43.6	43.3	42.4	43.9	44.6	44.3	44.3	45.2
38.9	38.9	40.7	38.9	40.8	40.3	42.0	39.6	41.0	40.1	42.0	41.0	40.8
44.8	43.8	44.1	43.6	44.6	43.8	44.4	43.6	44.5	43.9	44.9	43.1	43.7
34.9	35.4	34.2	36.2	34.3	35.0	36.0	35.6	36.1	35.4	35.0	34.3	34.2
36.4	35.9	36.4	36.6	36.2	36.7	36.2	36.1	36.4	35.4	37.6	36.6	35.2

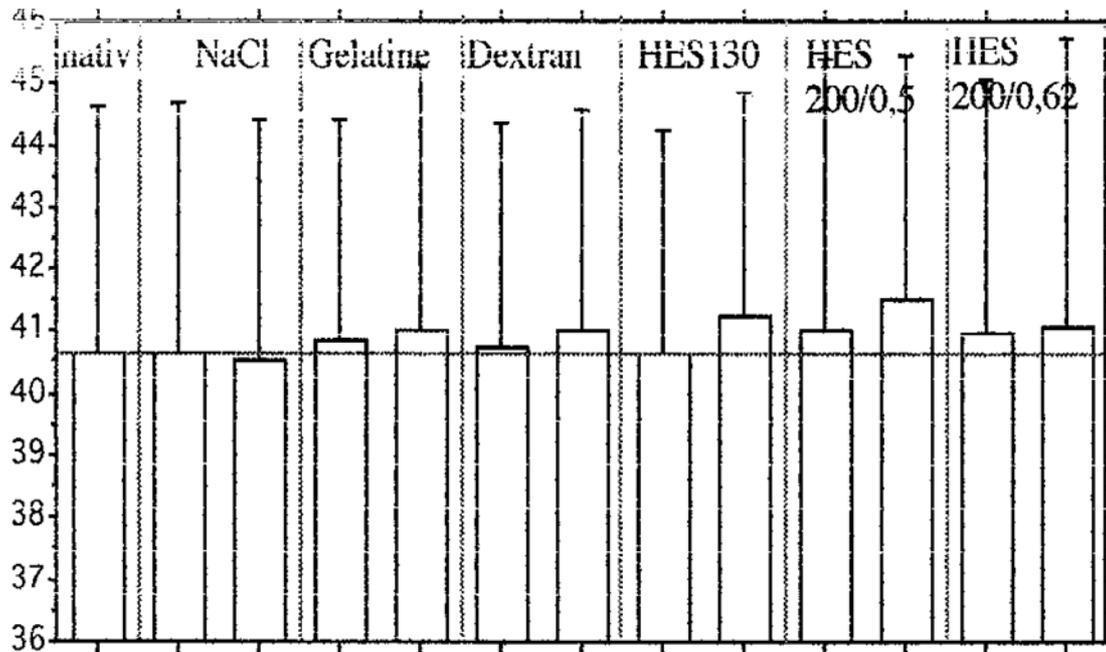
Die Hämatokritwerte von einem Patient konnten wegen technischen Defekten des Gerätes nicht bestimmt werden.

Abbildung 1 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessen Hämatokritwert, als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 1: Hämatokrit in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen
(20% bzw. 50% Plasmaersatz)

(Mittelwert \pm Standardabweichung)

Hkt [%]



VI.1.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu keiner signifikanten Änderung des Hämatokritwertes ($p=0,9585$)

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung des Hämatokritwertes ($p=0,6909$)

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung des Hämatokritwertes ($p= 0,6016$).

HES 130/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung des Hämatokritwertes ($p=0.2182$)

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung des Hämatokritwertes ($p=0.1569$)

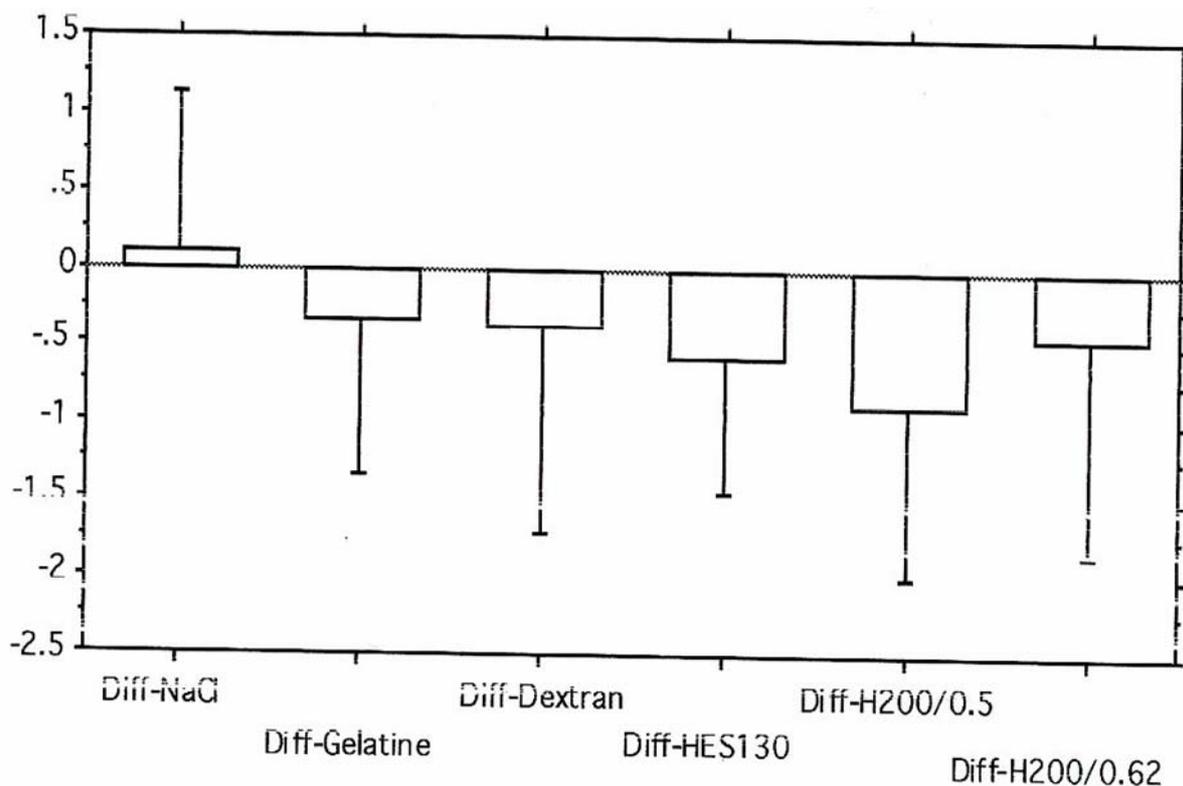
HES 200/0.60-0.65:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.62-0.65 kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung des Hämatokritwertes ($p=0.595$)

VI.1.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen

Die Beeinflussung des Hämatokritwertes ist nicht sehr unterschiedlich für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50% Ersatz zeigt Abbildung 2.

Abbildung 2: Differenzen des Hämatokritwertes (Ausgangswert minus 50%-Ersetzen des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen)



Die Abnahmen der Hämatokritwerte unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen nicht ($p=0.3198$)

VI.2 Erythrozytenaggregation

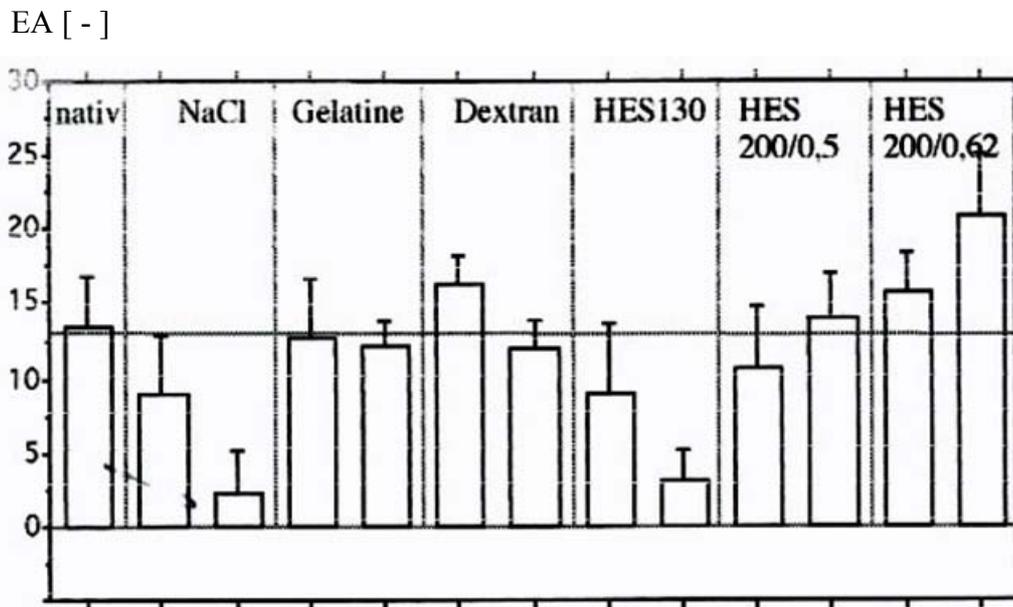
Tabelle 4 zeigt die Einzeldaten der Erythrozytenaggregation in [-] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 4: Erythrozytenaggregation [-]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
17.3	9.7	4.6	14.3	11.8	16.9	12.9	12.7	4.3	15.5	13.9	17.4	17.1
10.8	6.1	0.2	9.7	10.3	13.1	8.8	5.6	2.2	9.1	16.4	14.4	20.2
8.4	7.0	0	8.3	10.7	13.3	9.7	3.8	1.0	4.5	7.8	9.4	17.4
11.7	6.0	0.2	15.5	15.4	18.0	12.8	7.0	1.2	9.8	14.2	16.1	25.9
14.3	11.4	1.5	13.7	13.0	17.0	13.9	11.3	6.2	12.4	14.4	16.0	19.6
12.7	4.6	0	7.3	13.6	17.6	11.9	2.6	0.7	6.3	18.0	18.2	28.4
16.8	17.4	7.8	17.7	11.8	16.8	13.9	15.7	5.1	15.1	14.1	16.9	20.6
17.0	9.3	4.2	15.6	11.5	16.7	12.8	12.4	4.0	12.5	13.6	17.0	16.8

Abbildung 3 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessenen Erythrozytenaggregationswerte, als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 3: Erythrozytenaggregation [-] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50%- Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standartabweichung)



VI.2.1: Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Erythrozytenaggregation ($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, nimmt die mittlere Erythrozytenaggregation signifikant um 4,7 [-] ab ($p<0.005$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 11.3 [-] ($p<0.005$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.005$); die zusätzliche Abnahme der Erythrozytenaggregation beträgt 6.6 [-].

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu keiner Beeinflussung der Erythrozytenaggregation ($p=0.5345$)

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextran kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Erythrozytenaggregation ($p=0.0002$).

Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, nimmt die mittlere Erythrozytenaggregation signifikant um 2.5 [-] zu ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, ändert sich die Erythrozytenaggregation nicht (n.s).Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$);die Differenz der Erythrozytenaggregation beträgt 4.1 [-].

HES 130/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Beeinflussung der Erythrozytenaggregation ($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES130/0.5 ersetzt, nimmt die mittlere Erythrozytenaggregation signifikant um 4.74 [-] ab ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 10.5 [-] ($p<0.05$).Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$);die zusätzliche Abnahme der Erythrozytenaggregation beträgt 5.8 [-].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Beeinflussung der Erythrozytenaggregation ($p=0.0294$).

Werden 20% des Plasmas durch HES200/0.5 ersetzt, nimmt die mittlere Erythrozytenaggregation signifikant um 2.99 [-] ab ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES200/0.5 ersetzt, ändert sich die Erythrozytenaggregation nicht ($p>0.05$).Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$);die Differenz der Erythrozytenaggregation beträgt 3.39 [-].

HES 200/0.60-0.65:

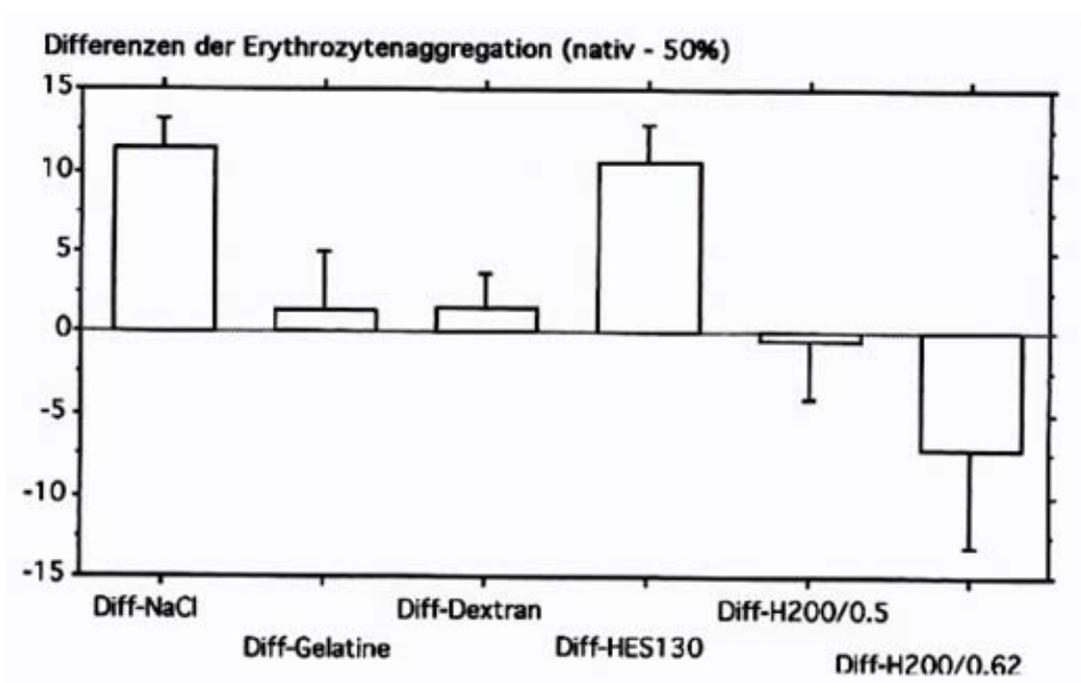
Durch den Austausch von Plasma durch HES200/0.62-0.65 führt zu einem signifikanten Anstieg der Erythrozytenaggregation ($p=0.0013$).

Werden 20% des Plasmas durch HES200/0.60-0.65 ersetzt, ändert sich die mittlere Erythrozytenaggregation nicht ($p>0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 7.1 [-] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Zunahme der Erythrozytenaggregation beträgt 5.1 [-].

VI.2.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen

Die Beeinflussung der Erythrozytenaggregation ist sehr unterschiedlich für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%- Ersatz zeigt Abbildung 4.

Abbildung 4: Differenzen der Erythrozytenaggregation (Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen)
(Mittelwert±Standartabweichung)



Die Abnahmen der Erythrozytenaggregation unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen erheblich ($p=0.0001$)

Die Elektrolytlösung führt – mit Ausnahme der HES130/0.5 – zu einer stärkeren Abnahme der Erythrozytenaggregation als die anderen Plasmaersatzlösungen (je $p<0.05$).

Die Gelatinelösung induziert eine Erythrozytenaggregation in gleichem Maße, wie die Verdünnung eine Abnahme bewirkt. Dadurch bleibt die Erythrozytenaggregation trotz der Verdünnung des Plasmas konstant. Dies gilt in vergleichbarer Form auch für Dextran und HES200/0.5.

Während HES 130/0.5 zu einer Abnahme der Erythrozytenaggregation führt – im gleichen Maße wie die Zugabe von Elektrolytlösung – bewirkt HES200/0.60-0.65 eine deutliche Steigerung der Erythrozytenaggregation.

VI.3 Plasmaviskosität: PV [mPas]

Die Tabelle 5 zeigt die Einzeldaten der Plasmaviskositätswerte in [mPas] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

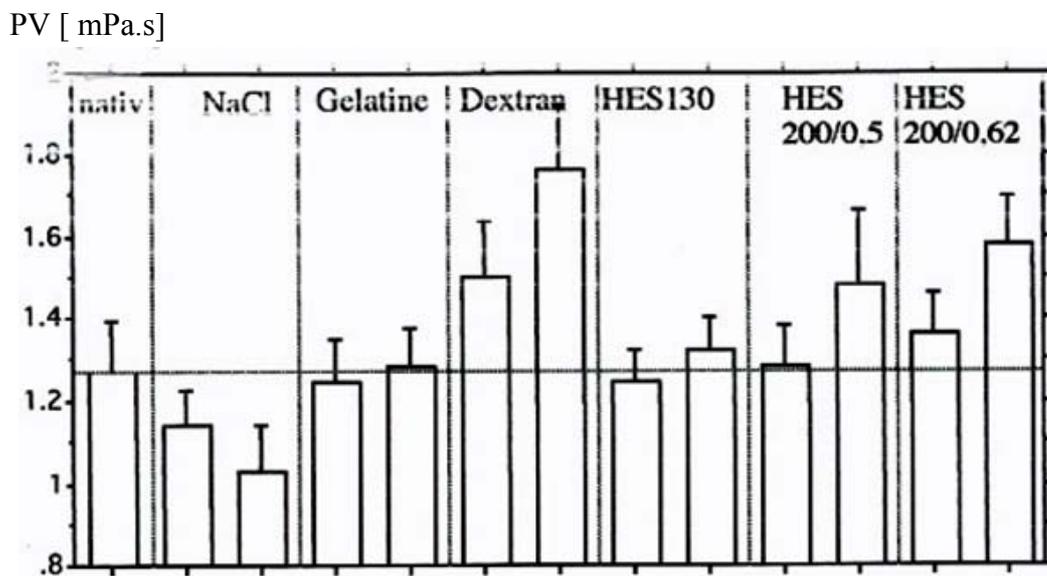
Tabelle 5: Plasmaviskosität [mPas]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
1.43	1.22	1.20	1.42	1.44	1.64	1.60	1.38	1.45	1.40	1.55	1.51	1.75
1.26	1.14	0.93	1.24	1.26	1.70	1.90	1.23	1.29	1.39	1.86	1.34	1.56
1.16	1.05	0.89	1.15	1.16	1.42	1.87	1.22	1.26	1.20	1.57	1.30	1.52
1.22	1.09	1.06	1.20	1.29	1.45	1.95	1.17	1.31	1.27	1.40	1.34	1.52
1.15	1.04	0.98	1.17	1.25	1.38	1.76	1.17	1.28	1.20	1.34	1.39	1.55
1.15	1.09	0.99	1.17	1.22	1.32	1.56	1.18	1.23	1.14	1.28	1.20	1.40
1.39	1.27	1.04	1.24	1.27	1.49	1.91	1.26	1.31	1.31	1.36	1.62	1.62
1.41	1.22	1.17	1.40	1.41	1.62	1.57	1.35	1.44	1.38	1.52	1.74	1.74

Abbildung 5 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessenen Plasmaviskositätswerte, als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 5: Plasmaviskositätswerte [mPas] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50%- Plasmaersatz)

(Mittelwert±Standardabweichung)



VI 3.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Plasmaviskosität ($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, nimmt die mittlere Plasmaviskosität signifikant um 0.13 [mPas] ab ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 0.238 [mPas] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Plasmaviskosität beträgt 0.108 [mPas] .

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu keiner Beeinflussung der Plasmaviskosität ($p=0.1485$)

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextran kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Plasmaviskosität ($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, nimmt die mittlere Plasmaviskosität signifikant um 0.232 [mPas] zu ($p>0.05$), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 0.494 [mPas] ($p<0.05$)Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$);die zusätzliche Zunahme der Plasmaviskosität beträgt 0.262 [mPas].

HES 130/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Beeinflussung der Plasmaviskosität ($p=0.006$).

Werden 20% des Plasmas durch HES130/0.5 ersetzt, wird die mittlere Plasmaviskosität nicht beeinflusst ($p>0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 0.052 [mPas] ($p<0.05$)Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$);die zusätzliche Abnahme der Plasmaviskosität beträgt 0.077 [mPas].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Beeinflussung der Plasmaviskosität ($p=0.0015$).

Werden 20% des Plasmas durch HES200/0.5 ersetzt, ändert sich die mittlere Plasmaviskosität nicht (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 0.215 [mPas] ($p<0.05$).Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$);die zusätzliche Abnahme der Plasmaviskosität beträgt 0.198 [mPas].

HES 200/0.60-0.65:

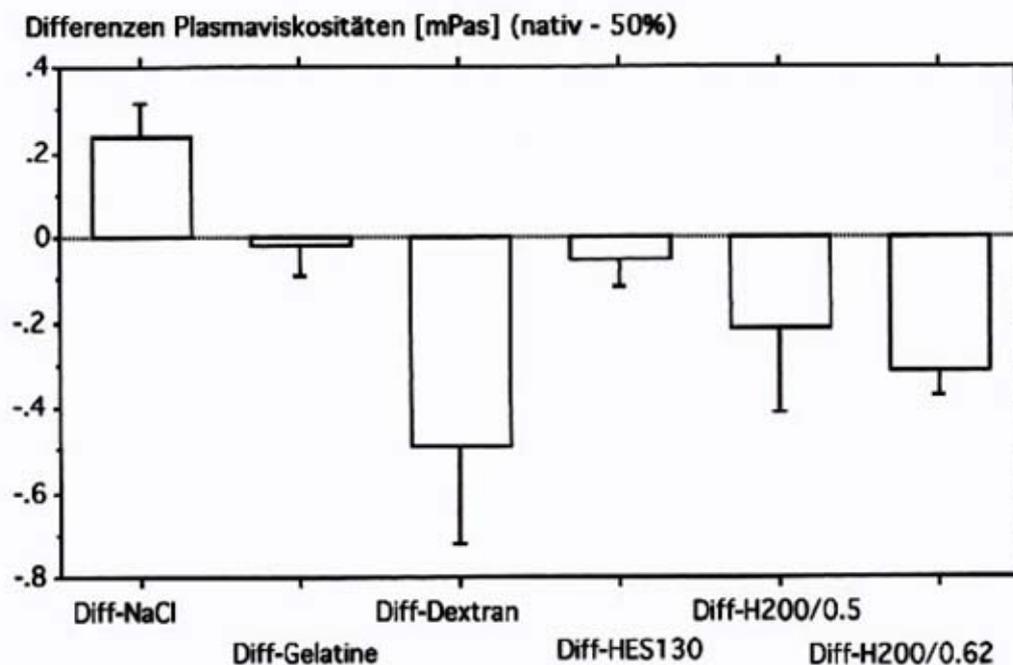
Der Austausch von Plasma durch HES200/0.60-0.65 beeinflusst die Plasmaviskosität signifikant ($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES200/0.60-0.62 ersetzt, nimmt die mittlere Plasmaviskosität signifikant um 0.095 [mPas] zu ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 0.313 [mPas] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Zunahme der Plasmaviskosität beträgt 0.218 [mPas].

VI 3.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen

Die Beeinflussung der Plasmaviskosität ist sehr unterschiedlich für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50% Ersatz zeigt Abbildung 6.

Abbildung 6: Differenzen der Plasmaviskosität (Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen)
(Mittelwert \pm Standardabweichung)



Die Abnahmen der Plasmaviskosität unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen erheblich ($p=0.0001$).
 Das NaCl- Plasmagemisch hat eine niedrigere Viskosität als alle anderen Gemische.
 Das Gelatine-Plasma-Gemisch hat eine signifikant niedrigere Viskosität als das Dextran- und als die HES-Plasmagemische.
 Das Dextran-Plasmagemisch hat eine signifikant höhere Viskosität als die drei HES-Gemische.

VI.4 Spontane Thrombozytenaggregation TA [Grad]

Tabelle 6 zeigt die Einzeldaten der spontanen Thrombozytenaggregation in [Grad] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

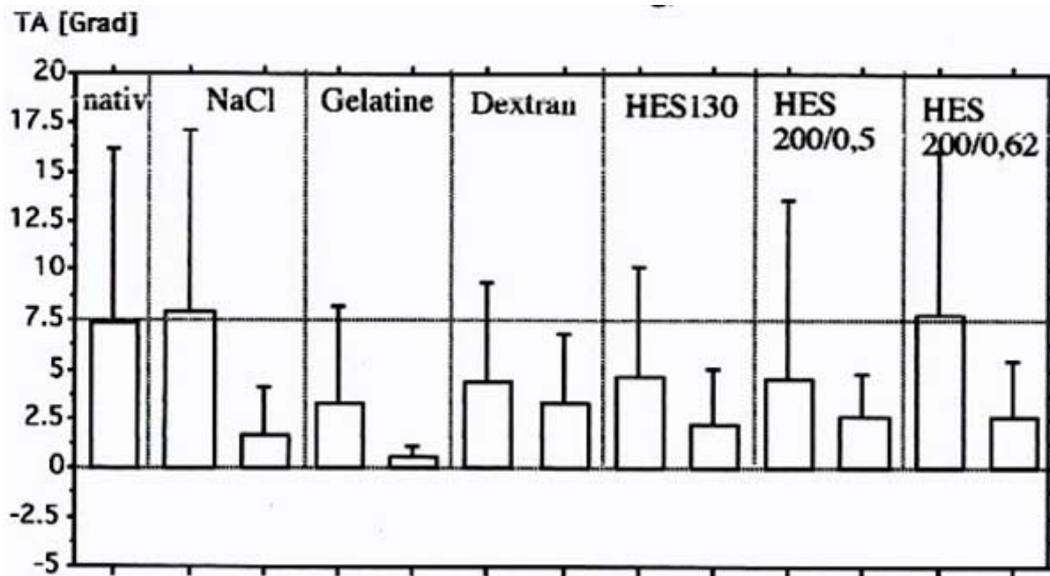
Tabelle 6: Spontane Thrombozytenaggregation [Grad]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
25	15	1	4	1	6	6	9	7	0	2	20	3
7	4	1	0	1	2	3	4	1	1	2	2	4
12	25	7	14	0	15	10	15	6	25	7	10	3
0	1	0	1	1	1	1	1	1	2	4	2	1
3	1	2	1	1	3	1	0	0	0	1	18	8
2	1	0	1	0	2	0	1	1	1	1	1	0
3	9	1	2	0	2	2	3	0	3	2	2	0

(Wegen eines technischen Defektes konnten die Werte bei Patient 1 nicht bestimmt werden)

Abbildung 6 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene spontane Thrombozytenaggregation in [Grad], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 6: Spontane Thrombozytenaggregation [Grad] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50%- Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standartabweichung)



VI 4.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer tendenziellen Abnahme der spontanen Thrombozytenaggregation ($p=0.0947$).

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer tendenziellen Abnahme der spontanen Thrombozytenaggregation ($p=0.0849$).

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu keiner Beeinflussung der spontanen Thrombozytenaggregation ($p=0.2021$).

HES 130/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer tendenziellen Abnahme der spontanen Thrombozytenaggregation ($p=0.0784$).

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu keiner Beeinflussung der spontanen Thrombozytenaggregation ($p=0.4245$).

HES 200/0.60-0.65:

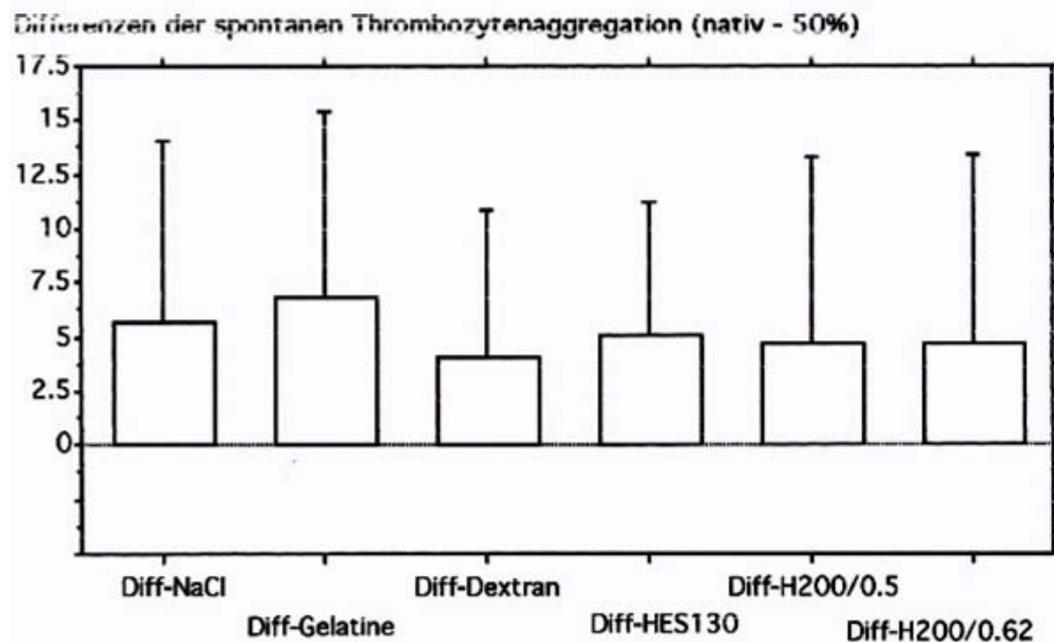
Der Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 führt zu keiner Beeinflussung der spontanen Thrombozytenaggregation ($p=0.1722$).

VI.4.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen

Die Beeinflussung der spontanen Thrombozytenaggregation ist nicht sehr unterschiedlich für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50% Ersatz zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Differenzen der spontanen Thrombozytenaggregation
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die
verschiedenen Plasmaersatzlösungen)

(Mittelwert \pm Standartabweichung)



Die Abnahmen der spontanen Thrombozytenaggregation unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas nicht ($p=0.2198$).

VI.5 Partielle Thromboplastinzeit: PTT [s]

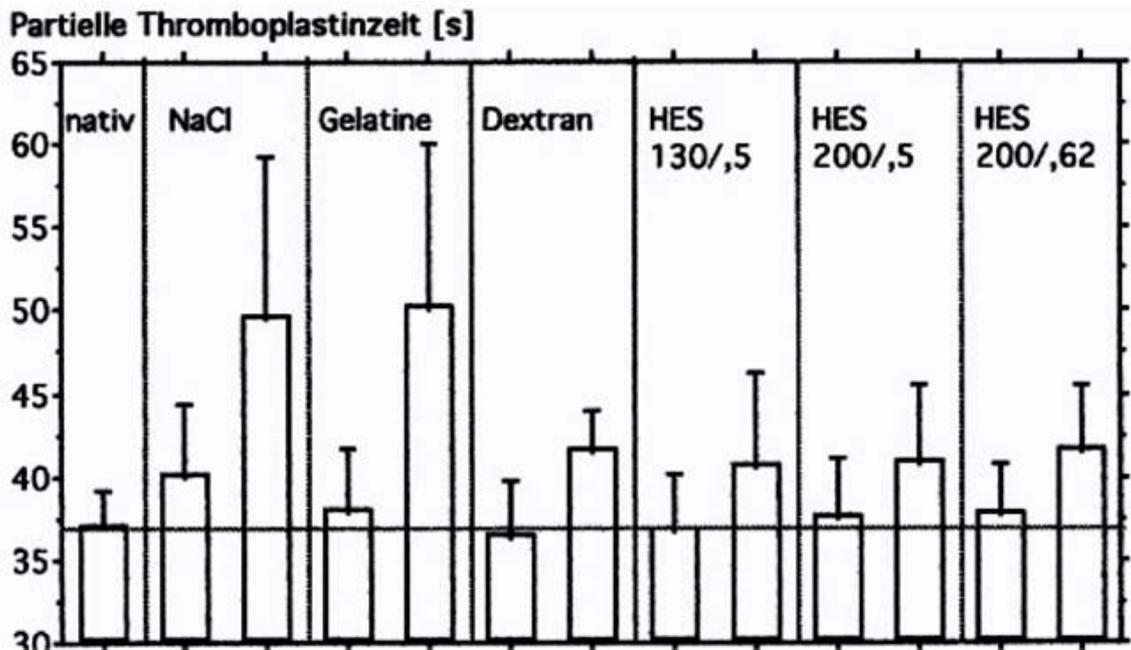
Tabelle zeigt die Einzeldaten der partiellen Thromboplastinzeit in [s] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 7: Partielle Thromboplastinzeit in [s]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
39.2	44.9	49.6	42.3	50.7	40.2	41.6	41.1	45.0	41.7	42.1	41.3	43.5
35.9	38.0	49.5	38.7	64.6	40.7	45.9	37.1	40.9	37.4	47.7	36.7	46.7
40.9	42.2	54.5	40.8	51.1	40.1	43.7	42.0	50.6	39.4	46.9	39.7	46.4
34.1	45.3	66.1	34.3	60.6	32.9	39.3	34.0	34.2	41.6	37.8	40.8	40.7
36.4	40.7	52.4	37.6	50.6	34.3	42.1	36.4	39.7	34.3	36.9	36.0	37.9
36.4	39.4	50.1	41.8	49.6	35.2	39.8	36.6	43.6	38.8	42.2	38.8	43.2
35.9	37.5	42.2	36.9	40.2	35.9	40.4	35.6	36.9	35.6	37.7	35.8	36.6
37.5	32.7	33.2	32.0	34.3	33.3	40.8	32.4	34.5	32.3	36.2	32.9	38.1

Abbildung 7 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene PTT Wert in [sec], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 7: Partielle Thromboplastinzeit in [s] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50%- Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standartabweichung)



In allen Fällen kommt es zu einer signifikanten Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit (Varianzanalyse für Messwiederholungen).

VI.5.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit ($p < 0.0007$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 3.1 sec (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 12.6 sec ($p < 0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p < 0.05$); die zusätzliche Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit beträgt 9.6 sec .

Gelatinelösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit ($p=0.0008$).

Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit 1.01 sec (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 13.2 sec ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit beträgt 12.2 sec.

Dextranlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit ($p<0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 0.5 sec (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 4.7 sec ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit beträgt 5.1 sec.

HES 130/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit ($p<0.0063$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 0.14 sec (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 3.6 sec ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit beträgt 3.46 sec.

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit ($p<0.0348$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 0.6 sec (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 3.9

sec ($p < 0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p < 0.05$); die zusätzliche Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit beträgt 3.3 sec.

HES 200/0.6-0.65:

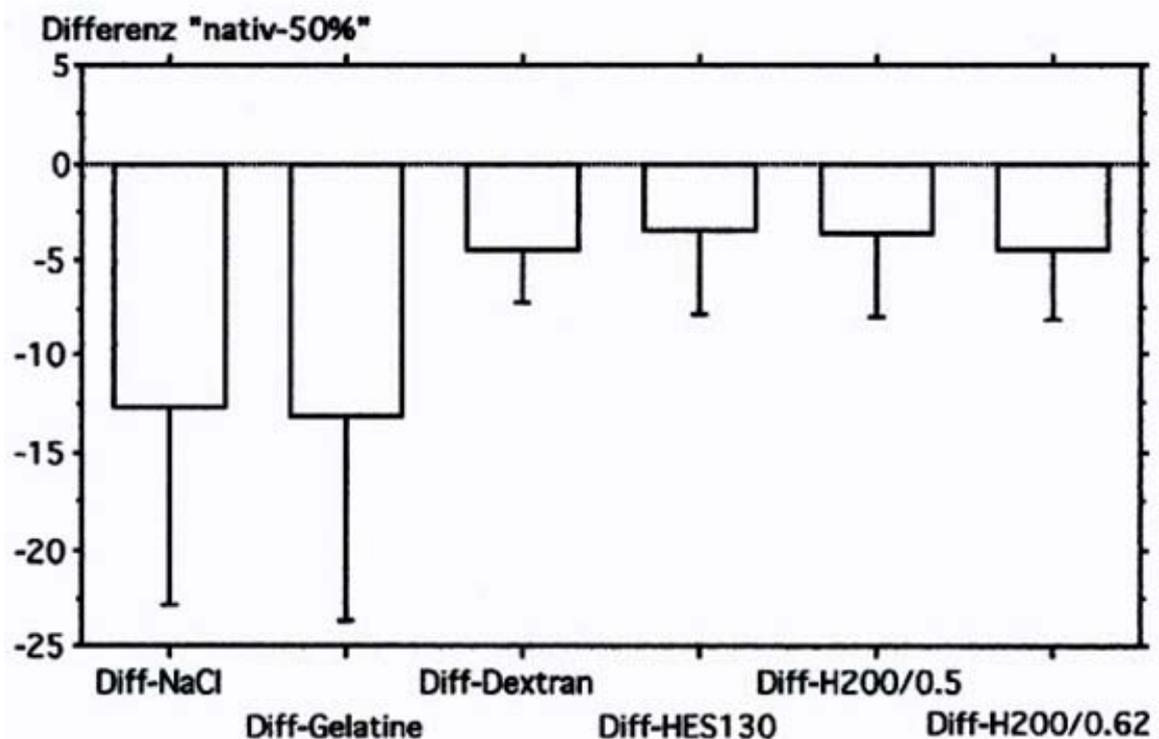
Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.62 kommt es zu einer signifikanten Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit ($p = 0.0031$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.62 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 0.71 sec (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.62 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 4.6 sec ($p < 0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p < 0.05$); die zusätzliche Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit beträgt 3.9 sec.

VI.5.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen

Abbildung 8: Differenzen der partiellen Thromboplastinzeit in [sec]
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen)

(Mittelwert \pm Standardabweichung)



Die Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit durch die Elektrolytlösung und die Gelatinelösung ist signifikant größer als die durch alle anderen Plasmaersatzlösungen (je $p < 0.05$); beide unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die partielle Thromboplastinzeit nicht voneinander.

Dextran und die drei HES- Lösungen unterscheiden sich nicht voneinander.

VI.6 Quickwert [%]:

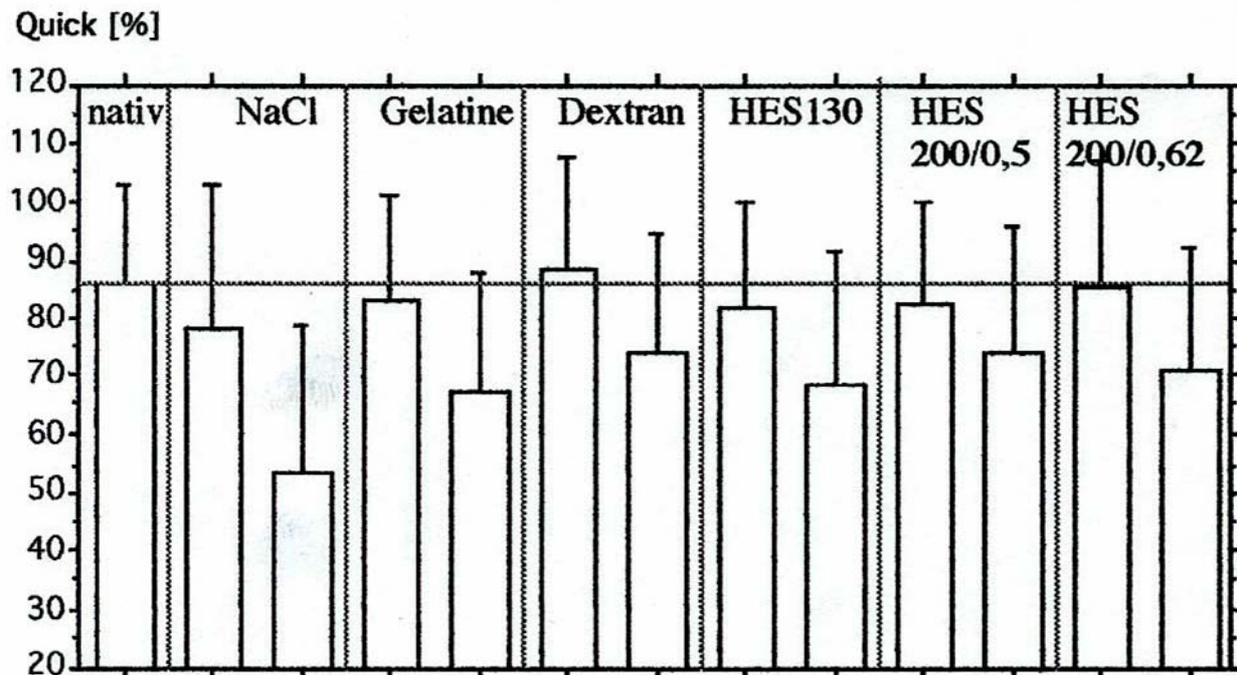
Tabelle 8 zeigt die Einzeldaten der Quickwertmessungen in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 8: Quickwerte in [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
91.3	71.0	58.1	88.0	74.3	96.6	91.3	83.4	72.1	84.9	80.6	91.3	79.2
71.0	52.3	30.0	66.1	45.8	61.8	52.9	64.3	48.1	61.0	52.9	62.6	54.7
68.9	67.0	39.7	75.5	53.5	67.0	62.6	64.3	45.4	72.1	53.5	71.0	45.8
93.1	77.9	37.5	81.9	62.6	105	72.1	89.6	75.5	95.0	71.0	95.0	64.3
71.0	60.2	39.7	68.0	55.4	77.9	57.4	68.0	56.7	74.3	67.0	75.5	61.8
79.2	66.1	39.4	66.1	54.1	77.9	56.0	73.2	50.7	63.4	57.2	61.8	59.5
100	122	80.6	100	105	105	99.0	100	110	100	116	122	113
116	110	103	116	88.0	116	101	113	89.6	108	93.1	105	86.4

Abbildung 9 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene Quickwerte in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 9: Quickwerte in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50%- Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standartabweichung)



V.6.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Alle Plasmaersatzlösungen führen zu einer signifikanten Abnahme der Quickwerte (Varianzanalyse für Messwiederholungen)

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Beeinflussung der Quickwerte (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 8% (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 32.8 % ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Quickwerte beträgt 24.8 %

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Quickwerte (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 3.6% (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 18.9 % ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Quickwerte beträgt 15.4 %.

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Quickwerte (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0007$).

Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 2.1% (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 12.3 % ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Quickwerte beträgt 14.4%.

HES 130/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Quickwerte (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0003$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 4.3% (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 17.8 % ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Quickwerte beträgt 13.5 %.

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Quickwerte (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0202$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 3.9% (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme

12.4 % ($p < 0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p < 0.05$); die zusätzliche Abnahme der Quickwerte beträgt 8.4 %.

HES 200/0.60-0.65:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Quickwerte (ANOVA für Messwiederholungen $p = 0.0031$).

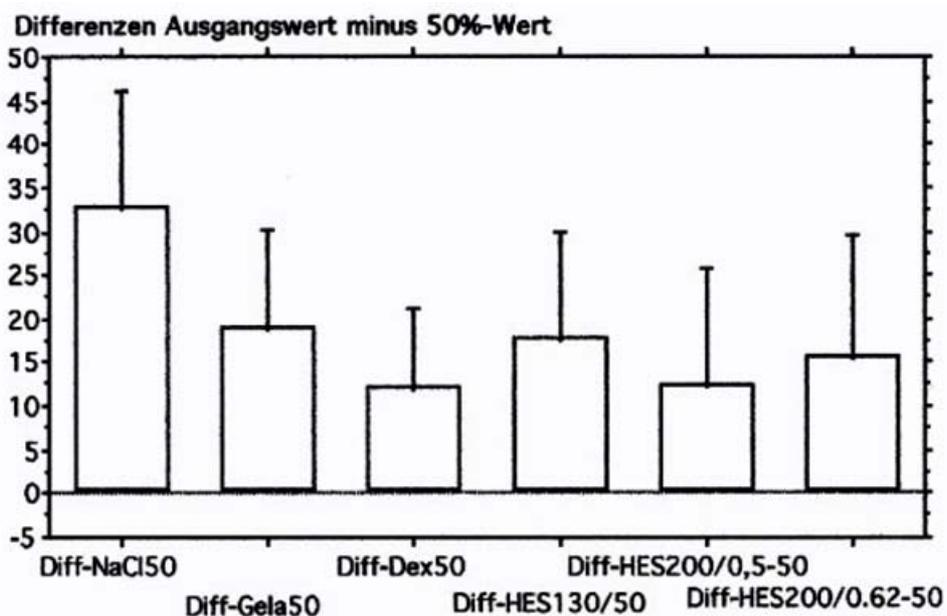
Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 0.79% (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 15.7% ($p < 0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p < 0.05$); die zusätzliche Abnahme der Quickwerte beträgt 14.9 %.

VI.6.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung über die Quickwerte ist sehr unterschiedlich für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen ($p = 0.0001$); dabei erfolgt die größte Quickwertabnahme durch die Elektrolytlösung.

Die Differenzen zwischen Nativwert und 50% Ersatz zeigt Abbildung 10.

Abbildung 10: Quickwertdifferenzen durch 50% Ersetzen des Plasmas durch verschiedene Plasmaersatzlösungen.



Die Quickwertabnahme durch die Elektrolytlösung ist signifikant größer als die durch alle anderen Plasmaersatzlösungen (je $p < 0.05$).

Gelatinelösung unterscheidet sich in der Wirkung auf den Quickwert nicht von Dextran bzw. den drei HES- Varianten.

Dextranlösung unterscheidet sich in der Wirkung auf den Quickwert nicht von den drei HES- Varianten. Und letztlich unterscheiden sich auch die drei HES- Varianten in ihrer Wirkung auf den Quickwert nicht voneinander.

VI.7 Fibrinogenkonzentration in [mg/dl] (derived Fibrinogen)

Tabelle 9 zeigt die Einzeldaten der Fibrinogenkonzentration in [mg/dl] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

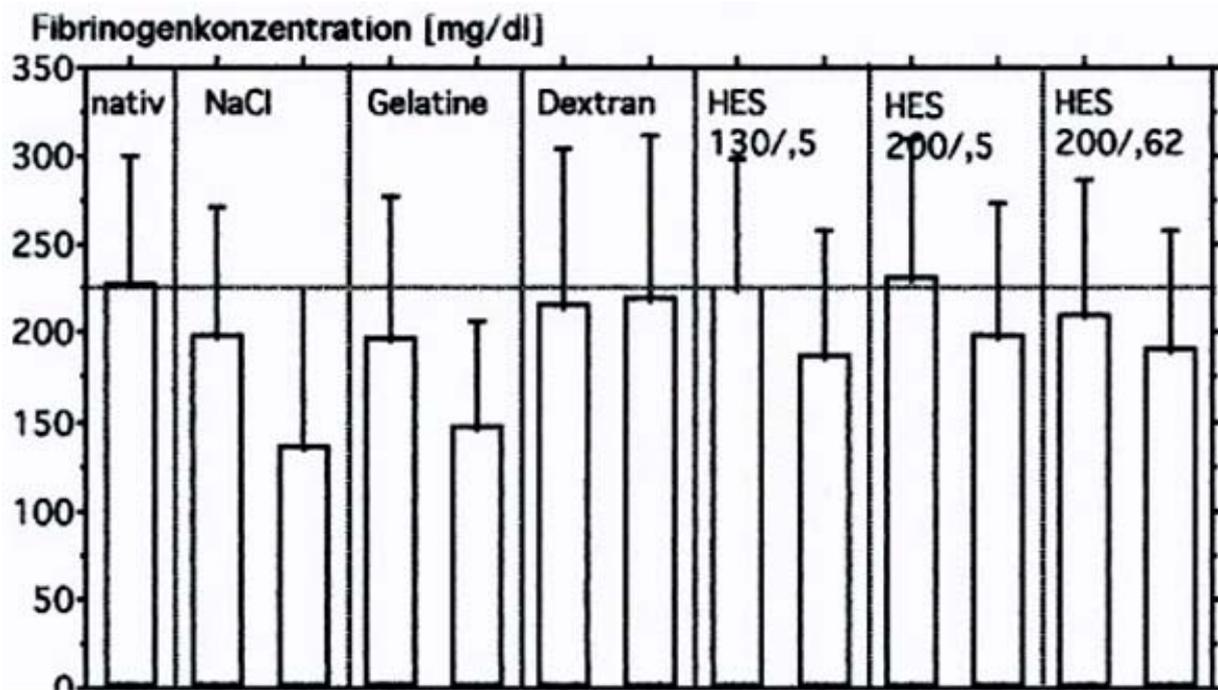
Tabelle 9 Fibrinogenkonzentration in [mg/dl]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
245	206	152	196	155	268	218	244	198	242	194	215	178
191	162	94.2	167	119	192	183	193	146	192	148	161	168
151	145	91.1	137	94.7	168	145	153	116	156	127	163	110
166	144	75.7	127	102	185	162	177	139	183	131	158	129
226	176	76.4	184	134	263	200	203	189	229	225	223	225
173	128	79.1	125	112	163	151	159	135	158	152	126	159
343	306	170	323	196	300	291	344	238	342	272	302	282
322	318	342	320	271	389	414	328	333	356	338	340	284

Abbildung 10 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene Fibrinogenkonzentration in [mg/dl], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 10: Fibrinogenkonzentration in [mg/dl] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz)

(Mittelwert±Standartabweichung)



VI.7.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Fibrinogenkonzentration ($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Fibrinogenkonzentration 29 [mg/dl] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 92.0 [mg/dl] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Fibrinogenkonzentration beträgt 63.1 [mg/dl]

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Fibrinogenkonzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 29.8 [mg/dl] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 79.2 [mg/dl] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Fibrinogenkonzentration beträgt 49.4 [mg/dl].

Dextran:

Der Austausch von Plasma durch Dextran -Lösung beeinflusst die Fibrinogenkonzentration nicht ($p=0.2678$).

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Fibrinogenkonzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0002$). Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 5.1 [mg/dl] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 40.4 [mg/dl] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Fibrinogenkonzentration beträgt 45.5 [mg/dl].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Fibrinogenkonzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0017$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Zunahme 5.1 [mg/dl] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 28.8 [mg/dl] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Fibrinogenkonzentration beträgt 33.9 [mg/dl].

HES 200/0.60-0.65:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Fibrinogenkonzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0069$).

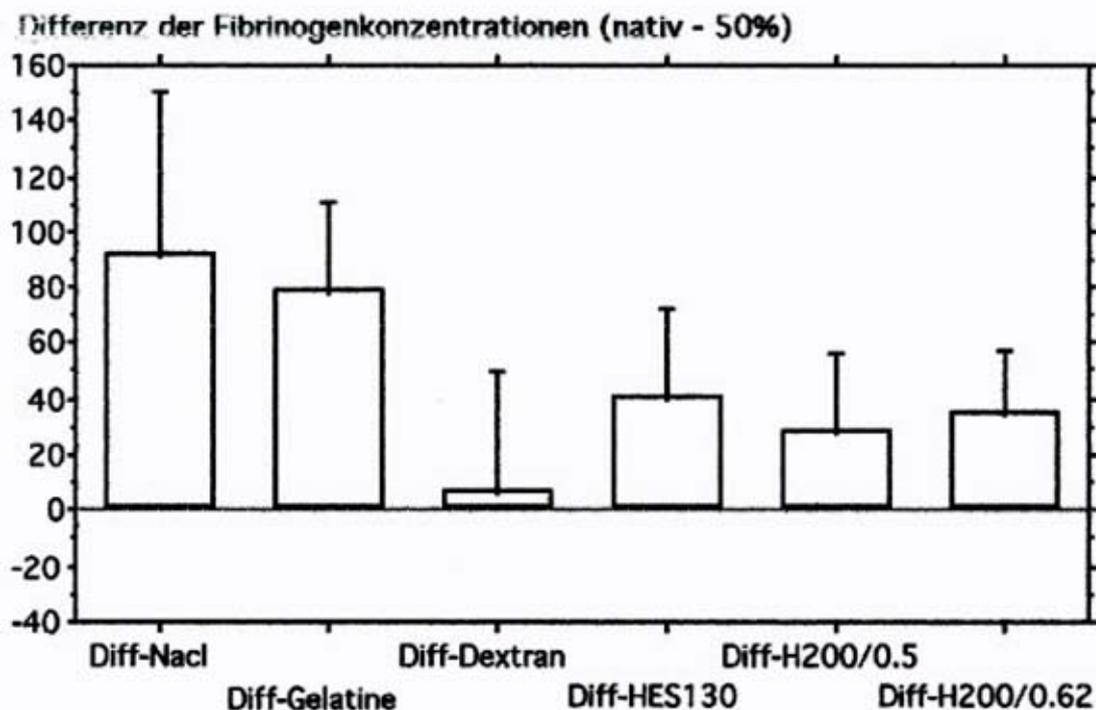
Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 16.1 [mg/dl] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 35.3 [mg/dl] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant ($p>0.05$); die zusätzliche Abnahme der Fibrinogenkonzentration beträgt 19.1 [mg/dl].

VI.7.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der Fibrinogenkonzentration ist sehr unterschiedlich für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 11

Abbildung 11: Differenzen der Fibrinogenkonzentration in [mg/dl]
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen)

(Mittelwert \pm Standartabweichung)



Die Abnahme der Fibrinogenkonzentration sind signifikant unterschiedlich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas ($p=0.0001$).

Die Abnahme der Fibrinogenkonzentration durch die Elektrolytlösung und die Gelatinelösung ist signifikant größer als die durch alle anderen Plasmaersatzlösungen (je $p<0.05$); beide Lösungen unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die Fibrinogenkonzentration voneinander nicht.

Dextran und die drei HES-Lösungen unterscheiden sich nicht voneinander.

VI.8 Faktor VIII Konzentration : FVIII:C [%]

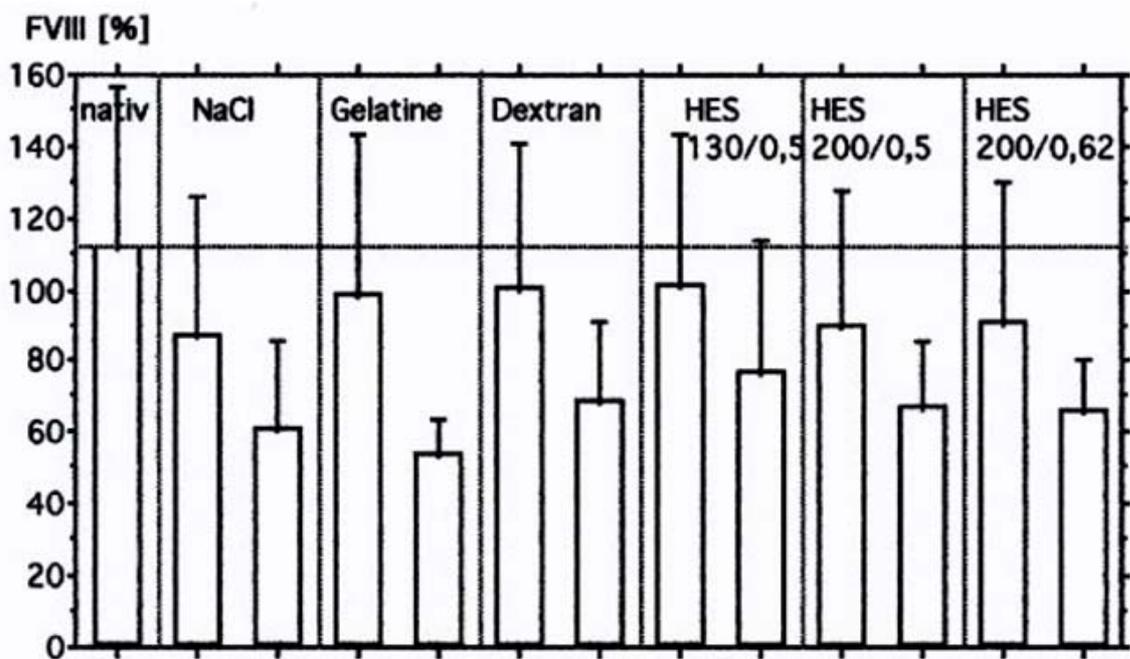
Tabelle 10 zeigt die Einzeldaten der Faktor VIII - Konzentration in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 10: Faktor VIII- Konzentration [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
96.9	82.8	62.2	82.8	62.2	88.7	66.7	82.0	64.1	85.3	69.4	86.1	67.3
188.2	180	117	180	64.1	165	70.7	183	145	181	67.3	185	64.1
91.3	70.0	49.1	77.3	61.0	78.0	61.6	79.6	61.0	80.4	60.4	79.6	60.4
178	62.2	42.6	157	42.6	163	119	150	123	65.4	109	62.8	96.9
92.2	87.0	59.2	84.4	63.5	92.2	70.0	89.6	71.4	89.6	71.4	89.6	70.0
93.1	72.9	52.6	83.6	55.3	78.8	64.1	83.6	59.2	81.2	52.6	82.0	52.2
68.7	61.6	41.4	64.7	45.7	68.7	51.0	66.0	46.2	68.7	50.5	68.7	47.6
86.5	82.0	66.7	57.5	41.0	70.7	48.6	74.3	48.6	72.1	56.4	75.0	60.4

Abbildung 11 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene FVIII-Konzentration in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 11: FVIII-Konzentration in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standartabweichung)



VI.8.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor VIII Konzentration ($p=0.002$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor VIII Konzentration 24.6 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 50.5 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor VIII Konzentration beträgt 25.9 [%].

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor VIII Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0011$). Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 13.5 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 50.5 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor VIII Konzentration beträgt 37.1 [%].

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor VIII Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0007$). Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 11.2% (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 42.9 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor VIII Konzentration beträgt 31.7 [%].

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor VIII Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Annahme der Faktor VIII Konzentration 10.9 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 34.6 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor VIII Konzentration beträgt 23.7 [%].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor VIII Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0178$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 21.4 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 44.7 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant ($p>0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor VIII Konzentration beträgt 23.3 [%].

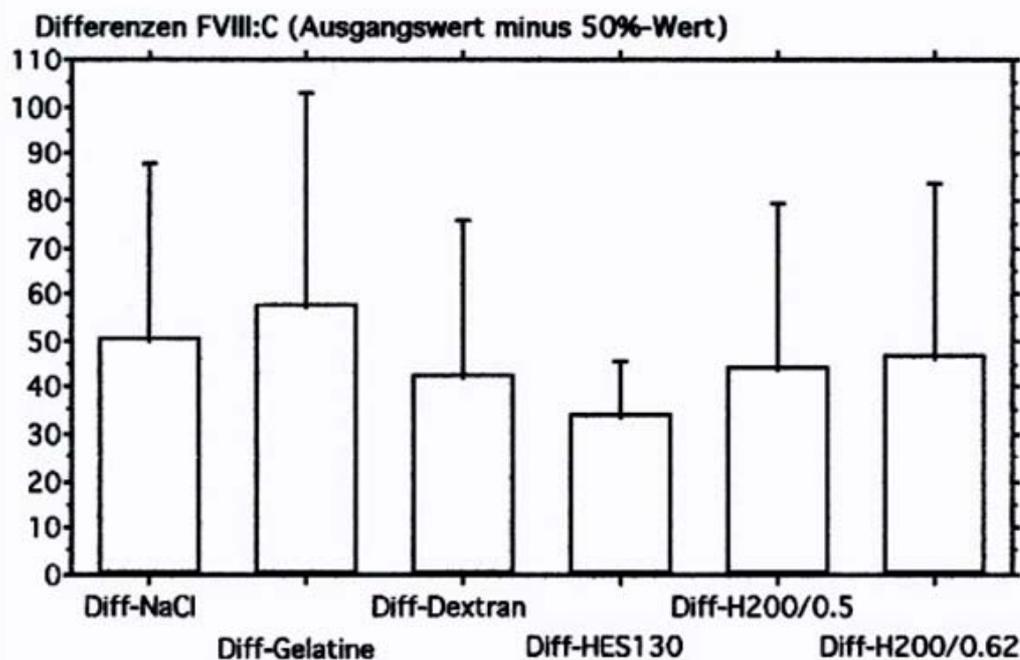
HES 200/0.60-0.65:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor VIII Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0155$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 20.8 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 47 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant ($p>0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor VIII Konzentration beträgt 26.2 [%].

VI.8.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der Faktor VIII Konzentration ist sehr unterschiedlich für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 12

Abbildung 12: Differenzen der Faktor VIII Konzentration in [%]
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen)
(Mittelwert \pm Standartabweichung)



Die Abnahmen der Faktor VIII Konzentration unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas nicht signifikant ($p=0.2295$).

VI.9 Ristocetin –Cofaktor: FVIII:RCOF [%]

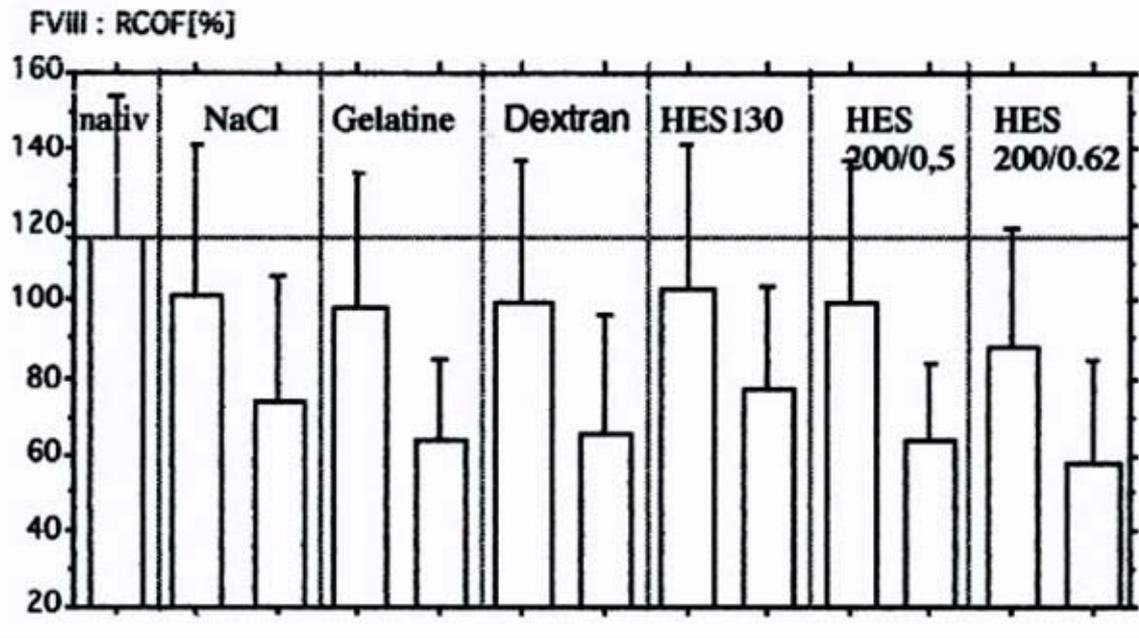
Tabelle 11 zeigt die Einzeldaten des Ristocetin-Cofaktors in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 11: Ristocetin-Cofaktor: FVIII:RCOF [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
112	63	49	77	56	69	42	119	59	98	56	84	48
154	154	133	154	70	154	112	147	112	154	70	91	55
154	119	70	91	63	105	70	112	84	105	77	91	56
154	126	98	133	94	119	89	147	112	126	91	140	119
126	133	91	119	84	133	91	105	91	126	84	112	68
105	112	70	98	70	112	63	98	69	91	49	98	49
66	42	28	49	28	49	21	42	52	42	38	42	28
63	63	49	63	42	56	35	56	42	56	42	49	35

Abbildung 13 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene FVIII:RCOF-Konzentration in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 13: FVIII:RCOF-Konzentration in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standartabweichung)



VI.9.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Rstocetin-Cofaktor- Konzentration ($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme des Rstocetin-Cofaktors 18.75 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 53.4 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration beträgt 28.0 [%].

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 18.75 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 53.4 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration beträgt 34.6 [%].

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration(ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 17.1% ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 51.4 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration beträgt 34.25 [%] .

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration 13.5 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 39.1 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration beträgt 25.6 [%].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 17 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 53.4 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration beträgt 36.4 [%].

HES 200/0.60-0.65:

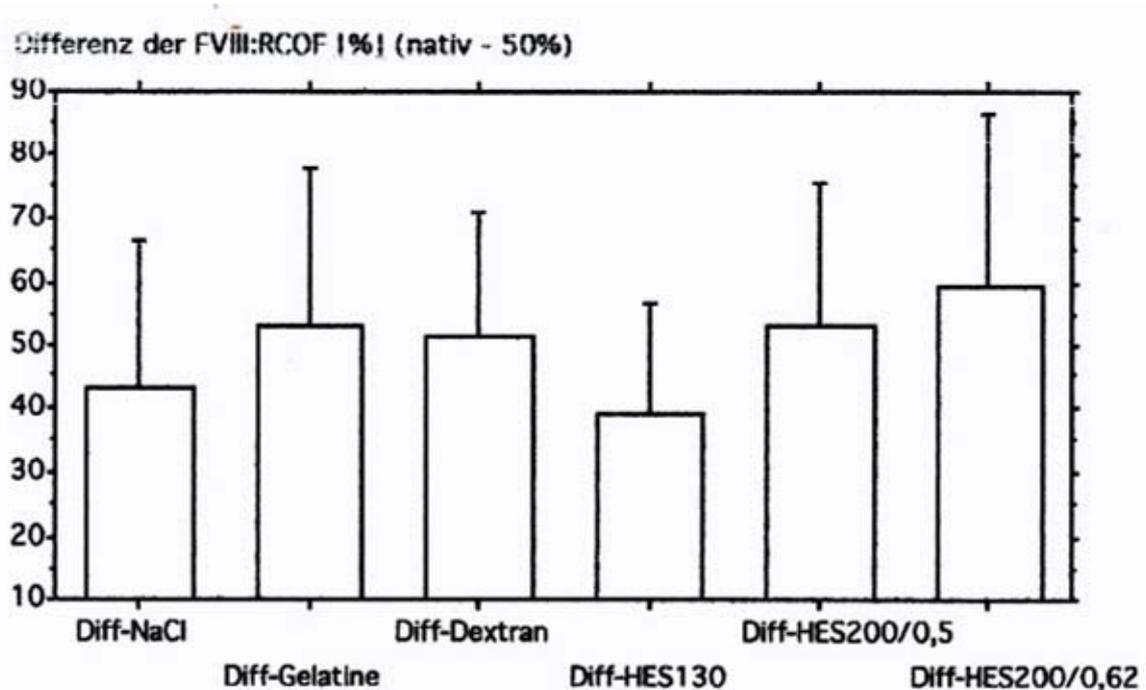
Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 28.4 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 59.5 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration beträgt 31.1 [%].

VI.9.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der Ristocetin-Cofaktor Konzentration ist nicht sehr stark ausgeprägt für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 14

Abbildung 14: Differenzen der Ristocetin-Cofaktor Konzentration in [%]
 (Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die
 verschiedenen Plasmaersatzlösungen)
 (Mittelwert±Standartabweichung)



Die Abnahmen der Ristocetin-Cofaktor Konzentration unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas ($p=0.034$).

Die Verdünnung durch NaCl Lösung unterscheidet sich von den anderen Plasmaersatzlösungen- bis auf HES200/0.65 – bezüglich des Ristocetin-Cofaktors nicht (je $p>0.05$). Die Abnahme des Ristocetin-Cofaktors ist nach der 50% Verdünnung signifikant größer, als nach der NaCl Lösung ($p<0.05$)

Die Abnahme des Ristocetin-Cofaktors ist nach der Gelatine-Lösung signifikant größer als nach der HES130/0.5 ($p<0.05$).

Die Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Konzentration nach der Verdünnung mit HES130 ist deutlich kleiner als nach HES200/0.5 sowie nach HES200/0.65 (je $p<0.05$).

VI.10 von Willebrand Faktor: FVIII:Ag [%]

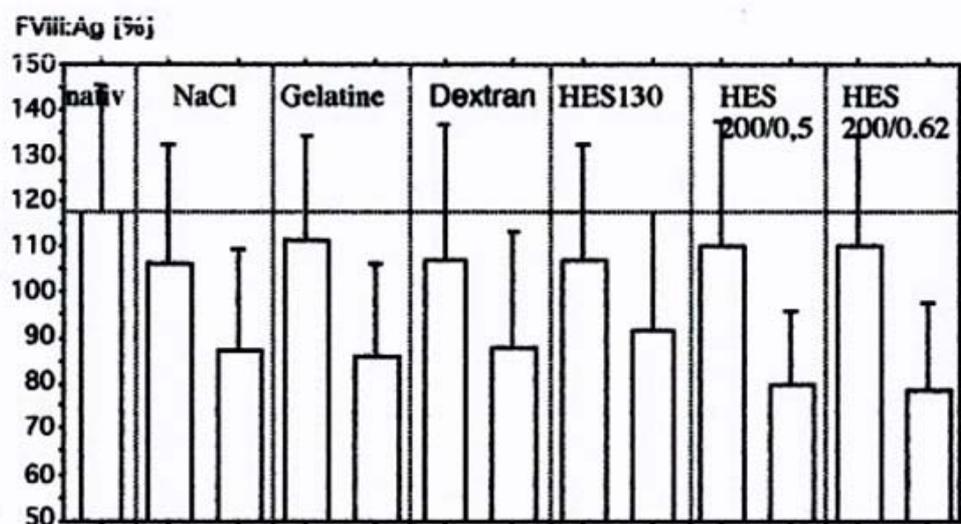
Tabelle 12 zeigt die Einzeldaten des von Willebrand Faktors in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 12: von Willebrand Faktor: FVIII:Ag [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
116.6	109.6	100.5	112.6	89.8	105.9	78.4	103.7	91.5	100.5	90.6	99.8	77.8
151.9	143.3	123.8	148.0	85.8	153.3	127.9	146.4	131.3	159.4	97.0	148	100.8
120.3	99.4	81.1	96.3	85.01	98.9	84.7	95.3	75.4	108.5	75.2	100.1	66.7
141.7	131.8	101.5	137.6	116.9	102.7	108.7	135.3	116	128.9	70.7	132.9	86.2
131.3	104.1	89.9	112.7	101.6	143.1	107.8	119.8	105.3	119.7	98.2	128.9	107.8
118.3	111.1	77.8	109.7	88.2	102.5	79.6	98.9	89.5	103.5	77.7	104.8	73.0
61.5	57.0	49.1	73.6	49.4	58.3	46.8	69.2	47.9	66.4	47.5	73.3	46.9
101.6	97.6	74.3	102.6	70.0	92.5	58.2	88.4	77.5	94.6	77.2	91.1	66.2

Abbildung 15 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene von Willebrand Faktor Konzentration in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 15: FVIII:Ag Konzentration in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standardabweichung)



VI.10.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme des von Willebrand Faktors- Konzentration($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme des von Willebrand Faktors 11.2 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 30.6 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration beträgt 19.5 [%] .

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 6.3 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 32.1 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration beträgt 25.8 [%].

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration(ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 10.7% ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 30.1 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration beträgt 19.4 [%] .

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration 10.8 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 26.1 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration beträgt 15.3 [%].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 7.7 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 38.6 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration beträgt 30.9 [%].

HES 200/0.60-0.65:

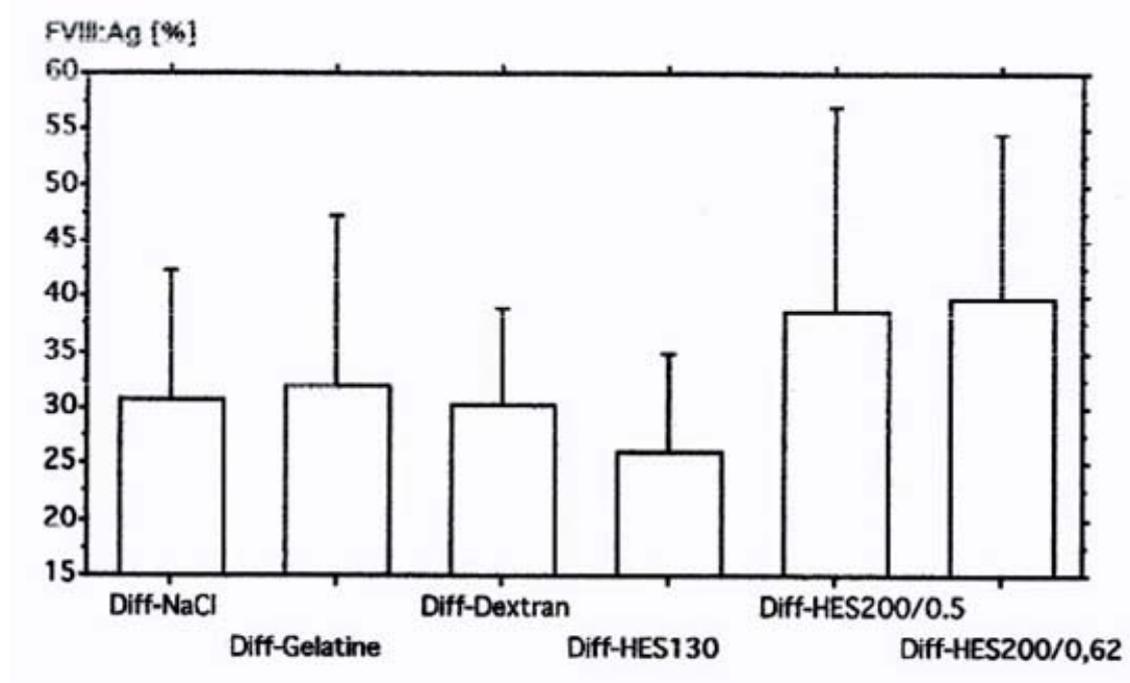
Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 8.0 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 39.7 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration beträgt 31.7[%].

VI.10.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der von Willebrand Faktor Konzentration ist nicht sehr unterschiedlich ausgeprägt für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 16

Abbildung 16: Differenzen der von Willebrand Faktor Konzentration in [%]
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die
verschiedenen Plasmaersatzlösungen)
(Mittelwert±Standartabweichung)



Die Abnahmen des von Willebrand Faktors unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas tendenziell ($p=0.0766$).

Die Verdünnung durch NaCl Lösung unterscheidet sich von den anderen Plasmaersatzlösungen bezüglich des von Willebrand-Faktors nicht (n.s.).

Die Abnahme des von Willebrand Faktors nach der Gelatinelösung unterscheidet sich vom Einfluss der anderen Plasmaersatzlösungen ebenfalls nicht ($p<0.05$).

Die Abnahme des von Willebrand Faktors nach der Verdünnung mit HES130/0.5 ist deutlich kleiner als nach HES200/0.5 sowie nach HES200/0.65 (je $p<0.05$).

VI.11 Faktor IX Konzentration [%]

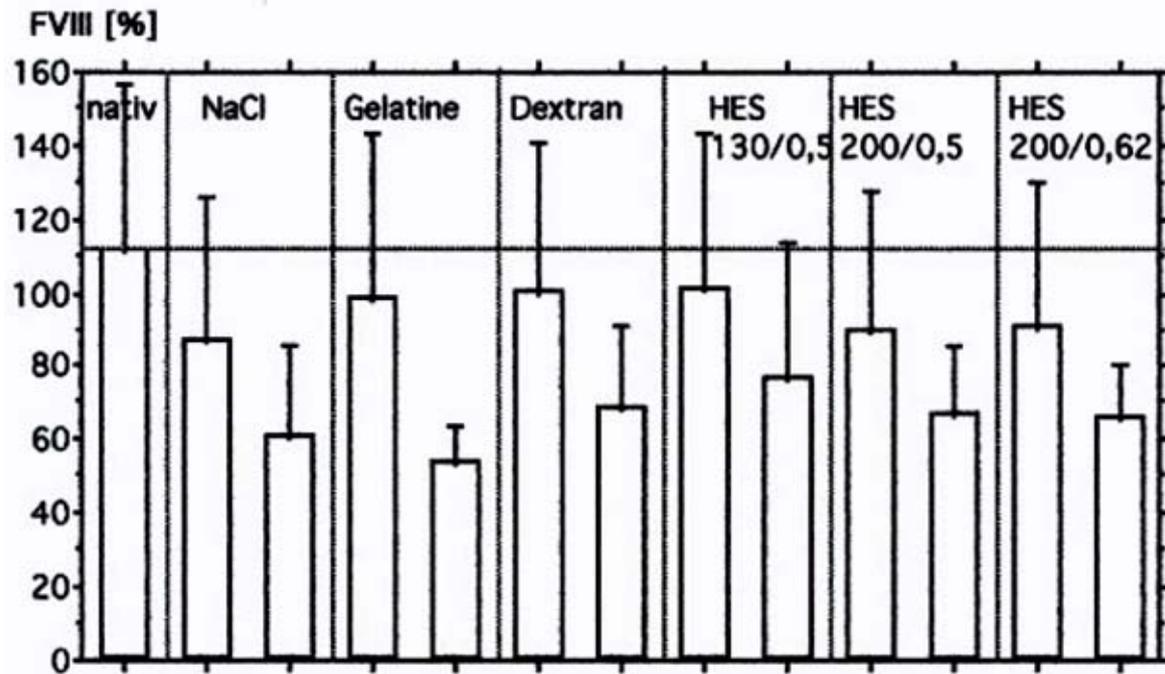
Tabelle 13 zeigt die Einzeldaten der Faktor IX Konzentration in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 12: Faktor IX- Konzentration [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
96.9	82.2	62.2	82.8	62.2	88.7	66.7	82.0	64.1	85.3	69.4	86.1	67.3
188.2	180	117	180	64.1	165	70.7	183	145	181	67.3	185	64.1
91.3	70.0	49.1	77.3	61.0	78.0	61.6	79.6	61.0	80.4	60.4	79.6	60.4
178	62.2	42.6	157	42.6	163	119	150	123	65.4	109	62.8	96.9
92.2	87.0	59.2	84.4	63.5	92.2	70.0	89.6	71.4	89.6	71.4	89.6	70.0
93.1	72.9	52.6	83.6	55.3	78.8	64.1	83.6	59.2	81.2	52.6	82.0	52.2
68.7	61.6	41.4	64.7	45.7	68.7	51.0	66.0	46.2	68.1	50.5	68.7	47.6
86.5	82.0	66.7	57.5	41.0	70.7	48.6	74.3	48.6	72.1	56.4	75.0	60.4

Abbildung 17 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene Faktor IX Konzentration in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 17: Faktor IX- Konzentration in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz) (Mittelwert±Standartabweichung)



VI.11.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor IX- Konzentration($p=0.0002$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor IX- Konzentration 24.6 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 50.5 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor IX- Konzentration beträgt 25.9 [%].

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor IX- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0011$). Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 13.5 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 50.5 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor IX- Konzentration beträgt 37.1 [%].

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor IX- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0007$). Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 11.2 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 42.9 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor IX- Konzentration beträgt 31.7 [%].

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor IX Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor IX- Konzentration 10.9 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 34.6 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor IX- Konzentration beträgt 23.7 [%].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor IX Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0178$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor IX Konzentration 21.4 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 47 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50%

Ersetzen ist nicht signifikant (n.s.); die zusätzliche Abnahme der Faktor IX- Konzentration beträgt 23.3 [%].

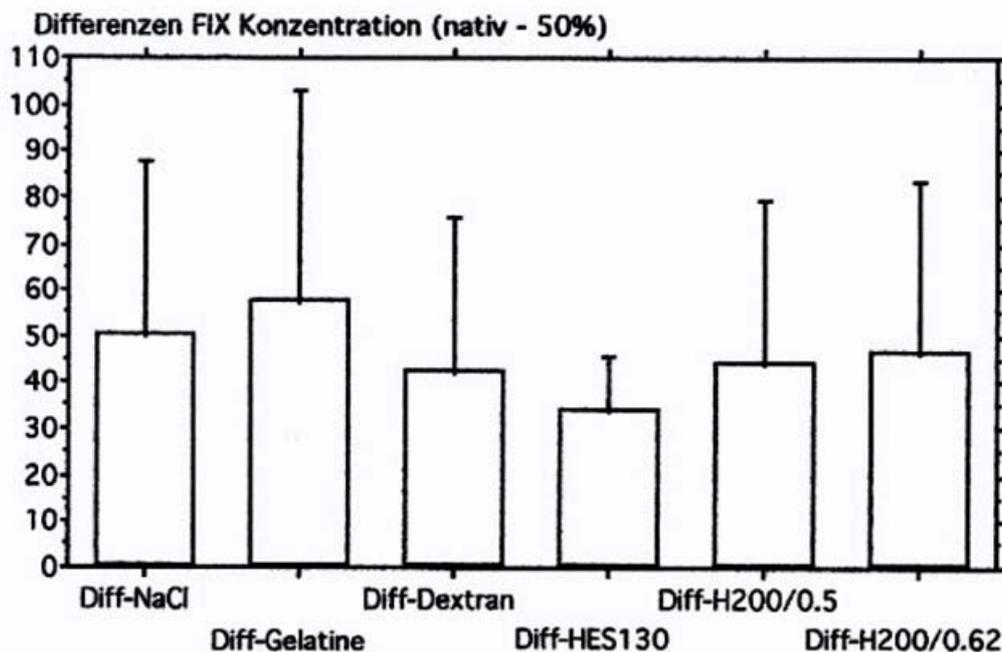
HES 200/0.60-0.65:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor IX- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0155$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 20.8 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 47 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant (n.s.); die zusätzliche Abnahme der Faktor IX Konzentration beträgt 26.2[%].

VI.11.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der Faktor IX- Konzentration ist nicht sehr unterschiedlich ausgeprägt für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 18

Abbildung 18: Differenzen der Faktor IX Konzentration in [%]
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die
verschiedenen Plasmaersatzlösungen)
(Mittelwert \pm Standartabweichung)



Die Abnahmen der Faktor IX. Konzentration unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% Plasma nicht ($p=0.2295$).

VI.12 Faktor XI- Aktivität: FXI [%]

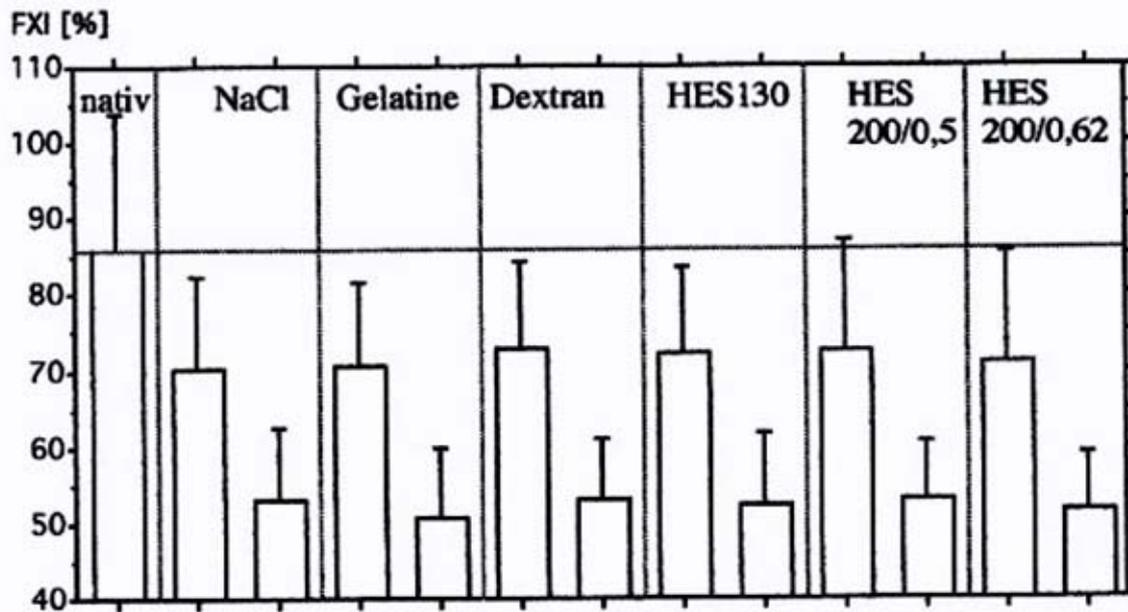
Tabelle 13 zeigt die Einzeldaten der Faktor XI- Konzentration in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 13: Faktor XI- Konzentration [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
71.2	57.9	45.4	57.9	42.0	60.5	47.0	55.5	45.8	60.5	46.2	58.9	44.2
124	76.2	56.9	77.5	52.7	73.7	55.0	79.6	55.5	80.2	52.2	80.9	51.3
78.9	74.3	55.0	71.2	52.2	73.7	56.0	68.8	53.6	73.7	55.0	74.3	51.3
76.2	56.0	38.8	62.1	38.4	65.9	43.5	68.2	42.3	54.5	45.4	53.6	43.5
76.9	71.2	52.7	71.8	51.3	72.4	55.0	70.6	56.0	71.8	56.0	70.6	54.5
86.6	69.4	49.6	67.1	52.7	70.0	49.6	70.6	46.2	68.8	51.3	66.5	49.1
100	94.3	71.2	93.5	69.4	99.2	69.4	95.9	71.8	103	69.4	100	68.2
74.3	63.7	54.5	63.7	46.2	67.6	49.6	67.6	46.2	67.6	47.5	63.2	48.9

Abbildung 19 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene Faktor XI Konzentration in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 19: Faktor XI- Konzentration in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standartabweichung)



VI.12.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XI- Konzentration($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor XI- Konzentration 15.6 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 33 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XI- Konzentration beträgt 17.4 [%].

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XI- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 15.4 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 35.4 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XI- Konzentration beträgt 19.9 [%].

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XI- Konzentration(ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 13.1 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 32.9 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XI- Konzentration beträgt 19.7 [%] .

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XI Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor XI- Konzentration 13.9 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 33.8 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XI- Konzentration beträgt 19.6 [%].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XI Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor XI Konzentration 13.5 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 33.1 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50%

Ersetzen ist nicht signifikant (n.s.); die zusätzliche Abnahme der Faktor XI- Konzentration beträgt 19.6 [%].

HES 200/0.60-0.65:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XI- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$).

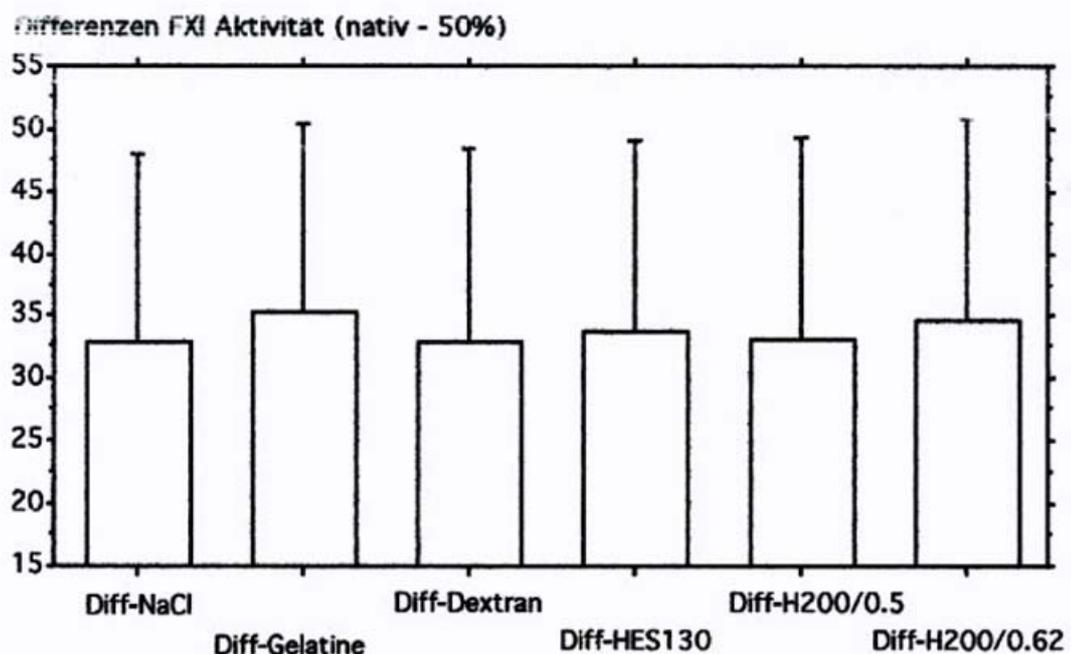
Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 15.0 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 34.6 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant (n.s.); die zusätzliche Abnahme der Faktor XI Konzentration beträgt 19.6 [%].

VI.12.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der Faktor XI- Konzentration ist nicht sehr unterschiedlich ausgeprägt für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 20

Abbildung 20: Differenzen der Faktor XI Konzentration in [%]
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die
verschiedenen Plasmaersatzlösungen)

(Mittelwert \pm Standartabweichung)



Die Abnahmen der Faktor XI. Konzentration unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% Plasma nicht ($p=0.1198$).

VI.13 Faktor XII- Aktivität: FXII [%]

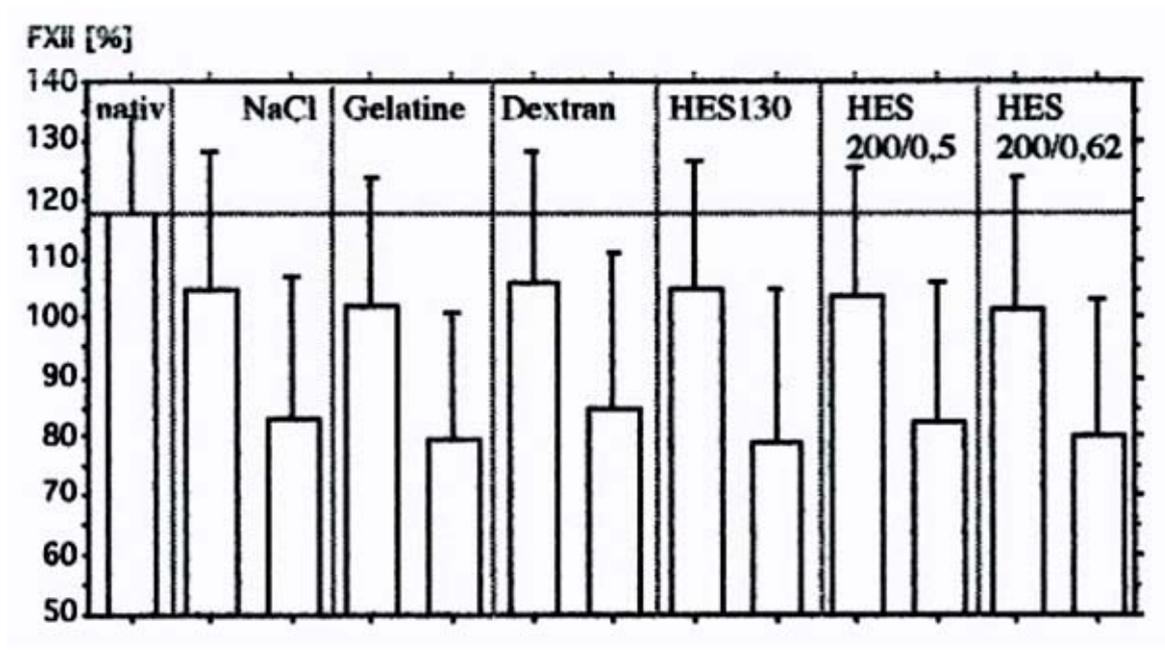
Tabelle 14 zeigt die Einzeldaten der Faktor XII- Konzentration in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

Tabelle 14: Faktor XII Aktivität [%]

nativ	NaCl		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
71.2	57.9	45.4	57.9	42.0	60.5	47.0	55.5	45.8	60.5	46.2	58.9	44.2
124	76.2	56.9	77.5	52.7	73.7	55.0	79.6	55.5	80.2	52.2	80.9	51.3
78.9	74.3	55.0	71.2	52.2	73.7	56.0	68.8	53.6	73.2	55.0	74.3	51.3
76.2	56.0	38.8	62.1	38.4	65.9	43.5	68.2	42.3	54.5	45.4	53.6	43.5
76.2	71.2	52.7	71.8	51.3	72.4	55.0	70.6	56.0	71.8	56.0	70.6	54.5
86.6	69.4	49.6	67.1	52.7	70.0	49.6	70.6	46.2	68.8	51.3	66.5	49.1
100	94.3	71.2	93.5	69.4	99.2	69.4	95.9	71.8	103	69.4	100	68.2
74.3	63.7	54.5	63.7	46.2	67.6	49.6	67.6	46.2	67.6	47.5	63.2	48.9

Abbildung 21 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene Faktor XII Konzentration in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 21: Faktor XII- Konzentration in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz) (Mittelwert±Standartabweichung)



VI.13.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XII- Konzentration($p=0.0001$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor XII- Konzentration 12.6 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 34.7 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XII- Konzentration beträgt 22.1 [%].

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XII- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 15.5 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Gelatinelösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 38.3 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XII- Konzentration beträgt 22.8 [%].

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XII- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 11.9 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch Dextranlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 33.3 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XII- Konzentration beträgt 21.4 [%].

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XII Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0002$). Werden 20% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor XII- Konzentration 13.4 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 130/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 39.1 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XII- Konzentration beträgt 25.7 [%].

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XII Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme der Faktor XII Konzentration 14.3 [%] (n.s.), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 35.4 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant (n.s.); die zusätzliche Abnahme der Faktor XII- Konzentration beträgt 21.2 [%].

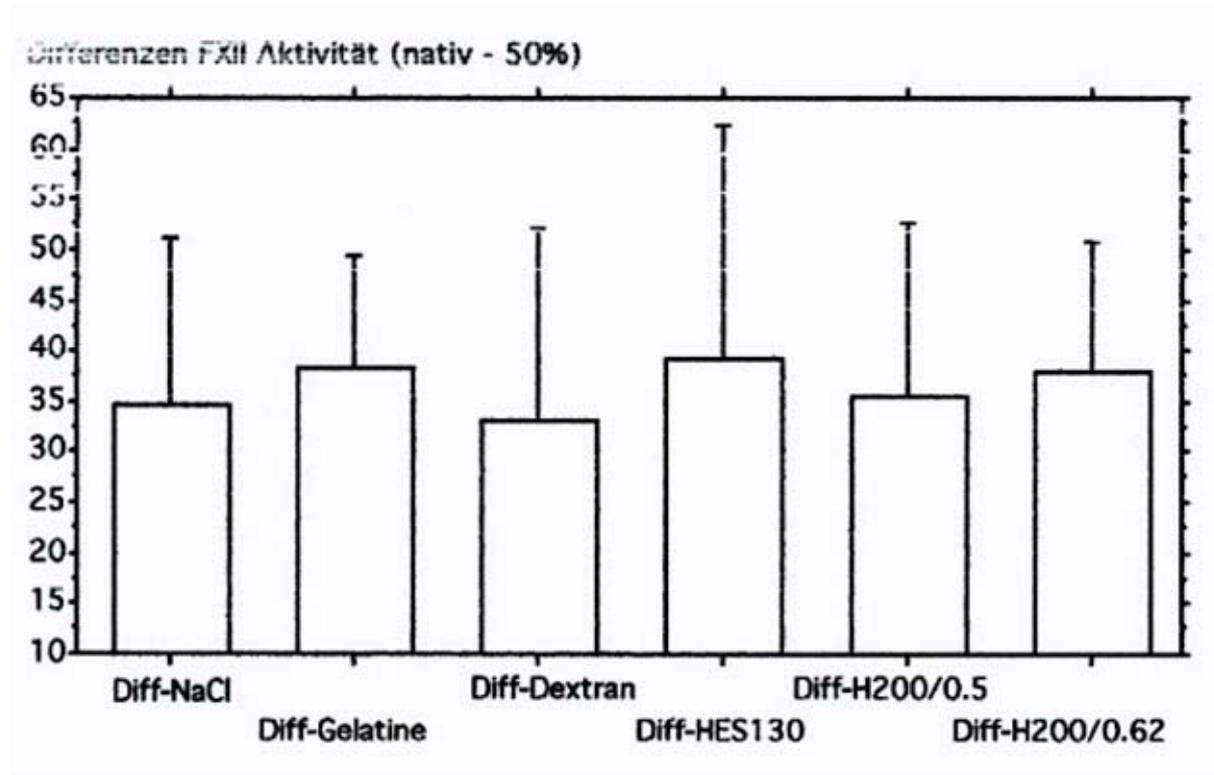
HES 200/0.60-0.65:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XII- Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0001$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 16.4 [%] ($p<0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.60-0.65 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 37.9 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant (n.s.); die zusätzliche Abnahme der Faktor XII Konzentration beträgt 21.6 [%].

VI.13.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der Faktor XII- Konzentration ist nicht sehr unterschiedlich ausgeprägt für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 22

Abbildung 22: Differenzen der Faktor XII Konzentration in [%]
 (Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die
 verschiedenen Plasmaersatzlösungen)
 (Mittelwert±Standartabweichung)



Die Abnahmen der Faktor XII. Konzentration unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% Plasma nicht ($p=0.7335$).

VI.14 Aktivierter Faktor XII- Aktivität: FXIIa [%]

Tabelle 15 zeigt die Einzeldaten der Faktor XIIa – Aktivität in [%] für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen bei jeweils zwei Verdünnungen.

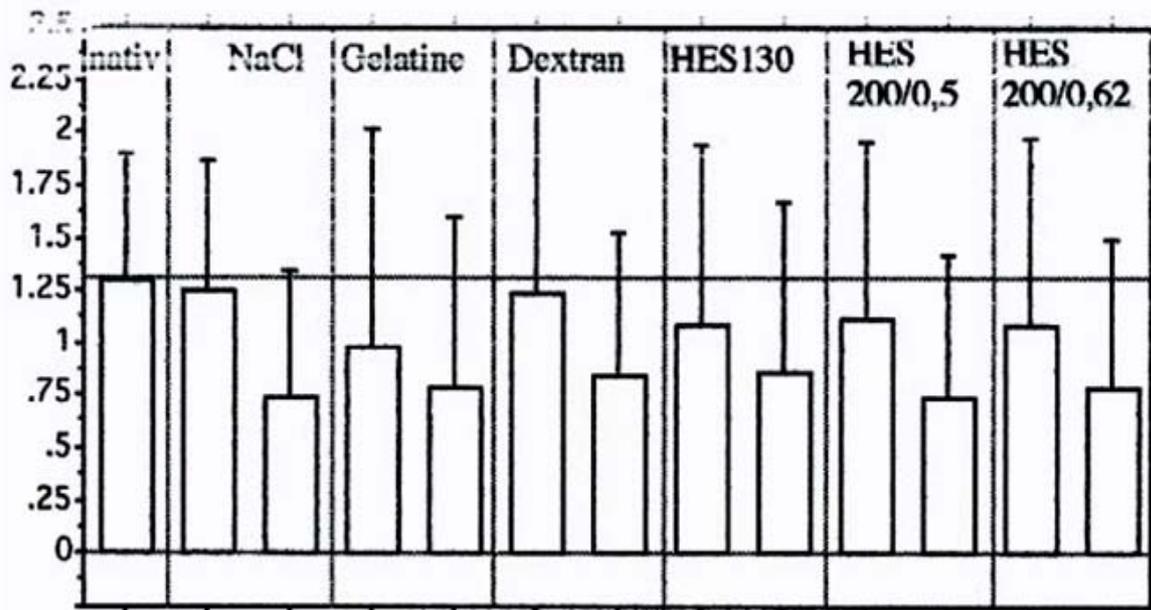
Tabelle 15: Faktor XIIa- Aktivität [%]

nativ	NaCL		Gelatine		Dextran		HES130/0.5		HES200/0.5		HES200/0.62	
	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
1.00	2.35	2.01	3.28	2.58	3.36	2.12	2.65	2.61	2.72	2.09	2.79	2.25
0.82	1.43	0.10	0.21	0.04	0.21	0.11	0.31	0.08	0.41	0.06	0.13	0.07
1.22	0.58	0.36	0.26	0.42	0.59	0.57	0.51	0.38	0.59	0.36	0.67	0.51
0.58	0.73	0.32	0.26	0.26	0.56	0.31	0.34	0.34	0.34	0.34	0.37	0.14
1.20	0.87	0.51	0.58	0.50	1.00	0.61	0.87	0.66	0.79	0.54	0.72	0.63
1.16	0.84	0.64	0.47	0.36	0.66	0.47	0.64	0.44	0.73	0.30	0.74	0.44
1.99	1.55	0.98	1.34	1.00	2.06	1.27	1.95	1.25	1.95	1.27	1.72	1.00
2.36	1.73	1.07	1.40	1.13	1.43	1.34	1.46	1.16	1.44	0.98	1.58	1.21

Abbildung 23 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung für die 13 Stichproben. Die gestrichelte (waagerechte) Linie zeigt den nativ gemessene Faktor XIIa Aktivität in [%], als erster Mittelwert ist jeweils die 20%-Plasmaersatzlösung, als zweiter Wert jeweils die 50%-Plasmaersatzlösung dargestellt.

Abbildung 23: Faktor XIIa- Aktivität in [%] nativ und nach zwei Verdünnungsstufen (20% bzw. 50% Plasmaersatz)
(Mittelwert±Standardabweichung)

FXIIa [%]



VI.14.1 Prüfstatistik mit Einfluß der einzelnen Plasmaersatzlösungen

Elektrolytlösung:

Durch den Austausch von Plasma durch Elektrolytlösung kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Faktor XIIa- Konzentration($p=0.0418$).

Werden 20% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, ändert sich die mittlere Faktor XIIa- Aktivität nicht ($p>0.05$), werden 50% des Plasmas durch Elektrolytlösung ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 0.52 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist ebenfalls signifikant ($p<0.05$); die zusätzliche Abnahme der Faktor XIIa- Aktivität beträgt 0.511 [%].

Gelatine:

Durch den Austausch von Plasma durch Gelatinelösung kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung der Faktor XIIa- Aktivität (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.2422$).

Dextran:

Durch den Austausch von Plasma durch Dextranlösung kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung der Faktor XIIa- Aktivität(ANOVA für Messwiederholungen $p=0.2293$).

HES 130/0.5

Durch den Austausch von Plasma durch HES 130/0.5 kommt es zu keiner signifikanten Beeinflussung der Faktor XIIa Aktivität (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.2531$).

HES 200/0.5:

Durch den Austausch von Plasma durch HES 200/0.5 kommt es zu einer tendenziellen Abnahme der Faktor XIIa Konzentration (ANOVA für Messwiederholungen $p=0.0796$). Werden 20% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, bleibt die mittlere Faktor XIIa Aktivität unverändert ($p>0.05$), werden 50% des Plasmas durch HES 200/0.5 ersetzt, beträgt die mittlere Abnahme 0.548 [%] ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen 20 und 50% Ersetzen ist nicht signifikant (n.s.); die zusätzliche Abnahme der Faktor XIIa- Aktivität beträgt 0.377 [%].

HES 200/0.60-0.65:

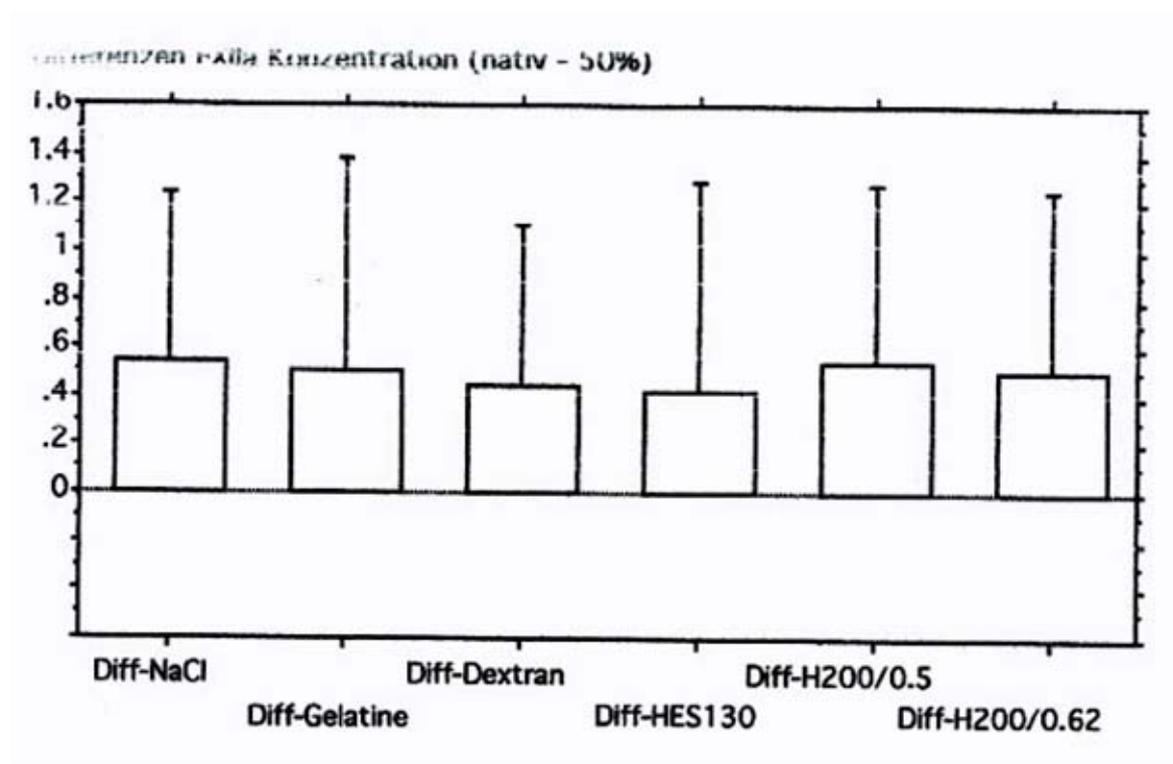
Der Austausch von Plasma durch HES 200/0.60-0.65 beeinflusst die Faktor XIIa- Aktivität nicht ($p=0.1229$).

VI.14.2 Vergleich der höchsten Verdünnungsstufen:

Die Beeinflussung der Faktor XIIa- Aktivität ist nicht sehr unterschiedlich ausgeprägt für die verschiedenen Plasmaersatzlösungen. Die Differenzen zwischen Nativwert und 50%-Ersatz zeigt die Abbildung 24

Abbildung 24: Differenzen der Faktor XIIa Konzentration in [%]
(Ausgangswert Minus 50% Ersetzen des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen)

(Mittelwert \pm Standartabweichung)



Die Abnahmen der Faktor XIIa. Konzentration unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% Plasma nicht ($p=0.2879$).

VII Diskussion

VII.1 Hämatokrit:

Im Gegensatz zur In vivo Hämodilution einiger Forschungsgruppen (TREIB,J. et al.,1994, KAPIOTIS, S. et al.,1994, RUTTMANN, T.G.et al.,1998, ENTHOLZNER et al., 1998) konnten wir in der uns vorliegenden in-vitro Studie keine signifikante Beeinflussung der Hämatokritwerte durch die verschiedenen Plasmaexpander feststellen. In vivo ist es zu einer signifikanten Abnahme des Hämatokritwertes durch HES, Elektrolytlösung, Dextran und Gelatine-Derivaten gekommen.

Unsere Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen einer In vitro Hämodilutionsstudie ,die von KONRAD und seinen Mitarbeitern 2002 durchgeführt worden ist (KONRAD, C., 1999).

VII.2 Erythrozytenaggregation:

Unter der Erythrozytenaggregation versteht man die reversible Aneinanderlagerung von Erythrozyten. Der Abstand der Erythrozyten untereinander beträgt normalerweise ca.30nm. Durch negative Ladungen auf der Erythrozytenoberfläche kann dieser Abstand aufrecht erhalten werden (CHIEN et al., 1973, 1981, , HASS et al.,1986, KIESEWETTER et al.,1986). Dieser Abstand kann u.a. von großen Stärkemolekülen mit einem Molekulargewicht von mehreren 100000 Dalton überbrückt werden und somit zu einer Aggregation der Erythrozyten führen.

Kleinere Stärkemoleküle, mit einem Molekulargewicht unter 100000Dalton ,können im Gegensatz dazu einer Aggregation entgegenwirken. Möglicherweise werden hier bestimmte Plasmaproteine mit aggregationsfördernder Wirkung verdrängt (EHRLY et al. 1979).

Auch in der vorliegenden Studie führten die verschiedenen Plasmaexpander zu einer signifikanten Beeinflussung der Erythrozytenaggregation.

Die größte Abnahme der Aggregation konnte erwartungsgemäß durch den Austausch des Plasmas mit HES 130/0.5 herbeigeführt werden. Der Austausch von 20% Plasma führte zu einer durchschnittlichen Abnahme der Erythrozytenaggregation um 4,74 [-], der 50%ige Plasmaersatz führte zu einer Erniedrigung von 10.5[-].

Signifikant, jedoch geringer als bei der HES130/0.5-Lösung, wurde die Erythrozytenaggregation auch durch isotone Kochsalzlösung senkend beeinflusst. Der 20% Ersatz führte zur durchschnittlichen Erniedrigung um 4,6 [-], der 50% Ersatz senkte die Aggregation um 11.4[-].

Gelatinelösung zeigte keine signifikante Beeinflussung der Erythrozytenaggregation.

Zu einer Zunahme der Aggregation ist es bei den hochmolekularen Stärkelösungen sowie bei der Dextranlösung gekommen.

Der Substitutionsgrad der unterschiedlichen HES-Lösungen scheint hier eine bedeutende Rolle zu spielen. Je höher der Substitutionsgrad der HES- Lösung umso höher auch die Zunahme der Erythrozytenaggregation.

So führte beispielsweise die HES200/0.5-Dilution bei 20% Ersatz zu einer Abnahme von 2.99[-], während der 50% Ersatz hier zu einer leichten, nicht signifikanten, Zunahme um durchschnittlich 1.55[-] führte.

Die höher substituierte HES200/0.62-0.65-Lösung erbrachte in der 20% Lösung eine nicht signifikante Zunahme von 2.01[-], in der 50%-Lösung aber die deutlichste Aggregationszunahme von 7.1[-].

Dextran führt zu einer signifikanten Zunahme der Aggregation um 2.5[-] bei dem 20% Ersatz, während der 50% Ersatz keine signifikante Beeinflussung zeigt.

VII.3 Plasmaviskosität

Die Viskosität des Plasmas wird im wesentlichen beeinflusst durch den Anteil großer Moleküle im Serum. Hierbei besteht eine exponentielle Abhängigkeit zum mittleren Molekulargewicht (HAAS et al. 1991).

Die Plasmaviskosität stellt somit ein Maß für die Menge und die Größe der Stärkemoleküle dar (HASS et al. 1991).

Ein direkter Zusammenhang zwischen Plasmaviskosität und Stärkekonzentration im Blut konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden(, CASTRO VJ et al. 1997, TREIB J.1997, ECKMANN et al. 2003).

In der von uns durchgeführten In vitro-Untersuchung zeigte sowohl die Gelatinelösung als auch die niedermolekulare HES130/0.5 Lösung keinerlei signifikante Beeinflussung der Plasmaviskosität. Auch BOLDT et al. konnten in ihrer Studie 1994 den Zusammenhang

zwischen Molekulargewicht verschiedener HES-Applikationen und Plasmaviskosität feststellen (BOLDT et al.1994).

Je höher das Molekulargewicht der HES-Lösung ,desto höher auch die resultierende Plasmaviskosität.

Die größte Zunahme der Plasmaviskosität wurde mit Dextran-Ersatz erreicht, was sich auch mit Dilutionsstudie von BREHME S. deckt.(BREHME et al.1993).

Der Substitutionsgrad der HES-Lösung scheint eine beeinflussende Wirkung auf die Plasmaviskosität zu haben.

Bei der HES- Lösung mit der höchsten C2/C6-Substitution (HES200/0.62) ist auch die Zunahme der Plasmaviskosität höher, als in der niedriger substituierten Vergleichslösung (HES200/o.5). Die Forschungsgruppe um JUNG.F sah in ihrer Studie einen ähnlichen Zusammenhang zwischen C2/C6- Substitutionsgrad und Plasmaviskosität (JUNG F. et al.1993).

Eine Abnahme um durchschnittlich 0.13 [mPas.s] ist bei dem Ersatz mit 20% isotoner Kochsalzlösung gemessen worden. Bei einem 50%igem Plasmaersatz mit NaCl lag die Viskositätserniedrigung bei 0.238 [mPas.s].

VII.4 Spontane Thrombozytenaggregation

Die In-vitro Messungen der spontanen Thrombozytenaggregation nach 20% bzw. 50% Plasmaersatz durch die verschiedenen Volumenexpander ergaben keine wesentlichen Änderungen .

Lediglich die Elektrolyt-, Gelatine-, und HES130/0.5 Lösung führten zu einer nicht signifikanten tendenziellen Abnahme der spontanen Thrombozytenaggregation.

Dextran, HES200/0.5 und HES200/0.62 zeigten währenddessen keinerlei Beeinflussung der spontanen Thrombozytenaggregation.

Unsere Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen in der Vergangenheit durchgeführter Hämodilutionsstudien, die ebenfalls keine ausreichende Beeinflussung der spontanen Thrombozytenaggregation durch Hydroxyethylstärke feststellen konnten (HASS et al.,1986; DECKER, 1987; SCHEFFLER et al.,1987; TREIB, 1991; STANDL T. et al.2003)

VII.5 Partielle Thromboplastinzeit

Der Einfluss verschiedener Hämodilutionspräparate auf das Intrinsic-System, wurde bereits von mehreren Autoren in der Vergangenheit untersucht [PETER et al.1975, STUMPF et al. 1985, HAAS et TREIB (1986, 1989, 1991 , 1996, 1997), SEFRIN P.et al.1998, RUTTMANN et al.1998].Alle Forschungsgruppen konnten einen durch Hydroxyethylstärke bedingten signifikanten Anstieg der PTT belegen.

In der von uns durchgeführten In-vitro Untersuchung erfolgte ein signifikanter Anstieg der PTT erst ab einer 50%igen Plasmasverdünnung.

Zu einer tendenziellen, nicht signifikanten, Verlängerung der PTT- Zeit ist es in der 20%igen Mischung gekommen.

Die mittlere Zunahme der PTT betragen bei der Elektrolytlösung 12.6s, Gelatine 13.2s, Dextran 4.7s, HES130/0.5 3.6s, HES200/0.5 3.9s, HES200/0.62-0.65 4.6s. Die Angaben beziehen sich hierbei auf die 50%-Dilution.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit durch die Elektrolytlösung und die Gelatinelösung signifikant größer ist als die durch alle anderen Plasmaersatzlösungen.

Diese beiden Lösungen unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die PTT nicht.

Dextran und die drei HES- Lösungen unterscheiden sich ebenfalls nicht untereinander.

VII.6 Thromboplastinzeit nach Quick

Die Abnahme der Thromboplastinzeit nach Quick ist aus früheren Hämodilutionsstudien bereits bekannt (PETER et al., 1975, STUMP 1985, HAAS et al. 1986, 1987, 1989, 1991, DECKER 1987, , LANGER et al. 1998, RUTTMANN et al.1998, SEFRIN et al. 1998, JAMNICKI et al. 2000, SANDER 2003).

Alle in unserer Studie untersuchten Plasmaexpander zeigten in dem 20%igen Plasmaersatz eine nur tendenzielle (nicht signifikante) Abnahme der Prothrombinzeit.

Deutliche Senkungen des Quick-Wertes zeigten sich in der 50% Mischung:

Die Quickwertabnahme durch die Elektrolytlösung (mittlere Abnahme 32.8%) ist signifikant größer als die durch alle anderen Plasmaersatz-Präparate.

Die Gelatinelösung (mittlere Abnahme 18.9%) unterscheidet sich in der Wirkung auf den Quickwert nicht von Dextran (mittlere Abnahme 12.3%) bzw. den drei HES-Varianten (HES130/0.5 17.8%, HES200/0.5 12.4%, HES200/0.62-0.65 15,7%).

Dextran unterscheidet sich in der Wirkung auf den Quickwert ebenfalls nicht von den drei HES-Varianten.

Und letztlich unterscheiden sich auch die drei HES Lösungen nicht in ihrer Wirkung auf die Thromboplastinzeit.

VII.7 Fibrinogenkonzentration

Bereits in früheren Hämodilutionsstudien wurde von verschiedenen Autoren ein signifikanter Fibrinogenabfall beschrieben (PETER et al.,1975; POPOV-CENIC et al.,1977; STUMP DC. et al.,1985; HAAS et al., 1986, 1987, 1989, 1991; TREIB et al.; 1991,RUTTMANN et al.,1998; SEFRIN et al.,1998; PETROIANU et al.2003)

Dieser über den Verdünnungseffekt hinausgehende Fibrinogenabfall wird nach POPOV-CENIC auf eine Stärke induzierte Fibrinpolymerisation zurückgeführt.

Bis auf den Ersatz mit Dextranlösung konnte in unserer Studie bei allen anderen Volumenexpandern eine signifikante Abnahme der Fibrinogenkonzentration gemessen werden.

Es kristallisierte sich heraus ,das sowohl die Elektrolyt- als auch die Gelatinelösung zur deutlichsten Senkung der Fibrinogenkonzentration führen.

Beide Lösungen unterscheiden sich jedoch in ihrer Wirkung auf die Fibrinkonzentration nicht voneinander.

Dextran und die drei HES-Lösungen unterscheiden sich ebenfalls nicht voneinander.

Insgesamt wurden in der 20% Mischung die folgenden durchschnittlichen Abnahmen der Fibrinogenkonzentrationen gemessen:

Elektrolytlösung 29 [mg/dl] , Gelatine 29.8 [mg/dl], Dextran (keine signifikante Beeinflussung), HES130/0.5 5.1 [mg/dl] (nicht signifikant), HES200/0.5 5.1 [mg/dl] (nicht signifikant), HES200/0.62-0.65 16.1[mg/dl] (nicht signifikant).

In der 50% Mischung sind die folgenden durchschnittlichen Abnahmen der Fibrinogenkonzentrationen gemessen worden:

Elektrolytlösung 92.0[mg/dl] , Gelatine 79.2 [mg/dl], Dextran (keine signifikante Beeinflussung), HES130/0.5 40.4 [mg/dl] (nicht signifikant), HES200/0.5 28.8 [mg/dl] , HES200/0.62-0.65 35.3[mg/dl] .

VII.8 Faktor VIII/ von Willebrand Faktor – Komplex

Der Faktor-VIII-Komplex setzt sich aus den folgenden messbaren Untereinheiten zusammen:

- Faktor – VIII - Gerinnungsaktivität = **Faktor VIII:C**
- von Willebrand-Faktor-Antigen = **vWF:Ag**
- von Willebrand-Faktor-Ristocetin Cofaktor = **vWF:RCOF**

Diese Nomenklatur wurde 1984 eingeführt und wird seither international genutzt (MARDER et al.,1985).

Während Faktor VIII:C über die gerinnungshemmende Aktivität gemessen wird, folgt die Bestimmung von vWF:Ag und vWF:RCOF über Antigen determinanten. Eine Verminderung von vWF:Ag führt zu einer Störung der Interaktion des Komplexes mit dem Endothel.

vWF:RCOF führt bei Mangel des Komplexes zu gestörter Interaktion des Komplexes mit den Thrombozyten . Mangel an Faktor VIII:C führt zu einer klassischen Hämophilie.

In unser In-vitro Hämodilutionsstudie ist es in allen Fällen zu einer Abnahme des Faktor VIII / von Willebrand-Komplexes gekommen.

Es wurden die im folgenden aufgelisteten Werte gemessen:

- Faktor VIII Konzentration: FVIII:C

Tab. 16 : Durchschnittliche Abnahme der FVIII:C Konzentrationen [%]

Plasmaersatz	20%	50%
Elektrolytlösung	24.6	50.5
Gelatine	13.5	50.5
Dextran	11.2	42.9
HES130/0.5	10.9	34.6
HES200/0.5	21.4	44.7
HES200/0.62-0.65	20.8	47.0

Alle getesteten Plasmaersatzlösungen verringern die VIII:C Konzentration signifikant, wobei hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Plasmaexpandern bestehen ($p= 0.2295$).

- Von Willebrand Faktor Konzentration: vWF:Ag

Tab. 17 : Durchschnittliche Abnahme der vWF:Ag [%]

Plasmaersatz	20%	50%
Elektrolytlösung	11.2	30.6
Dextran	10.7	30.1
Gelatine	6.3	32.1
HES130/0.5	10.8	26.1
HES200/0.5	7.7	38.6
HES200/0.62-0.65	8.0	31.7

Die Abnahmen des von Willebrand-Faktors unterscheiden sich nach dem Ersatz von 50% des Plasmas nur tendenziell ($p=0,0766$).

Die Verdünnung durch NaCl-Lösung unterscheidet sich in Bezug auf den von Willebrand Faktor nicht signifikant von den anderen Plasmaersatzlösungen .

Auch die Gelatinelösung zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf den von Willebrand Faktor.

Die Abnahme des von Willebrand Faktors nach der Verdünnung mit HES130/0.5 ist deutlich kleiner als nach HES200/0.5 sowie nach HES200/0.62-0.65 (je $p<0.05$).

- Ristocetin-Cofaktor: FVIII:RCOF

Tab. 18 : Durchschnittliche Abnahme der FVIII:RCOF Konzentration in [%]

Plasmaersatzlösung	20%	50%
Elektrolytlösung	15.25	43.25
Dextran	17.1	51.4
Gelatine	18.75	53.4
HES130/0.5	13.5	39.1
HES200/0.5	17.0	53.4
HES200/0.62-0.65	28.4	59.5

Alle von uns untersuchten Plasmaersatzpräparate verringern die Aktivität des Ristocetin-Cofaktors. Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Präparate in ihrer Wirkung auf den Ristocetin-Cofaktor signifikant untereinander ($P=0.034$).

Die Abnahme der Ristocetin-Cofaktor Aktivität durch HES200/0.5 6% ist signifikant größer als die Abnahme durch isotonische Kochsalzlösung ($p<0.05$).

Insgesamt führt Gelatine zu einer signifikant größeren Verringerung der Ristocetin-Cofaktor Aktivität als HES130/0.5 6% ($p<0.05$), wobei die Abnahme durch HES130/0.5 geringer ist als durch die beiden anderen HES Lösungen ($p<0.05$).

Auch scheint der Substitutionsgrad eine Rolle zu spielen. Die Abnahme durch die höher substituierte HES200/0.62-0.65 Lösung ist deutlich größer als die durch HES200/0.5.

Bereits von vielen Autoren wurde ein Abfall des Faktor VIII/von Willebrand-Komplexes nach Hämodilution mit Plasmaexpandern beschrieben (SRAUSS et al.,1985; STUMP et al., 1985; HAAS et al.,1989,1991; TREIB et al.,1991, KROLL et al.,1992; LAZARCHICK et al.,1995;HUTTNER et al.,2000; WOESSNER et al.,2003; TEK et al., 2003; JONES et al., 2003).

Das Ausmaß der Störung hängt vom eingesetzten Präparat und dessen spezifischen Modifikationen ab (STUMP et al. 1985). Bereits von TREIB und seinen Mitarbeitern konnte bei Einsatz einer HES MW 200.000 ,mit Substitutionsgrad 0.62, eine Gerinnungsstörung vom Typ I des von Willebrand-Syndroms gemäß der Klassifikation nach ZIMMERMANN und RUGERRI (1983) beobachtet werden.

HES 130/0.5 scheint nach GALLANDAT und LANGERON im Vergleich zu höhermolekularen HES-Lösungen einen reduzierten Einfluss auf den Faktor VIII Komplex zu haben (GALLANDAT et al.2000, LANGERON et al., 2001).

Dies konnte auch in unserer Studie bestätigt werden.

Der Pathomechanismus für den Aktivitätsverlust des Faktor VIII/von Willebrand-Komplex ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. POPOV-CENIC (1977) erklärten den Aktivitätsverlust durch Präzipitation, während andere Autoren den Aktivitätsverlust eher auf eine Beeinträchtigung der Synthese oder der Freisetzung des Komplexes zurückführen (BATLLE et al., 1985). In vivo wäre auch eine verstärkte Ausscheidung nach Stärkeanlagerung denkbar (TREIB, 1991). Eine Interaktion auf thrombozytärer Ebene scheint ebenfalls zu bestehen. So wurde durch Franz und seinen Mitarbeitern eine Reduktion der Expression von Glykoprotein IIb/IIIa auf der Thrombozytenoberfläche beobachtet (FRANZ et al., 2001).

In der von uns durchgeführten In vitro-Studie konnte ebenfalls nachgewiesen werden , das der Aktivitätsverlust des VIII/von-Willebrand Komplexes hauptsächlich durch die verminderte Aktivität des Ristocetin-Cofaktors verursacht wird. Möglicherweise werden durch die Stärkemoleküle Bindungsstellen besetzt, die für die Interaktion bzw. Brückenbildung zwischen Thrombozyten und Gefäßwand essentiell sind (Coating). Faktor VIII und vWF zirkulieren im Plasma als Komplex, d.h. vWF ist Trägerstoff für Faktor VIII. Sind die Bindungsstellen für den Faktor VIII besetzt (zb.durch HES- Moleküle), so sinkt trotz normaler Produktion der Faktor VIII Spiegel im Plasma.

Insgesamt scheinen die verschiedenen Modifikationen der HES-Lösungen (Molekulargewicht, C2/C6-Ratio und Substitutionsgrad) sowohl die physikochemischen Eigenschaften, als auch die Pharmakokinetik und die pharmakodynamischen Effekte der Infusionslösung zu beeinflussen (TERIB et al., 1996; BRAUN 1998).

In-vivo wird die Stärke umso schneller durch die Serum- α - Amylase abgebaut, je niedriger das Molekulargewicht und Substitutionsgrad sind. Die Eliminationsgrenze liegt bei etwa 70.000 Dalton. Nach TREIB und Mitarbeitern fällt somit die Abnahme der Faktor VIII/von-Willebrand Aktivität umso stärker aus, je höher die Dosis, die Ausgangsmolekülmasse und der Substitutionsgrad der Hydroxyäthylstärken sind (TREIB et al., 1997).

Da es im Rahmen einer in In-vivo Hämodilution zu einer Akkumulation von schwer eliminierbaren Grossmolekülen kommen kann, sollte auf die Therapiedauer geachtet werden (Köhler, 1981).

Die initiale In-vivo Konzentration scheint eher eine untergeordnete Rolle in der Eliminierung zu spielen (JUNG et al., 1993; FÖRSTER et al., 1989). Diese konnten zeigen, das es schon nach einer relative kurzen Zeit zur Anpassung an das Molekulargewicht von Albumin kommt.

Es deutet alles darauf hin, dass die Kombination von Molekulargewicht und Substitutionsgrad den entscheidenden Faktor auf die Beeinträchtigung der Gerinnung bilden. So wurde unter den HES-Lösungen unserer Studie die geringste Aktivitätsminderung bei der HES130/0.5 gemessen. Unter den gleichmolekularen HES200 Lösungen wurde die größte Abnahme der Aktivität durch die höher substituierte HES200/0.62 beobachtet.

Verschiedene Gruppen sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen (FÖRSTER et al., 1987; JUNG et al., 1994; ENTHOLZNER et al., 1996 und 2000; FRANZ et al., 2001).

Über den Einfluss der Gelatine Präparate auf die Gerinnung gibt es in der Literatur unterschiedliche Daten.

EVANS und Mitarbeiter begründeten das Auftreten erhöhter Blutungszeit- und Neigung nach Infusion mit Gelatine-Derivaten durch einen erhöhten Calcium-Ionen Gehalt der Lösung (EVANS et al., 1996; EVANS et al., 1997). Bereits 1964 konnte von BORN und CROSS gezeigt werden, dass ein erhöhter Calcium-Ionengehalt die primäre Hämostase in vitro beeinträchtigt (BORN u. CROSS, 1964). Zu gleichen Ergebnissen gelangten HEPINSTALL und Mitarbeiter ein paar Jahre später (HEPTINSTALL et al., 1974).

1976 formulierten HARKE und Mitarbeiter die These, dass der spezifische Effekt auf die Gerinnung durch Gelatine-Derivate nur sehr marginal sei (HARKE et al., 1976).

Gegensätzliche Ergebnisse konnten durch unsere In-vitro Studie erhoben werden. So sahen wir gegensätzlich dazu eine starke Interaktion zwischen Gelatine-Derivat und Gerinnung (s.o.).

Zu diesen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um MARDEL und BRAZIL (MARDEL et al., 1998; BRAZIL et al., 2000).

Als Ursache der Beeinträchtigung wird eine Interferenz der Gelatine-Derivate auf der Stufe der Fibrinpolymerisation diskutiert (MARDEL et al., 1998). Möglicherweise kommt es auch zur Besetzung von Bindungsstellen am von Willebrand Multimer durch Kollagenmoleküle (THURNER et al., 1994).

VII.9 Faktor IX Konzentration (Christmas-Faktor)

Der Faktor IX gehört zu dem sog. Prothrombinkomplex unter dem die vier Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zusammengefasst werden (Faktor II, VII, IX, X).

Obwohl FIX zu den Vitamin K-abhängigen Faktoren gehört, fällt eine Verminderung nur durch die Verlängerung der PTT auf, der Quick-Test bleibt normal.

Über den Einfluss verschiedener Plasmaexpander auf die Faktor IX Aktivität ist bisher in der Literatur nicht sehr viel veröffentlicht worden.

So konnte die Arbeitsgruppe um TEK bei Hämodiluton mit Hydroxyäthylstärke einen signifikanten Abfall des Einzelfaktors Faktor IX verzeichnen (TEK et al., 2003).

Eine weniger als erwartete Abnahme der Faktor IX Konzentration durch HES-Dilution konnte von PETRIANU und Mitarbeitern bestätigt werden (PETRIANU et al., 2003).

Auch in der von uns durchgeführten Studie ist es zu einem signifikanten Abfall der Faktor IX Konzentration in der 50% Dilution gekommen. Einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Plasmaexpander-Präparaten war jedoch nicht zu verzeichnen.

Im folgenden sind die durchschnittliche Abnahmen der FIX Konzentrationen zur Verdeutlichung tabellarisch aufgeführt:

Tab. 19 : Durchschnittliche Abnahme der Faktor IX Konzentration [%]

Plasmaersatzlösung	20%	50%
Elektrolytlösung	24.6	50.5
Dextran	11.2 (n.s.)	42.9
Gelatine	13.5 (n.s.)	50.5
HES130/0.5	10.9 (n.s.)	33.6
HES200/0.5	21.4 (n.s.)	44.7
HES200/0.62-0.65	20.8 (n.s.)	47.0

VII.10 Faktor XI, Faktor XII, Faktor XIIa

Voraussetzung für den Beginn des Prozesses der Blutgerinnung ist das Freilegen von Fremdoberflächen oder von Kollagenfasern im verletzten Endothel, sowie der Zerfall von Thrombozyten. Durch diese Auslöser wird der Gerinnungsfaktor XII in den aktivierten Gerinnungsfaktor XIIa umgewandelt. Der Gerinnungsfaktor XIIa bildet mit dem Gerinnungsfaktor XI und einem sogenannten Plättchenfaktor 3, der an der Thrombozytenoberfläche anhaftet und die Umwandlung des Gerinnungsfaktors IX in seine aktive Form katalysiert. Der aktivierte Gerinnungsfaktor IXa bildet mit dem Gerinnungsfaktor VIII, mit Calcium-Ionen und Phospholipiden den Gerinnungsfaktor X, Aktivator dieses Systems. Danach erfolgt der weitere Prozeß der Gerinnung mit Hilfe des aktivierten Gerinnungsfaktors Xa.

Als Vorphasenproteine des Intrinsic-Systems beeinflussen Faktor XI und Faktor XII die partielle Thromboplastinzeit.

Im Falle eines Faktor XII Mangels ist nur selten eine Therapie erforderlich, da nur geringe Blutungsneigungen auftreten (BARTHELS und POLIWIDA, 1987).Vielmehr scheint durch einen Faktor XII Mangel eine Thrombose-Embolie Neigung auszulösen, da Faktor XIIa neben dem Gerinnungssystem zu einem nicht unerheblichen Teil noch das fibrinolytische System aktiviert (BARTHEL und POLIWIDA, 1987).

In unserer Hämodilutionsstudie ist es bei allen Lösungen zu einem signifikanten Abfall der Konzentrationen des Faktor XI, Faktor XII und FaktorXIIa gekommen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Lösungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Zur Verdeutlichung werden im folgenden nochmals alle durchschnittlichen Konzentrationsabfälle der einzelnen Faktoren tabellarisch dargestellt.

Tab.20 : Durchschnittliche Abnahme der Faktor XI- Konzentration [%]
 (durchschnittliche nativ Konzentration beträgt 86.0 [%])

Plasmaersatzlösung	20%	50%
Elektrolytlösung	15.6	33.0
Dextran	13.1	32.9
Gelatine	15.4	35.4
HES130/0.5	13.9	33.8
HES200/0.5	13.5	33.1
HES200/0.62-0.65	15.0	34.6

Tab.21 : Durchschnittliche Abnahme der Faktor XII- Konzentration [%]

Plasmaersatzlösung	20%	50%
Elektrolytlösung	12.6	34.7
Dextran	11.9	33.3
Gelatine	15.5	38.3
HES130/0.5	13.4	39.1
HES200/0.5	14.3	35.4
HES200/0.62-0.65	16.4	37.9

Tab. 22 : Durchschnittliche Abnahme der Faktor XIIa- Konzentration [%]
 (durchschnittliche nativ Konzentration beträgt 1.29 [%])

Plasmaersatzlösung	20%	50%
Elektrolytlösung	0.03 (n.s.)	0.54
Dextran	0.06 (n.s)	0.44
Gelatine	0.31	0.50
HES130/0.5	0.20	0.42
HES200/0.5	0.17	0.55
HES200/0.62-0.65	0.20	0.51

VIII Zusammenfassung

Aus früheren Untersuchungen sind bereits verschiedene Interaktionen von Plasmaxpandern mit dem Gerinnungssystem bekannt. Im klinischen Alltag sind die Indikationen sehr vielfältig und zeigen einen deutlichen Anstieg in der Anwendungsfrequenz .

Aufgrund der ständig steigenden Angst vor Infektion durch HIV und Hepatitis Erreger ,wird die Verabreichung einer autologen Bluttransfusion mehr und mehr zurückhaltend gehandhabt und ist im wesentlichen lebensbedrohlichen Zuständen vorbehalten.

Damit gewinnt die Einschätzung der Gerinnung im Rahmen einer Hämodilution zunehmend an Bedeutung.

Es wurde daher in der vorliegenden Untersuchung der Einfluss einer In-Vitro-Hämodilution mit verschiedenen modifizierten Hydroxyethyl-Stärke-Produkten (HES130/05, HES200/0.5, HES200/0.62-0.65), Gelatine (Gelifundol®), Dextran (Longasteril®) und Isotone Kochsalzlösung auf die Gerinnung untersucht.

Nach Zustimmung einer Ethikkommission wurden 8 Probanden standardisiert venöse Blutproben entnommen .

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden jeweils die Blutproben in mehrere Fraktionen aufgeteilt, das Plasma abzentrifugiert und 20% bzw. 50% des Plasmas durch die verschiedenen Plasmaersatzlösungen ersetzt.

Anschließend wurde das Plasma-Plasmaersatzlösung-Gemisch mit den autologen Zellen versetzt und bei 37 Grad Celcius 60 Minuten inkubiert.

Danach wurden in den Proben folgende Laborparameter analysiert:

Hämatokrit, Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation, spontane Thrombozytenaggregation, ADP- induzierte TA, aPTT, Quick, TZ, Fibrinogen, FVIII:C, RCOF, FVIII:Ag, FIX, FXI, FXII FXIIa.

Nach Abschluss der experimentellen Arbeit sind wir zu den folgenden Schlussfolgerungen gekommen :

In der vorliegenden In Vitro- Untersuchung konnte keine signifikante Beeinflussung der Hämatokritwerte durch die verschiedenen Plasmaexpander festgestellt werden.

Die größte Abnahme der Erythrozytanaggregation wurde durch HES130/0.5 herbeigeführt.

Eine Abnahme wurde hier auch durch Kochsalzlösung verzeichnet, im Vergleich jedoch geringer. Zu einer Zunahme der Aggregation ist es bei den hochmolekularen Stärkelösungen

sowie Dextran gekommen. Innerhalb der Gruppe der verschiedenen Stärkelösungen wirkte die am höchsten substituierte HES200/0.62-0.65 am deutlichsten aggregationsfördernd.

Keine signifikante Beeinflussung zeigte die Gelatinelösung.

Eine Abnahme der Plasmaviskosität ist durch die Kochsalzlösung erreicht worden. Gelatine als auch die niedermolekulare HES130/0.5 Lösung zeigten keine Beeinflussung, während die größte Zunahme durch Dextran Ersatz erreicht worden ist. Bei steigender Substitution innerhalb der HES Gruppe steigt auch die Plasmaviskosität.

Keine signifikanten Veränderungen wurden bei der Messung der spontane Thrombozytenaggregation gesehen.

Erst ab einer 50% prozentigen Verdünnung des Plasmas ist es bei allen Lösungen zu einem signifikanten Anstieg der PTT gekommen. Am deutlichsten waren die Ergebnisse bei Gelatine und Elektrolytlösung. Die Dextran und HES Lösungen unterschieden sich hierbei nicht voneinander.

Ebenfalls erst ab 50% - Ersatz ist es zu einer signifikanten Abnahme des Quick-Wertes gekommen. Auch hier wurde die größte Abnahme durch Elektrolytlösung verursacht. Die Gelatine Lösung unterscheidet sich in der Wirkung auf den Quick-Wert nicht von Dextran bzw. den drei HES Varianten. Keine Rolle scheinen auch die Molekulargröße und Substitutionsgrad der verschiedenen HES Varianten bezüglich Thromboplastinzeit zu spielen. Alle Plasmaersatzlösungen zeigten eine signifikante Abnahme der Fibrinogenkonzentration, wobei auch hier die Elektrolytlösung gefolgt von der Gelatinelösung die größten Abnahmen zeigten. Dextran und die HES Varianten unterschieden sich nicht voneinander.

Der Faktor VIII / von Willebrand Faktor-Komplex setzt sich aus drei messbaren Untereinheiten zusammen (Faktor VIII:C, vWF:Ag, vWF:RCOF). Diese sind von uns getrennt untersucht worden.

Die Faktor VIII:C Konzentration ist von allen Plasmaersatzlösungen signifikant erniedrigt worden , wobei hier jedoch keine Unterschiede untereinander bestanden.

Ab der 50% - Mischung ist es auch zur signifikanten Abnahme der von Willebrand Faktor Konzentration gekommen. Innerhalb der HES Gruppe ist die Abnahme des von Willebrand Faktors nach Verdünnung mit HES130/0.5 deutlich kleiner als nach HES200/0.5 sowie nach HES200/0.62-0.65.

Ebenfalls signifikant erniedrigt wurde der von Willebrand Faktor ab einer Dilution von 50%. Hierbei ist die Reduktion durch HES130/0.5 geringer als durch HES200/0.5 und HES200/0.62-0.65.

Elektrolyt-, Dextran und Gelatinelösung unterscheiden sich nicht signifikant von den hochmolekularen HES- Lösungen in ihrer Wirkung auf den von Willebrand Faktor.

Zu überraschenden Ergebnissen ist es bei der Messung des Ristocetin-Cofaktors gekommen. Alle von uns untersuchten Plasmaersatzpräparate verringerten die Aktivität des Ristocetin Cofaktors erheblich. Dabei unterscheiden sich die Präparate signifikant in ihrer Wirkung auf den FVIII:RCOF. Die Größte Abnahme konnten wir bei HES200/0.62-0.65 verzeichnen, während HES130/0.5 die geringste Abnahme zeigte. Die Abnahme der FVIII/RCOF durch HES200/0.5 ist signifikant größer als durch isotonische Kochsalzlösung. Gelatinelösung führte zu einer signifikant größeren Verringerung als HES130/0.5, wobei die Abnahme durch HES130/0.5 geringer ist als bei den beiden anderen HES Varianten. Auch scheint hier der Substitutionsgrad eine Rolle zu spielen. Die Abnahme durch die höher substituierte HES200/0.62-0.65 Lösung fiel deutlich höher aus, als die durch HES200/0.5.

Die Faktor IX Konzentration wurde erst ab einer Hämodilution von 50% signifikant von allen Präparaten erniedrigt. Einen nennenswerten Unterschied zwischen den einzelnen Plasmaexpandern war jedoch nicht zu messen.

Bei allen Präparaten ist es ebenfalls zu einem signifikanten Abfall der Faktoren XI, XII und XIIIa sowohl in der 20% igen als auch in der 50% igen Verdünnung gekommen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Lösungen konnte jedoch auch hier nicht nachgewiesen werden.

IX Summary

From previous studies already different interactions of various Plasmaexpanders with the coagulation system are well known. In clinical everyday life the indications for plasma expander are various and show a clear rise in the number of applications and frequency. Due to the constant fear of infection by HIV and Hepatitis pathogens the administration of autologous blood transfusions is handled ever strictly and reserved for life threatening conditions.

Thus the estimation of coagulation in the context of haemodilution is of increasing necessity. In our in Vitro studies we have therefore investigated the influence of various plasmaexpanders on the blood coagulation and rheology. Differently modified Hydroxyethylstarch products (HES 130/0.5, HES 200/0.5, HES 200/0.62-0.65), Gelatinose (Gelifundol®), Dextran (Longasteril®) and Isotonic Saline Solution has been used.

After the agreement of an ethic comission venous blood samples of eight probands were taken in a standardized manner.

The blood samples were divided in several equal groups and afterwards the plasma was seperated by centrifuge.

20% of the plasma in the one group and 50% in the other group has been replaced by the different plasma-substitutes. Subsequently the plasma-substitute- mixture was mixed again with the autologous cells and incubated at 37C for 60 minutes.

Following haematological parameters were analysed in the blood samples:

- Haematocrit
- Plasma Viscosity
- Erythrocyteaggregation
- Spontaneous Thrombocyteaggregation
- ADP induced Thrombocyteaggregation
- a-PTT
- Quick
- TZ
- Fibrinogen
- FVIII : C
- RCOF
- FVIIIIR : Ag
- FIX
- FXI
- FXII
- FXIIa

At the end of the studies we came to the following conclusions:

In the available in Vitro investigation no significant influence of the Haematocrit values could be determined by the different Plasmaexpanders.

The highest decrease of the Erythrocyteaggregation has been caused by HES 130/0.5. A decrease has been registered here also by the Saline Solution, in the comparison however smaller. The high molecular Starch solution as well as the Dextran did show an increase of aggregation. Within the group of of the various Hydroxyethylstarch solutions the most highly

substituted HES 200/0.62-0.65 caused the most significant influence positive aggregation effect. No significant influence has been noted with gelatinose solution.

Reduction of the Plasma Viscosity occurred with saline solution. Gelatinose and the low molecular HES130/0.5 solution did not have any influence, while the largest increase was reached by the plasmaexchange with Dextran. With rising substitution the Plasma viscosity rises as well in the group of HES variants.

No significant changes were seen in the Spontaneous Thrombocyttagregation.

Only starting from 50% dilution all plasmaexpanders showed significant raise of a-PTT. The most significant results here were found with Gelatinose and Saline. Dextran and HES did not differ from each other.

The Quick value was significantly effected only in 50% dilution. The highest decrease again was caused by Elektrolytsolution. Gelatinose did not differ from Dextran and the differently substituted HES. Molecular size and substitution grade seems not to play a role.

Fibrinogen concentration did show a significant decrease in all plasma replacements, whereby the highest decrease was caused by Elektrolytsolution followed by Gelatinose. Dextran and the different HES variations did not differ from each other.

Factor VIII/von Willebrand-factor-complex is built out of three measurable subunits (Factor VIII:C, vWF:Ag, vWF:RCOF). These subunits have been investigated separately.

Factor VIII:C concentration was significantly decreased by all Plasma substitutes to the same extent. Electrolyte-, Dextran- and Gelatinose solution did not differ significantly from the high molecular HES solutions in their effect on von Willebrand Factor.

Surprising results have been measured with the Ristocetin Cofactor. All Plasma preparations reduced the activity of the Ristocetin Cofactor substantially. The preparations themselves differ significantly in their effect on the FVIII:RCOF. We registered the highest decrease with HES 200/0.62-0.65, while HES 130/0.5 had the smallest decrease. The decrease of the FVIII/RCOF by HES200/0.5 is significantly larger than by isotonic saline solution. Gelatinose led to a significantly larger decrease than HES130/0.5, whereby the decrease with HES130/0.5 is less than with the two other HES variants. Again here the substitution degree seems to play a role. The decrease by the more highly substituted HES200/0.62-0.65 has been significantly higher than by HES200/0.5.

Factor IX concentration has only been degraded in the 50% haemodilution group significantly by all preparations. However a considerable difference between the individual plasmaexpanders could not be measured.

In all the preparations there has been seen significant decrease in the Factors XI, XII and XIIIa at the 20% and also in the 50% dilution. A significant difference between the individual solutions could not be proven here.

X Literaturverzeichnis

1. Abramson, N.

Plasma expanders and bleeding.

Ann Intern. Med.108 : 307 (1988)

2. Audibert G, Donner M, Lefevre JC, Stoltz JF, Laxenaire MC.

Rheologic effects of plasma substitutes used for preoperative hemodilution.

Anesth Analg. 1994 Apr;78(4):740-5.

Departement d'Anesthesie-Reanimation, CHU Hopital Central, Nancy, France

3. Batlle J, del Rio F, Lopez Fernandez MF, Martin R, Lopez Borrascas A.

Effect of dextran on factor VIII/von Willebrand factor structure and function.

Thromb Haemost. 1985 Oct 30;54(3):697-9.

4. Biggs, R., McFarlane, R.G.

Human blood coagulation disorders

Blackwell Scientific Publications, Oxford 1962

5. Böttcher, Brockhaus, Hellstern, Klose, Rasche, Schimpf, Scharrer, Schramm, Wenzel

Die PTT verschiedener Hersteller als Suchtest von Faktor VIII- Mangelzuständen

In: G. Landbeck, R.Marx, und H.P. Stolte, 10. Hämophilie Symposium,

Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, München

6. Boldt J, Zickmann B, Rapin J, Hammermann H, Dapper F, Hempelmann G.

Influence of volume replacement with different HES-solutions on microcirculatory blood flow in cardiac surgery.

Acta Anaesthesiol Scand. 1994 Jul;38(5):432-8.

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Justus-Liebig-University Giessen, Germany.

7. Born GV, Cross MJ.

EFFECTS OF INORGANIC IONS AND OF PLASMA PROTEINS ON THE AGGREGATION OF BLOOD PLATELETS BY ADENOSINE DIPHOSPHATE

J Physiol. 1964 Mar;170:397-414.

8. Braun B (1998)

Fachinformation : Volumenersatz- Kompetenz aus einer Hand, 9, 21.

Braun B Melsungen AG, Melsungen

9. Brazil EV, Coats TJ.

Sonoclot coagulation analysis of in-vitro haemodilution with resuscitation solutions.

Accident and Emergency Department, Royal London Hospital, Whitechapel, UK.

J R Soc Med. 2000 Oct;93(10):507-10.

10. Breddin, K., Grun, H., Kryzwanek, H.J., Schremmer, M.M.,

On the measurement of spontaneous platelet aggregation. The platelet aggregation.

Art III. Methods and first clinical results. Thromb. Haemos. 48 261- 272 (1975)

11. Brehme S, Keysser G, Turowski A, Schmidt HH.

Hemorheologic effects of hydroxyethyl starch 200/0.5, dextran 40, oxypolygelatine and full electrolyte solution over 48 hours

Z Gesamte Inn Med. 1993 Oct;48(10):506-10

Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pulmologie, Humboldt-Universität zu Berlin, Charité

12. Castro VJ, Astiz ME, Rackow EC.

Effect of crystalloid and colloid solutions on blood rheology in sepsis

Shock. 1997 Aug;8(2):104-7.

New York Medical College, Saint Vincents Hospital and Medical Center, New York 10011, USA.

13. Clauss, A.:

Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens

Acta. Hämatologie 17, 237-246, 1957

14. Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, Cheung AT.

Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity.

Anesth Analg. 2003 Jan;96(1):307; author reply 307-8..

15. Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR.

Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight.

Arbeitsgruppe Hamostaseologie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Germany.

Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Oct;44(9):1116-21.

16. Ehrly, A.M.

Allgemeiner Überblick zur Hämodilution in L. Heilmann, M. Beez. Neuere klinische Aspekte zur Hämodilution

Schattauer Verlag, Stuttgart New-York, 3-13, (1987)

17. Ehrly, A.M., Landgraf, H., Saeger-Lorenz, K., Hasse, S.,

Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes nach Infusion von niedermolekularen Hydroxyäthylstärke bei gesunden Probanden.

Infusionstherapie 6, 331-336, 1979

18. Evans PA, Garnett M, Boffard K, Kirkman E, Jacobson BF.

Evaluation of the effect of colloid (Haemaccel) on the bleeding time in the trauma patient.

Department of Accident and Emergency, Leicester Royal Infirmary, UK.

J R Soc Med. 1996 Feb;89(2):101P-4P.

19. Evans PA, Madira W, Riyatt MS, Errington M, Heptinstall S.

Changes in plasma ionised calcium within 24 hours of trauma in patients infused with the calcium containing colloid Haemaccel during fluid resuscitation

Department of Accident and Emergency Medicine, Leicester Royal Infirmary, United Kingdom

Accid Emerg Med. 1997 Mar;14(2):73-5.

20. Förster H, Ferber H (1987)

Bedeutung von Molekulargewicht und Substitutionsgrad der Hydroxyäthylstärke für die klinische Anwendung

Anaesthesist 36 Suppl : 243

21. Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA.

The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function

Department of Anesthesiology and Intensive Care B, University of Vienna, School of Medicine, Vienna, Austria.

Anesth Analg. 2001 Jun;92(6):1402-7.

22. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT, Haagenaars JA, van Oeveren W, Bepperling F.

A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery

Department of Anesthesiology, University Hospital Groningen, The Netherlands.

Can J Anaesth. 2000 Dec;47(12):1207-15.

23. Haass A, Kroemer H, Jager H, Muller K, Decker I, Wagner EM, Schimrigk K.

Dextran 40 or HES 200/0.5? Hemorheology of the long-term treatment of ischemic cerebral attacks

Dtsch Med Wochenschr. 1986 Oct 31;111(44):1681-6.

24. Haas, A.:

Therapie des akuten ischämischen Insultes

Nervenheilkunde 8 : 35 – 45 (1981)

25. Haas, A.; Stoll, Treib,J.

Hämodilution bei cerebralen Durchblutungsstörungen. In : Hämodilution. Neue Aspekte in der Behandlung von Durchblutungsstörungen.

Springer, Berlin, 70 – 145 (1992)

26. Haas, A., Treib, J., Pindur, G., Miyashita, C.

Different effects of low and high substituted hydroxyethyl starches on haemorheology and coagulation.

Cin. Haemorheology 9, 475 (1989)

27. Haas, A., Treib, J., Pindur, G., Miyashita, C., Wenzel, E.,
Dependence of haemorheological and haemostaseologic effects on the hydroxylation degree
and mode of starch.
J. Clin. Exp. Haematology 60, 116 (1990)

28. Harke H, Thoenies R, Margraf I, Momsen W.
[The influence of different plasma substitutes on blood clotting and platelet function during
and after operations (author's transl)]
Anaesthesist. 1976 Aug;25(8):366-73

29. Heptinstall S.
The use of a chelating ion-exchange resin to evaluate the effects of the extracellular calcium
concentration on adenosine diphosphate induced aggregation of human blood platelets.
Thromb Haemost. 1976 Aug 31;36(1):208-20.

30. Huttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H.
Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in
patients undergoing major abdominal surgery.
Br J Anaesth. 2000 Sep;85(3):417-23.

**31. Jamnicki M, Bombeli T, Seifert B, Zollinger A, Camenzind V, Pasch T, Spahn
DR.**
Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on
blood coagulation
Anesthesiology. 2000 Nov;93(5):1231-7.
Institute of Anesthesiology, University Hospital, Zurich, Switzerland

32. 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 Feb;96(2):363-8, table of contents

Jones SB, Whitten CW, Despotis GJ, Monk TG.

33. Jung, F., Kiesewetter, H., Roggenkamp, H.G., Nüttgens, H.P., Ringelstein, E.B., Gergards, M., Kotitschke, G., Wenzel, E., Zeller, H.:

Bestimmung der Referenzbereiche rheologischer Parameter: Studie an 653 zufällig ausgewählten Probanden im Kreis Aachen.

Klein. Waschr. 64, 375-381, 1986

34. Jung F, Koscielny J, Mrowietz C, Forster H, Schimetta W, Kiesewetter H, Wenzel E.

The effect of molecular structure of hydroxyethyl starch on the elimination kinetics and fluidity of blood in human volunteers

Arzneimittelforschung. 1993 Feb;43(2):99-105.

Abteilung für klinische Hamostaseologie und Transfusionsmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Österreich.

35. Jung, F., Pindur, G., Wenzel, E.

Does 6% Hydroxyethylstarch (HES 200/ 0.62-0.66) influence haemostasis?

Cin. Haemorheology 13 : 93-95 (1993)

36. Jung, F., Roggenkamp, H.G., Schneider, R., Kiesewetter, H.

Das Kapillarschlauch- Plasmaviskosimeter, ein neues Gerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität.

Biomed. Technik 28, 249-252, 1983

**37. Kapiotis, S., Quehenberger, P., Eichler, H.G., Schwartzinger, I., Partan, C.,
Schneider, B., Lechner, K., Speiser, W.,**

Effect of Hydroxyethylstarch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers

Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, University of Vienna, Austria

Criti. Care Medicin, 1994 Apr. 22 606-612

38. Kieseletter, H., Radke, H., Schneider, R., Mussler, K., Scheffler, A., Schmid-Schönbein, H.

Das Mini-Erythrozytenaggregometer: Ein neues Gerät zur schnellen Quantifizierung des Ausmaßes der Erythrozytenaggregation,

Biomed. Technik 27, 209- 213, 1982

39. Köhler H (1981)

Behandlung mit kolloidalen Infusionslösungen

Intensive Care Medicin (Germany) 6: 1-8

40. Konrad, CJ., Markle, TJ., Schuepfer, GK., Gerber, GK., Tschopp, M.

In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions on coagulation

Using Sonoclot for analysis

Anaesthesiology 91 : A 509

41. Kroll W, Gerner P, Colombo T, Ramschak H, Hinghofer-Szalkay H, List WF.

The effect of 6% HES 200/0.6-0.66 on plasma volume and blood coagulation

Infusionsther Transfusionsmed. 1992 Aug;19(4):171-80.

42. Langer R, Jordan U, Wolfle A, Henrich HA.

Action of hydroxyethyl starch (HES) on the activity of plasmatic clotting factors.

Clin Hemorheol Microcirc. 1998 Jul;18(2-3):103-16.

Chirurgische Universitätsklinik, Experimentelle Chirurgie, Würzburg, Germany.

43. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P.

Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5.

Anesth Analg. 2001 Apr;92(4):855-62.

44. 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 Jul-Aug;25(4):306-9.

45. Mardel SN, Saunders FM, Allen H, Menezes G, Edwards CM, Ollerenshaw L, Baddeley D, Kennedy A, Ibbotson RM.

Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes.

North Staffordshire Trauma Centre, Hartshill, Stoke on Trent.

Br J Anaesth. 1998 Feb;80(2):204-7.

46. Marder VJ, Mannucci PM, Firkin BG, Hoyer LW, Meyer D.

Standard nomenclature for factor VIII and von Willebrand factor: a recommendation by the International Committee on Thrombosis and Haemostasis.

Thromb Haemost. 1985 Dec 17;54(4):871-2.

47. Peter K, Gander HP, Lutz H, Nold W, Stosiek U.

The influence of hydroxyethyl starch on blood clotting

Anaesthesist. 1975 May;24(5):219-24.

48. 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 Jan;31(1):250-4.

Department of Pharmacology, United Arab Emirates University, Al Ain.

49. Pindur, G., Haas, A., Treib, J., Miyashita, C., Koehler, M., Scheffler, P., Seyfert, U.T., Kieseewtter, H., Wenzel, E.:

Influence of Hydroxyethylstarch on haemostatic and rheological parameters during treatment of cerebrovascular disease.

Thrombosis and Haemostasis 62: 586 (1989)

50. 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

Br J Anaesth. 1998 May;80(5):612-6.

Department of Anaesthesia, University of Cape Town, South Africa.

51. Sander O, Reinhart K, Meier-Hellmann A.

Equivalence of hydroxyethyl starch HES 130/0.4 and HES 200/0.5 for perioperative volume replacement in major gynaecological surgery.

Acta Anaesthesiol Scand. 2003 Oct;47(9):1151-8.

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Friedrich-Schiller-University Jena, Jena, Germany, Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, Helios Clinics Erfurt GmbH, Erfurt, Germany.

52. Scheffler P, Jung F, Mrowietz C, Waldhausen P, Leipzig G, Hauser B.

Hemorheologic, micro- and macrocirculatory effects of hypervolemic infusions of middle molecular weight hydroxyethyl starch (10%, 200,000/0.62) in healthy probands

Infusionsther Klin Ernahr. 1987 Oct;14(5):233-8

Abteilung für Klinische Haemostaseologie und Transfusionsmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar.

53. Schroll, A.

Meßmethoden in der Gerinnungsanalytik: Vergleich von Thromboplastinpräparaten

Diagnostik 10, 202-206, 1977

54. Seaman, G.V.F., Engel, R., Swank, R.L., Hissen, W.,

Circadian periodicity in some physiological parameters of circulating blood

Nature 499, 833-835 (1965)

55. Sefrin P, Rauch S, Zieglmeyer C.

Changes in blood coagulation in treatment with hydroxyethyl starch

Anaesthesiol Reanim. 1998;23(6):149-56.

Klinik für Anesthesiologie, Universität Würzburg.

56. Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, Currilin E, Schulte am Esch J, Freitag M, Schulte am Esch J.

Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution.

Anesth Analg. 2003 Apr;96(4):936-43

Department of Anesthesiology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martini Strasse 52, 20246 Hamburg, Germany.

57. Stoll M, Treib J, Schenk JF, Windisch F, Haass A, Wenzel E, Schimrigk K.

No coagulation disorders under high-dose volume therapy with low-molecular-weight hydroxyethyl starch

Haemostasis. 1997 Sep-Oct;27(5):251-8.

Department of Neurology, University of the Saarland, Homburg, Germany

58. Strauss RG, Stump DC, Henriksen RA.

Hydroxyethyl starch accentuates von Willebrand's disease.

Transfusion. 1985 May-Jun;25(3):235-7.

59. Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R.

Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII.

Transfusion. 1985 Jul-Aug;25(4):349-54.

60. Symington, B.E. :

Hetastarch and bleeding complication.

Ann. Intern. Med. 105 : 627 – 628 (1986)

61. Tek I, Arslan O, Arat M, Ozcan M, Akdag B, Ilhan O.

Effects of replacement fluids on coagulation system used for therapeutic plasma exchange.

Transfus Apheresis Sci. 2003 Feb;28(1):3-7.

62. Thurner F (1994)

Vergleich vier verschiedener Plasmaexpander bezüglich plasmatischer und thrombozytärer Gerinnungsstörung

Anaesthesiolog. Intensivmedizin Notfallmed 19: 8-13

63. Treib J, Haass A, Pindur G

Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch

Thromb Haemost. 1997 Sep;78(3):974-83

Dept. of Neurology, University of the Saarland, Homburg, Germany

64. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Jung F, Wenzel E, Schimrigk K

Increased haemorrhagic risk after repeated infusion of highly substituted medium molecular weight hydroxyethyl starch

Arzneimittelforschung. 1997 Jan;47(1):18-22.

Department of Neurology, University of the Saarland, Homburg, Germany

65. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Seyfert UT, Treib W, Wenzel E, Schimrigk K.

Influence of low molecular weight hydroxyethyl starch (HES 40/0.5-0.55) on hemostasis and hemorheology

Haemostasis. 1996 Sep-Oct;26(5):258-65.

Department of Neurology, University of the Saarland, Homburg, Germany.

66. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Treib W, Wenzel E, Schimrigk K.

Influence of low and medium molecular weight hydroxyethyl starch on platelets during a long-term hemodilution in patients with cerebrovascular diseases.

Arzneimittelforschung. 1996 Nov;46(11):1064-6.

Neurologische Klinik, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg, Germany.

67. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K.

All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation.

Transfusion. 1996 May;36(5):450-5.

Department of Neurology, University of the Saarland, Homburg, Germany.

68. Treib J, Haass A, Pindur G, Treib W, Wenzel E, Schimrigk K.

Influence of intravascular molecular weight of hydroxyethyl starch on platelets.

J Haematol. 1996 Mar;56(3):168-72.

Dept. of Neurology, University of the Saarland, Homburg, Germany.

69. Woessner R, Grauer MT, Dieterich HJ, Treib W, Stoll M, Treib J.

Influence of long-term volume therapy with hydroxyethyl starch on leukocytes in patients with acute stroke.

Arzneimittelforschung. 2003;53(6):402-6.

70. Zimmermann T.S., Ruggeri Z.M.

Von Willebrands-Disease

Clin. Hematology 12 175-200, 1983

XI ANHANG

XI.1 Erhebungsbogen

HÄMODILUTIONSSTUDIE Proband Nr. :

!!!!! Studienausschluss bei Rauchern, NSAIDs < 7 Tage !!!!!

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Größe:

Gewicht:

Anamnese:

-- Medikamentenanamnese :

-- Letzter Alkoholgenuss :

-- Vorerkrankungen an Leber ?, Niere ?, der Blutbildung ?

Datum.....

Unterschrift Arzt.....

XI.2 Einverständniserklärung

Hämodilutionsstudie Einverständniserklärung

Sehr geehrter Proband,

im Rahmen einer Studie führt das Institut für Hämostaseologie Untersuchungen zur Analyse der Blutgerinnung durch.

Im Rahmen der Untersuchung sollen aus einem liegenden venösen Katheter circa 350 ml Blut abgenommen werden.

Das entnommene Blut wird im Labor mittels anerkannter Analyseverfahren untersucht.

Über eine Teilnahme an einer Kontrolle wären wir sehr dankbar.

Ich erkläre mich bereit, an der oben erwähnten Studie teilzunehmen und bin mit dem beschriebenen Vorgehen einverstanden. Die detaillierte Studienbeschreibung habe ich gelesen und verstanden.

Datum.....

Unterschrift Proband.....

Arzt.....

XII. Lebenslauf

PERSONALIEN

Name :	Khadrawi
Vorname :	Alexander
Geburtsname :	Schug
Geburtsdatum :	04/11/1965
Geburtsort :	Oberkirchen/Saar
Familienstand :	verheiratet
Ehefrau :	Sabine
Vater :	Erhard Schug
Mutter :	Gudrun Schug, geb. Eckert

SCHULISCHER WERDEGANG

Realschule Baumholder	Juli 1976 – Juni 1982
Heinrich Heine Gymnasium Kaiserslautern :	Aug. 1982 – Juni 1985

MILITÄRDIENST

Grundwehrdienst Artillerieschule Idar-Oberstein	Okt. 1985 – Jan.1987
Oberstabsarzt der Reserve	Seit Dezember 2002

MEDIZINISCHE AUSBILDUNG

Gutenberg Universität Mainz	April 1989 – Okt. 1990
Universitätsklinik Homburg / Saar	Okt. 1990 – Juni 1997

ERLAUBNIS für die Tätigkeit als AIP

Juli 1997

APPROBATION als Arzt

März 1999

GENERAL MEDICAL COUNCIL LONDON

Certificate of Full Registration as a Medical Practitioner	Juni 2001
--	-----------

WEITERBILDUNG ZUM FACHARZT DER ORTHOPÄDIE

Kreiskrankenhaus Ottweiler

- Orthopädie AIP Juli 1997 – Feb. 1999
- Assistenzarzt Allgemeinchirurgie Feb. 1999 – Feb. 2000
- Assistenzarzt Orthopädie Feb. 2000 - Feb. 2001

Watford General Hospital London

- Specialist Registrar in Orthopädie / Traumatologie Feb. 2001 – Feb. 2002

Kreiskrankenhaus Ottweiler

- Assistenzarzt Orthopädie Feb. 2002 – Aug 2003

Oxford University Radcliffe Hospital

- Clinical Fellowship Orthopädie / Traumatologie Aug 2003 – Feb 2004

Mayday University Clinic Croydon / South London

- Senior Registrar Orthopaedic / Trauma Mai 2004 – Juli 2004

Birmingham Heartland University Clinic

- Senior Registrar Orthopaedic / Trauma seit Juli 2004

XIII DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Herrn **Professor Dr. Ing. F. Jung** für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung während der Arbeit danken.

Des weiteren danke ich dem Direktor der Abteilung der Hämostaseologie, Herrn **Professor Dr. Seyfert**, für die großzügige Bereitschaft, die zahlreichen Gerinnungsanalysen in seinem Labor durchgeführt haben zu dürfen.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn **Dr. C. Mrowietz** für seine Hilfsbereitschaft bei der Organisation dieser Bestimmungen danken.

Ferner danke ich natürlich auch allen **Probanden** , die sich bereitwillig der Untersuchung zur Verfügung gestellt haben.

XII. Lebenslauf

PERSONALIEN

Name :	Schug
Vorname :	Alexander
Geburtsname :	Schug
Geburtsdatum :	04/11/1965
Geburtsort :	Oberkirchen/Saar
Familienstand :	verheiratet
Ehefrau :	Anita
Vater :	Erhard Schug
Mutter :	Gudrun Schug, geb. Eckert

SCHULISCHER WERDEGANG

Realschule Baumholder	Juli 1976 – Juni 1982
Heinrich Heine Gymnasium Kaiserslautern :	Aug. 1982 – Juni 1985

MILITÄRDIENST

Grundwehrdienst Artillerieschule Idar-Oberstein	Okt. 1985 – Jan.1987
Oberstabsarzt der Reserve	Seit Dezember 2002

MEDIZINISCHE AUSBILDUNG

Gutenberg Universität Mainz	April 1989 – Okt. 1990
Universitätsklinik Homburg / Saar	Okt. 1990 – Juni 1997

ERLAUBNIS für die Tätigkeit als AIP

Juli 1997

APPROBATION als Arzt

März 1999

GENERAL MEDICAL COUNCIL LONDON

Certificate of Full Registration as a Medical Practitioner	Juni 2001
--	-----------

WEITERBILDUNG ZUM FACHARZT DER ORTHOPÄDIE / UNFALLCHIRURGIE

Kreiskrankenhaus Ottweiler

- Orthopädie AIP Juli 1997 – Feb. 1999
- Assistenzarzt Allgemeinchirurgie Feb. 1999 – Feb. 2000
- Assistenzarzt Orthopädie Feb. 2000 - Feb. 2001

Watford General Hospital London

- Specialist Registrar in Orthopädie / Traumatologie Feb. 2001 – Feb. 2002

Kreiskrankenhaus Ottweiler

- Assistenzarzt Orthopädie Feb. 2002 – Aug 2003

Oxford University Radcliffe Hospital

- Clinical Fellowship Orthopädie / Traumatologie Aug 2003 – Feb 2004

Mayday University Clinic Croydon / South London

- Senior Registrar Orthopädie / Trauma Mai 2004 – Juli 2004

Birmingham Heartland University Clinic

- Senior Registrar Orthopaedic / Trauma Juli 2004 – Oktober 2005

Universitätsklinikum Aachen

- Oberarzt Unfallchirurgie seit November 2005

