

Klinik für Anaesthesiologie  
des Klinikums rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Untersuchung zur Wirkung wiederholter Gaben von  
Hydroxyethylstärke auf die Blutgerinnung**

Annegret Millin

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Privatdozent Dr. E. K. E. P. Entholzner
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 18.04.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2002 angenommen.

Meinen lieben Eltern

# Verzeichnis der Abkürzungen

A	Amplitudengröße [mm]
C2	Kohlenstoffatom 2
C6	Kohlenstoffatom 6
CB	Citratblut
CFT	Gerinnselformungszeit [s]
CT	Gerinnungszeit [s]
CaCl <sub>2</sub>	Calciumchlorid
ExTEG	extrinsisch aktivierte Thrombelastographie
F VIII RCoF	Faktor VIII Ristocetionkofaktor
HAES	Hydroxyaethylstärke
HTEG	Thrombelastographie nach Hartert
InTEG	intrinsisch aktivierte Thrombelastographie
KD	Kilodalton
M	molar
MA	Maximalamplitude [mm]
MCF	maximale Gerinnselfestigkeit
PPP	plättchenarmes Plasma (platelet poor plasma)
TEG	Thrombelastographie
TPZ	Thromboplastinzeit nach Quick
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
g	Erdbeschleunigung
mm	Millimeter
roTEG	Thrombelastographie nach Rotationsprinzip
s	Sekunden
vWF	von Willebrand-Faktor

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Zielsetzung . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1	Patientenkollektiv . . . . .	10
2.1.1	Einschlußkriterien . . . . .	10
2.1.2	Ausschlußkriterien . . . . .	10
2.1.3	Abbruchkriterien . . . . .	10
2.2	Infusionstherapie . . . . .	11
2.3	Blutentnahmen . . . . .	11
2.4	Plasmagewinnung . . . . .	11
2.5	Thrombelastographie (TEG) . . . . .	11
2.5.1	Prinzip der Thrombelastographie . . . . .	12
2.5.1.1	klassische Thrombelastographie (Thrombelastographie nach Hartert = HTEG) . . . . .	13
2.5.1.2	roTEG-Analyse . . . . .	13
2.5.2	Thrombelastographische Messungen . . . . .	14
2.5.2.1	Extrinsisch aktivierte Thrombelastographie (ExTEG) . . . . .	14
2.5.2.2	Intrinsisch aktivierte Thrombelastographie (InTEG) . . . . .	14
2.5.2.3	In vitro-Hämodilution . . . . .	15

2.6	Plasmatische Gerinnungsparameter . . . . .	15
2.6.1	Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ) . . . . .	15
2.6.2	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, PTT)	16
2.6.3	Fibrinogen (Faktor I) . . . . .	16
2.6.4	Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (F VIII RCoF) . . . . .	17
2.7	Hämatokrit und Thrombozytenzahl . . . . .	17
2.8	Statistische Methoden . . . . .	17
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1	Patientenkollektiv . . . . .	19
3.2	Thrombelastographie . . . . .	19
3.2.1	Extrinsisch aktivierte Thrombelastographie . . . . .	19
3.2.1.1	Gerinnungszeit (CT) . . . . .	19
3.2.1.2	Gerinnselbildungszeit (CFT) . . . . .	20
3.2.1.3	Maximalamplitude (MA) . . . . .	22
3.2.2	Intrinsisch aktivierte Thrombelastographie . . . . .	24
3.2.2.1	Gerinnungszeit (CT) . . . . .	24
3.2.2.2	Gerinnselbildungszeit (CFT) . . . . .	26
3.2.2.3	Maximalamplitude (MA) . . . . .	27
3.3	Plasmatische Gerinnungsparameter . . . . .	30
3.3.1	Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ) . . . . .	30
3.3.2	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	31
3.3.3	Fibrinogen (Faktor I) . . . . .	31
3.3.4	Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (F VIII RCoF) . . . . .	32
3.4	Hämatokrit . . . . .	33
3.5	Thrombozytenzahl . . . . .	34
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1	Physiologische Grundlagen . . . . .	36
4.2	Methodik . . . . .	37

4.2.1	Patientenkollektiv . . . . .	37
4.2.2	roTEG versus HTEG . . . . .	38
4.2.3	Einfluß von Temperatur und pH-Wert . . . . .	38
4.2.4	Plasmatische Gerinnungsparameter . . . . .	39
4.2.5	Hydroxyethylstärke . . . . .	39
4.3	Extrinsische Aktivierung . . . . .	41
4.4	Intrinsische Aktivierung . . . . .	43
4.5	Veränderungen des Fibrinogens und von Willebrand-Faktor	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>A</b>	<b>Danksagung</b>	<b>61</b>
<b>B</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>62</b>

# 1 Einleitung

Hydroxyaethylstärke (HAES) ist eine semisynthetisch hergestellte hochpolymere Glukoseverbindung, welche in wässriger Lösung als Plasmaersatz verwendet wird.

Sie gehört, wie Dextran und Gelatine, zu den künstlichen kolloidalen Volumenersatzmitteln und wird zur Therapie und Prophylaxe von Volumenmangel- und Schockzuständen, zur Fremdbluteinsparung bei chirurgischen Eingriffen und zur therapeutischen Blutverdünnung eingesetzt. Der Einsatz von HAES als Volumenersatz bei Operationen oder Traumen soll die kolloidosmotische Wirkung des Serumalbumins ersetzen [1]. Denn kolloidale Lösungen enthalten Moleküle größeren Molekulargewichtes, welche nicht ohne weiteres den Intravasalraum verlassen können. Dadurch haben diese Substanzen eine größere intravasale Verweildauer und somit einen länger andauernden Volumeneffekt als kristalloide Lösungen, bei denen durch die Senkung des kolloidosmotischen Druckes ein großer Teil der infundierten Flüssigkeit in den interstitiellen Raum diffundiert.

Bei der therapeutischen Blutverdünnung, der Hämodilution, stehen die Senkung des Hämatokrits und der Blutviskosität im Vordergrund [25, 27, 28, 32]. Die Blutviskosität spielt eine bedeutsame Rolle in der Mikrozirkulation. Hier ist aufgrund der geringen Gefäßdiameter, gemäß des Hagen-Poiseuille-Gesetzes, die Viskosität entscheidend für die Fließgeschwindigkeit des Blutes. Die rheologische Therapie mittels HAES basiert auf der Annahme, daß eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes eine gesteigerte Kapillardurchblutung und damit eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Gewebes zur Folge hat. Dieses Wirkprinzip macht man sich in großem Ausmaß in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde zunutze, um Patienten mit akuter cochleo-vestibulärer Insuffizienz zu therapieren.

Hydroxyaethylstärke wird entweder aus Mais- oder Kartoffelstärke gewonnen, wobei die Stärke aus niedermolekularer Amylose und zum größeren Teil aus hochmolekularem, verzweigtem Amylopektin besteht. Zur Herstellung von Hydroxyaethylstärke werden die Rohstoffe zunächst einer Teilhydrolyse unterzogen, um Stärkemoleküle mit mittlerem Molekulargewicht von z. B. 450 KD, 200 KD oder 70 KD zu erhalten. In dieser Form wäre die Stärke nicht infusionsgeeignet, da sie von der körpereigenen Amylase sofort gespalten und renal eliminiert werden würde. Um dies zu verzögern, wird die teilabgebaute Stärke mit Hydroxyaethylgruppen substituiert. Ein Substitutionsgrad von z. B. 0,5 bedeutet, daß auf

10 Glucose-Einheiten des Amylopectin-Gerüsts rein rechnerisch 5 Hydroxyäthylgruppen kommen. Dabei ist zu beeinflussen, welches Kohlenstoffatom des Glucosemoleküls eine Hydroxyäthylgruppe erhält. Bevorzugt werden das C2- und C6-Atom besetzt. Aus diesem C2/C6-Verhältnis ergibt sich das Substitutionsmuster [1, 39].

Diese unterschiedlichen Möglichkeiten des chemischen Aufbaus der Hydroxyäthylstärke machen deutlich, daß die verschiedenen HAES-Präparate nicht willkürlich miteinander zu vergleichen sind [55, 58]. Es gilt die Regel, je größer das Molekulargewicht, je höher der Substitutionsgrad und je größer das C2/C6-Verhältnis, desto länger verweilen die Stärkemoleküle intravasal [3, 30, 59]. Diese Faktoren beeinflussen also den Hämodilutionseffekt und implizit die Nebenwirkungen dieser Präparategruppe.

Aufgrund der Tatsache, daß HAES aus Mais- oder Kartoffelstärke gewonnen wird, besteht keinerlei Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten; auch ist die Inzidenz anaphylaktoider Reaktionen sehr gering [41, 51, 23]. Als weitere Vorteile der Hydroxyäthylstärke sind der kosteneffiziente Einsatz und die, im Vergleich zu natürlichen Kolloiden wie Humanalbumin, unbeschränkte Herstellbarkeit zu nennen [41, 4, 57].

Als unerwünschte Wirkungen werden eine Beeinflussung des Gerinnungssystems, Nierenfunktionsstörungen, Juckreiz und anaphylaktoide Reaktionen beschrieben.

Die Wirkung von HAES auf die Blutgerinnung wird kontrovers diskutiert. Obgleich der Einfluß von Hydroxyäthylstärke auf die Hämostase bei Einhaltung der geforderten Dosisbegrenzung (33 ml/ kg KG) minimal zu sein scheint [38, 40, 23, 44, 45], wurde in der Literatur mehrfach eine Beeinträchtigung der Faktor VIII-Aktivität und der Thrombozytenfunktion im Sinne eines von Willebrand ähnlichen Syndroms beschrieben [47, 48, 42, 52]. Es gibt mehrere neurochirurgische Fallbeschreibungen, die über intrakranielle Blutungen berichten, unabhängig davon, ob HAES perioperativ als Volumenersatz [49, 11] oder als hypervolämische Hämodilution [42, 12] gegeben wurde. Andererseits liegen Berichte über im Einzelfall hochdosierte Gaben von Hydroxyäthylstärke vor, die klinisch keinerlei Zunahme von Blutungskomplikationen erkennen ließen [43, 29, 57, 4].

Die Arbeitsgruppe von Strauss [46] stellte fest, daß mittelmolekulare Hydroxyäthylstärke (264 KD) im Vergleich zu hochmolekularer HAES (450 KD) weniger Effekte auf die Blutgerinnung hat. Spätere Studien zeigten, daß nicht primär das Molekulargewicht, sondern der Substitutionsgrad ein entscheidender Parameter



für den enzymatischen Abbau und die pharmakokinetischen Eigenschaften der Hydroxyäthylstärke ist [20]. Die Arbeitsgruppe von Treib [55, 53] unterstrich die Wichtigkeit des Substitutionsmusters und forderte eine Deklarationspflicht der Hersteller, da ein hohes C2/C6-Verhältnis für eine langsamere Elimination der Hydroxyäthylstärke sorgt und es im Verlauf einer Langzeittherapie zu einer Kumulation der HAES und einer erhöhten Blutungsneigung führen kann.

Die Einflüsse auf die Blutgerinnung wurden in den genannten Studien anhand von plasmatischen Gerinnungstests gemessen. Eine Verlängerung der aPTT nach Hydroxyäthylstärkegabe wurde im Sinne einer intrinsischen Gerinnungsstörung gedeutet [55]. Allerdings gab es kein klinisches Korrelat zu dieser Störung des Gerinnungssystems. Diese Diskrepanz zwischen veränderten plasmatischen Gerinnungsparametern und klinischem Bild des Patienten weist auf eine Einschränkung der Aussagefähigkeit der plasmatischen Gerinnungstests bezüglich eines Blutungsrisikos hin. Hier ist zu beachten, daß konventionelle Gerinnungstests, wie TPZ und aPTT, Endpunktbestimmungen darstellen, die mit der Bildung von ersten Fibrinmonomeren enden.

Da HAES die Gerinnselpolymerisation und Thrombozytenfunktion beeinflusst [40, 36, 8], wurde in dieser Studie primär die Thrombelastographie (TEG) zur Messung funktioneller Defekte des Gerinnungssystems eingesetzt. Die TEG analysiert die Gerinnselentstehung von der Bildung erster Fibrinfäden bis zur maximalen Ausprägung der Gerinnselfestigkeit über die Thrombozytenaggregation bis zur Fibrinolyse [18] und erfaßt somit direkt die Gerinnselpolymerisation und Fibrin/Thrombozyten-Interaktion.

### **1.1 Zielsetzung**

Ziel dieser Studie war es, die Effekte repetitiver Gaben von HAES auf die Blutgerinnung sowohl *in vivo* als auch *in vitro* zu untersuchen. Als Parameter wurden schwerpunktmäßig die aktivierte Thrombelastographie, zur Erfassung der Gerinnungsdynamik sowie der Festigkeit des Gerinnsels, und plasmatische Gerinnungsvariablen analysiert. Zur Untersuchung wurden Patienten ausgewählt, die ausschließlich 500 ml 6 % HAES (200/0,5/5:1) als rheologische Therapie aufgrund akuter cochleo-vestibulärer Insuffizienz (Tinnitus oder Hörsturz) an 10 aufeinanderfolgenden Tagen erhielten und bei denen keine anderen Einflüsse auf die Hämostase bekannt waren.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 35 Patienten konsekutiv aufgenommen, die sich in den Monaten Juni bis November 1998 im Rahmen einer HNO-Behandlung wegen Tinnitus oder Hörsturz einer ambulanten Infusionstherapie mit Hydroxyethylstärke unterzogen. Die biometrischen Daten wurden anhand eines Fragebogens erhoben.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

- HNO-ärztliche Indikation zur 10-tägigen Infusionstherapie mit Hydroxyethylstärke
- schriftliche Einverständniserklärung

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

- vorbestehende Störungen des Gerinnungssystems
- Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Vitamin K-Antagonisten im Untersuchungszeitraum bzw. 14 Tage vor Studienbeginn
- Leberstoffwechselerkrankungen
- Nierenfunktionsstörungen
- Alter < 14 Jahre
- bekannte Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyethylstärke

#### 2.1.3 Abbruchkriterien

- Unverträglichkeitszeichen gegenüber der HAES-Infusion während der Behandlung
- Entwicklung eines Pruritus
- anderweitige Erkrankungen des Patienten
- eigener Wunsch des Patienten

## 2.2 Infusionstherapie

Nach Punktion einer Cubitalvene erhielten die Patienten an zehn aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 500 ml 6%ige HAES-Lösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 000 Dalton, einem Substitutionsgrad von 0,5 und einem C2/C6-Verhältnis von 5:1 (HAES-steril® 6 %, Fa. Fresenius, Bad Homburg) infundiert.

## 2.3 Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten an sechs Zeitpunkten:

An Tag 1, Tag 5 und Tag 10 jeweils vor Infusionsbeginn und 5 min. nach Infusionsende.

Mittels steriler Valu-Sets® (Fa. Becton Dickinson) wurden aus einer ungestauten Cubital- oder Handrückenvene je zweimal 5 ml Citratblut und 3 ml EDTA-Blut abgenommen.

## 2.4 Plasmagewinnung

Plättchenarmes Plasma (PPP) wurde wie folgt gewonnen:

Eine Citratblutprobe (5 ml) wurde 10 Minuten bei 1 500 g zentrifugiert. Das Plasma wurde in Eppendorf-Reaktionsgefäße (3 Aliquots mit jeweils 0,6 ml Plasma) pipettiert und bei -70 °C bis zur Verarbeitung tiefgefroren.

Vor den Analysen wurden die Plasma-Proben im Wasserbad fünf Minuten bei 37 °C aufgetaut.

## 2.5 Thrombelastographie (TEG)

Die Thrombelastographie (TEG) ist eine Methode zur Vollblut-Gerinnungsanalyse, die 1944 von Hartert [24] vorgestellt wurde. Mittels der Thrombelastographie werden die elastischen Eigenschaften des Blutgerinnsels (nachfolgend vereinfachend als „Gerinnselfestigkeit“ bezeichnet) kontinuierlich während des Gerinnungsprozesses aufgezeichnet. Das sich daraus ergebende Diagramm wird als Thrombelastogramm bezeichnet (s. Abb. 2.1) und liefert folgende Informationen:

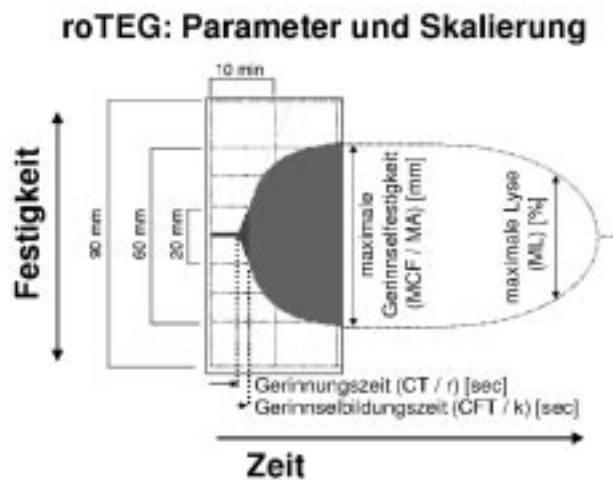


Abbildung 2.1: Thrombelastogramm

- Gerinnungszeit (coagulation time (CT), klassische Bezeichnung: „Reaktionszeit“). Definition: die Zeit (s) vom Beginn der Messung bis zum Erreichen einer Amplitude von 2 mm. Der Normalbereich bei intrinsischer Aktivierung liegt bei 95–205 s, bei extrinsischer Aktivierung bei 25–55 s.
- Gerinnelbildungszeit (clot formation time (CFT), klassische Bezeichnung „Koagulationszeit“). Definition: die Zeit (s) vom Ende der Gerinnungszeit bis zum Erreichen einer Gerinnselfestigkeit, die einem Auseinanderweichen der Kurvenschenkel von 20 mm entspricht. Der Normalbereich ist unabhängig von der Aktivierung, CFT < 180 s
- maximale Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness (MCF), klassische Bezeichnung: „Maximalamplitude“). Definition: die größte erreichte Amplitude in Millimetern. Der Normalbereich liegt unabhängig von der Aktivierung bei 56–74 mm.
- die Entwicklung des Gerinnsels, d. h. die Amplitudengröße (A) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (5, 10, 15, 20, 25 min nach Beginn der Gerinnelbildung) in Millimetern.

### 2.5.1 Prinzip der Thrombelastographie

Eine Blut- oder Plasmaprobe wird mit oder ohne Aktivator in eine zylindrische Küvette verbracht, in welche ein zylindrischer Stempel eintaucht. Zwischen Stempel und Küvette besteht ein Abstand von 1 mm, welcher durch die Probe ausge-

füllt wird. Die Fähigkeit des Gerinnsels, eine mechanische Kopplung zwischen Stempel und Küvette zu erzeugen, wird gemessen. Hierzu gibt es zwei Ausführungsformen:

### 2.5.1.1 klassische Thrombelastographie (Thrombelastographie nach Hartert = HTEG)

Bei dieser Methode wird die Küvette in eine periodische Drehpendelbewegung versetzt ( $4,75^\circ$ ). Der Stempel ist frei hängend an einem Torsionsdraht aufgehängt. Der Torsionsdraht übt dabei ein Rückstellmoment auf den Stempel aus. Solange die Probe flüssig ist, wird die Bewegung der Küvette nicht auf den Stempel übertragen. Sobald sich ein Gerinnsel bildet, haftet es den Oberflächen von Stempel und Küvette an. Das Gerinnsel überträgt dabei die Drehung der Küvette auf den Stempel und zwar in desto größerem Maße, desto stärker das Gerinnsel ausgebildet ist. Die Amplitude der Stempeldrehung ist dabei ein Maß für die Festigkeit des Blutgerinnsels und wird gegen die Zeit aufgetragen.

### 2.5.1.2 roTEG-Analyse

Die roTEG-Analyse ist eine modifizierte Form der Thrombelastographie. Die Geometrie von Stempel und Küvette ist dabei identisch mit der HTEG. Bei der roTEG-Analyse ist der Stempel nicht frei aufgehängt, sondern wird durch ein

#### RoTEG-Meßprinzip:

- Küvette (Einmalartikel) mit Blutprobe (0,3 ml)
- Stempel (Einmalartikel) taucht in das Blut ein und wird durch eine Feder gering nach rechts und links gedreht ( $4,75^\circ$ )
- Gerinnsel hemmt die Drehung des Stempels
- die Drehung des Stempels wird auf die TEG-Amplitude umgerechnet
- Maximalamplitude: Maß für die Festigkeit des Gerinnsels

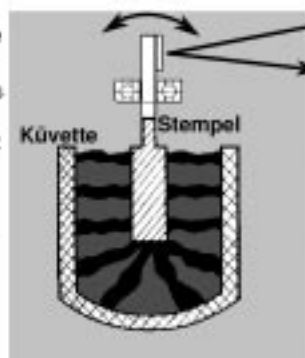


Abbildung 2.2: roTEG-Meßprinzip

Kugellager geführt [6, 7]. Dadurch werden die Freiheitsgrade des Stempels auf Rotation begrenzt (roTEG). Im Gegensatz zur klassischen Thrombelastographie ist die Küvette bei der roTEG-Analyse während der Messung stationär, und der Stempel wird durch ein Federsystem gedreht. Sobald sich ein Gerinnsel ausbildet, wird durch dieses die Drehung des Stempels gehemmt. Die Amplitude der Stempeldrehung wird optisch aufgezeichnet und auf die Gerinnselfestigkeit umgerechnet (s. Abb. 2.2).

### 2.5.2 Thrombelastographische Messungen

Die Messungen wurden auf dem roTEG Coagulation Analyzer (Nobis Labordiagnostica) unmittelbar nach Blutentnahme durchgeführt, computergesteuert ausgewertet und gespeichert. Als Doppelbestimmung wurden ein Ausgangswert vor HAES-Infusion (im weiteren „Ausgangswert“ genannt), ein Wert nach in vitro-Hämodilution (nachfolgend vereinfachend als „in vitro-Wert“ bezeichnet) und ein Wert nach HAES-Infusion (im weiteren „in vivo-Wert“ genannt) bestimmt. Die Proben wurden zuerst extrinsisch, der Thromboplastinzeit entsprechend, und dann intrinsisch, der partiellen Thromboplastinzeit entsprechend, aktiviert.

#### 2.5.2.1 Extrinsisch aktivierte Thrombelastographie (ExTEG)

Bei der ExTEG-Analyse wurde Citratblut mittels der Zugabe von  $\text{CaCl}_2$  (Start-TEG, Nobis, 0,2 molar, HEPES gepuffert) und eines sogenannten Thromboplastinreagenzes (Kaninchenhirn-Thromboplastin, Diagnostic Grifols) aktiviert. Das Thromboplastinreagenz enthält Tissue Factor welcher den Faktor VII aktiviert (extrinsische Gerinnungsaktivierung).

300 µl Citratblut + 20 µl  $\text{CaCl}_2$  + 20 µl Thromboplastina-L -> Start der TEG

#### 2.5.2.2 Intrinsisch aktivierte Thrombelastographie (InTEG)

Bei der InTEG-Analyse wurde Citratblut mittels der Zugabe von  $\text{CaCl}_2$  (Start-TEG, Nobis, 0,2 molar, HEPES gepuffert) und eines aPTT-Reagenzes (InTEG-LS, Nobis) aktiviert. Das aPTT-Reagenz enthält einen sogenannten Kontaktaktivator, welcher zur Aktivierung von Faktor XII führt (intrinsische Gerinnungsaktivierung).

300 µl Citratblut + 20 µl  $\text{CaCl}_2$  + 20 µl InTEG-Aktivator -> Start der TEG

### 2.5.2.3 In vitro-Hämodilution

Zusätzlich zur Gerinnungsanalyse vor und nach Infusion wurden die Effekte der HAES auch in vitro untersucht.

Aus dem vor Infusionsbeginn gewonnenem Blut wurde eine Probe von 270 µl CB mit 30 µl HAES in vitro verdünnt. Diese Verdünnung entspricht theoretisch der in vivo-Verdünnung bei einer Infusionsmenge von 500 ml auf ein Blutvolumen von ca. 5 l. Die Blutproben wurden nach gleichem Schema wie die Blutproben vor und nach Infusion analysiert.

## 2.6 PlasmatISCHE Gerinnungsparameter

Die plasmatischen Gerinnungstests wurden nach Routinemethoden gemessen. TPZ, aPTT, Fibrinogen und von Willebrand-Faktor (Ristocetin-Kofaktor-Aktivität) wurden auf dem Behring Coagulation System (BCS), Fa. Dade Behring, als optische Messungen analysiert. Das Behring Coagulation System ist ein vollautomatischer Zentrifugalanalysator, welcher bei 405 nm die genannten Parameter als Extinktionsmessung bestimmt. Die Pipettierung wird dabei vollautomatisch durchgeführt.

### 2.6.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)

Bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) wird ein sog. Thromboplastinreagenz mit plättchenarmem Plasma versetzt und die Zeit bis zur Gerinnung der Probe gemessen. Das Thromboplastinreagenz ist meist ein Gewebeextrakt, welches reich an Tissue Factor ist und Phospholipide enthält.

Der Tissue Factor ist ein transmembranales Protein, welches in subendothelialen Zellen des Bindegewebes vorkommt und die Gerinnung aktiviert. Die Konzentration des Tissue Factor ist besonders hoch in Geweben, in denen häufig Gerinnung stattfindet (Endometrium) bzw. in denen Blutungen besonders gefährlich sind (Gehirn). Durch Tissue Factor wird der Faktor VII aktiviert, über die Faktoren X und V wird Thrombin aktiviert, welches über die Fibrinbildung den Gerinnungsendpunkt herbeiführt.

Die Thromboplastinzeit ist somit ein Maß für die Aktivität der Faktoren VII, X, V, Thrombin und Fibrinogen (Gruppentest bzw. Globaltest). Die TPZ stellt daher einen Suchtest dar, mit dem das exogene Gerinnungssystem und die gemeinsame

Endstrecke geprüft werden können. Über eine Eichkurve wird die TPZ in % der Norm umgerechnet [50].

Die TPZ wurde mit dem Reagenz Thromborel S (Dade Behring) nach folgendem Ansatz bestimmt:

50 µl PPP + 100 µl Thromborel S -> Detektion des Zeitpunkts der Fibrinbildung

Der Normalbereich liegt zwischen 70–120 % der Norm.

### 2.6.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, PTT)

In der aPTT wird plättchenarmes Plasma mit einem Reagenz versetzt, welches Phospholipide und einen Oberflächenaktivator enthält. Der Oberflächenaktivator führt zur Aktivierung des Faktors XII, welcher über die Faktoren XI, IX, VIII, X und V zur Thrombinbildung und somit zur Gerinnung der Probe führt. Die aPTT ist damit ein Maß für die Aktivität der Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, Thrombin und Fibrinogen. Die Begriffe PTT und aPTT werden synonym gebraucht [50].

Die aPTT wurde mit dem Reagenz Pathromtin SL (Dade Behring) nach folgendem Ansatz bestimmt:

50 µl PPP + 50 µl Pathromtin SL -> 120 s Inkubation -> + 50 µl CaCl<sub>2</sub> (0,02 M)  
-> Detektion des Zeitpunktes der Fibrinbildung

Der Normalbereich liegt bei 28–40 Sekunden.

### 2.6.3 Fibrinogen (Faktor I)

Nach Aktivierung der Gerinnungskaskade und der Thrombin-katalysierten Abspaltung der Fibrinopeptide A und B vom Fibrinogen zu löslichen Fibrinmonomeren erfolgt deren Polymerisation zu stabilem Fibrin.

Das Fibrinogen wurde simultan zur TPZ bestimmt, da die bei der Fibrinbildung im Rahmen der TPZ-Messung entstehende Trübungszunahme proportional zur Fibrinogenkonzentration ist. Der gemessene Trübungswert wird dabei über eine Eichkurve in die Fibrinogenkonzentration umgerechnet [50]. Der Normalbereich liegt bei 1,8–3,5 g/l.



### 2.6.4 Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (F VIII RCoF)

Der von Willebrand-Faktor wurde über die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität bestimmt. Ristocetin ist eine Substanz mit antimikrobiellen Eigenschaften, welche die Thrombozytenaggregation in Abhängigkeit der Konzentration des von Willebrand-Faktors auslöst. Während der Bestimmung der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität wird das Patientenplasma mit stabilisierten Spenderthrombozyten in der Gegenwart des Antibiotikums Ristocetin inkubiert. Bei Aktivität des Ristocetin-Kofaktors werden die Thrombozyten aggregiert. Die abgelaufene Aggregation der Thrombozyten vermindert die Trübung des Reaktionsansatzes. Der Trübungsabfall wird über eine Eichkurve in die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität der Probe in % der Norm umgerechnet [50]. Der Normalbereich liegt bei 70–150 % der Norm. Im Gegensatz zur Bestimmung des vWF-Antigens (immunologische Bestimmung) erfasst die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität nur den funktionalen vWF und wurde aus diesem Grund in dieser Studie durchgeführt.

## 2.7 Hämatokrit und Thrombozytenzahl

Aus dem EDTA-Blut wurden Hämatokrit und Thrombozytenzahl bestimmt (Instrument: Coulter STKS , Fa. Coulter). Verfahren: Widerstandsänderung (Coulter-Prinzip).

## 2.8 Statistische Methoden

Für die statistischen Auswertungen wurde der verteilungsfreie, zweiseitige Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet. Als signifikant wurde  $p < 0,05$ , als hochsignifikant  $p < 0,01$  betrachtet. Für die graphischen Darstellungen wurden Box-Plots eingesetzt, die einen schnellen Überblick über die Verteilung der Daten einer Stichprobe erlauben.

Ein Box-Plot (Abb. 2.3) zeigt die wesentlichen Charakteristika einer Häufigkeitsverteilung. Der Interquartilsabstand  $Q_3 - Q_1$  wird als Kasten (engl.: box) eingezeichnet. Vom oberen bzw. unteren Ende des Kastens wird eine Strecke bis zum maximalen bzw. minimalen Wert gezeichnet, die aber nicht länger als das 1,5-fache des Interquartilsabstandes gezogen wird. Falls es Werte gibt, die mehr als 1,5-fache des Interquartilsabstandes vom oberen bzw. unteren Ende entfernt sind,

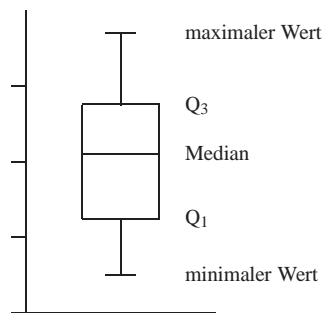


Abbildung 2.3: Aufbau eines Box-Plot

werden diese einzeln als Punkte („Ausreißer“) eingetragen. Zusätzlich wird die Position des empirischen Medians markiert. In dieser Definition umfaßt der Kasten gerade die mittleren 50 % einer Verteilung.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Von den in die Studie aufgenommenen 35 Patienten sind vier Patienten ausgeschlossen. Zwei dieser Patienten litten am vierten bzw. sechsten Tag an Pruritus, und zwei Patienten brachen aus persönlichen Gründen am zweiten Tag die Therapie ab.

Die biometrischen Daten des ausgewerteten Kollektivs von 31 Patienten sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1: Anzahl [n] und biometrische Daten der untersuchten Patienten mit  $MW \pm SD$

Anzahl [n]	16 w	15 m
Alter [Jahre]	$51 \pm 18$	$50 \pm 17$
Größe [cm]	$165 \pm 6$	$178 \pm 7$
Gewicht [kg]	$65 \pm 9$	$87 \pm 13$

### 3.2 Thrombelastographie

#### 3.2.1 Extrinsisch aktivierte Thrombelastographie

##### 3.2.1.1 Gerinnungszeit (CT)

Die Ausgangswerte änderten sich im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 und von Tag 1 zu Tag 10 nicht signifikant (s. Abb. 3.1).

Der Unterschied der in vivo-Werte und der in vitro-Werte war im Verlauf der Meßtage nicht signifikant (s. Abb. 3.1 und 3.2).

Gegenüber den Ausgangswerten ergaben die in vivo-Werte an keinem der drei Meßtage eine signifikante Änderung (s. Abb. 3.1).

Gegenüber den Ausgangswerten war die Zunahme der in vitro-Werte an Tag 1 signifikant und an den Tagen 5 und 10 hochsignifikant (s. Abb. 3.2).

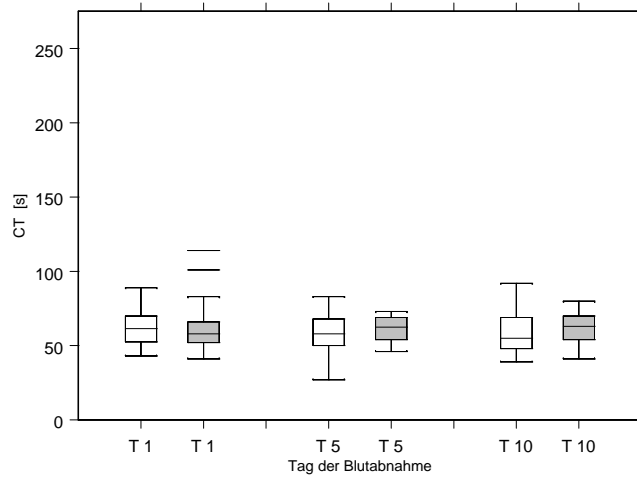


Abbildung 3.1: Gerinnungszeit (CT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte

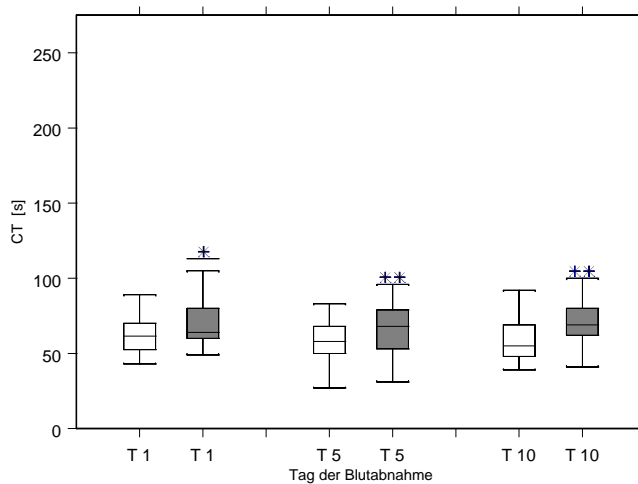


Abbildung 3.2: Gerinnungszeit (CT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vitro-Werte; \*  $p < 0,05$  vs Ausgangswert, \*\*  $p < 0,01$  vs Ausgangswert

### 3.2.1.2 Gerinnselbildungszeit (CFT)

Die Ausgangswerte, die in vivo- und die in vitro-Werte wiesen im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 und von Tag 5 zu Tag 10 keinen signifikanten Unterschied auf.

Von Tag 1 zu Tag 10 war die Zunahme der in vitro-Werte signifikant (s. Abb. 3.3 und 3.4).

Zwischen den Ausgangswerten und den in vivo-Werten war nur an Tag 5 ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (s. Abb. 3.3).

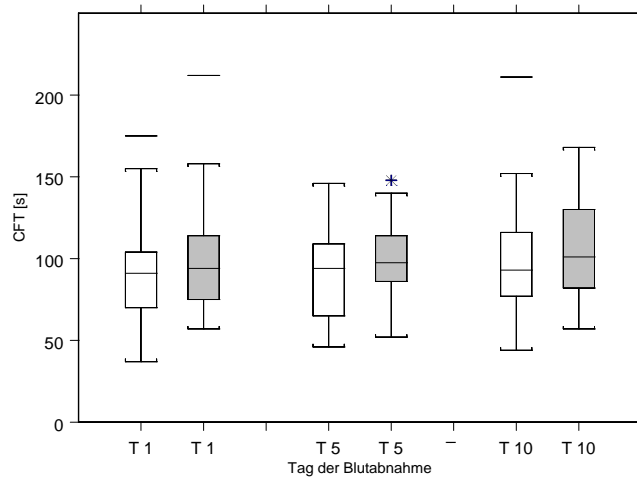


Abbildung 3.3: Gerinnelbildungszeit (CFT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte, +  $p < 0,05$  vs Ausgangswert

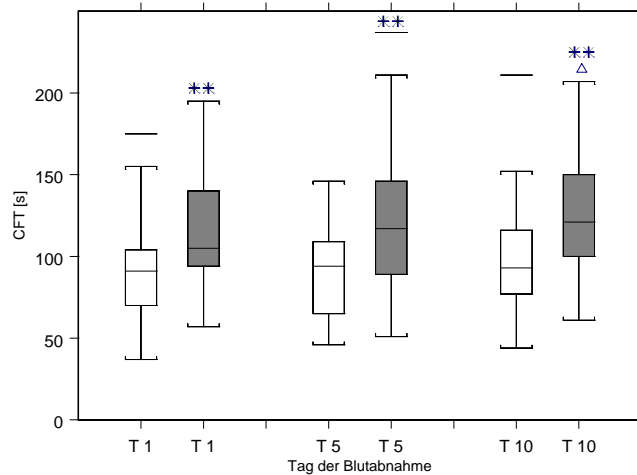


Abbildung 3.4: Gerinnelbildungszeit (CFT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vitro-Werte; ++  $p < 0,01$  vs Ausgangswert; Δ  $p < 0,05$  vs Tag 1-Wert

Gegenüber den Ausgangswerten waren die *in vitro*-Werte an allen drei Meßtagen hochsignifikant erhöht (s. Abb. 3.4).

### 3.2.1.3 Maximalamplitude (MA)

Die Gerinnselfestigkeit zeigte an den Zeitpunkten 5 min, 10 min, 15 min, 20 min und 25 min nach Gerinnungsbeginn eine kontinuierliche Zunahme, die sich zwischen 20 min und 25 min einem maximalen Wert annäherte.

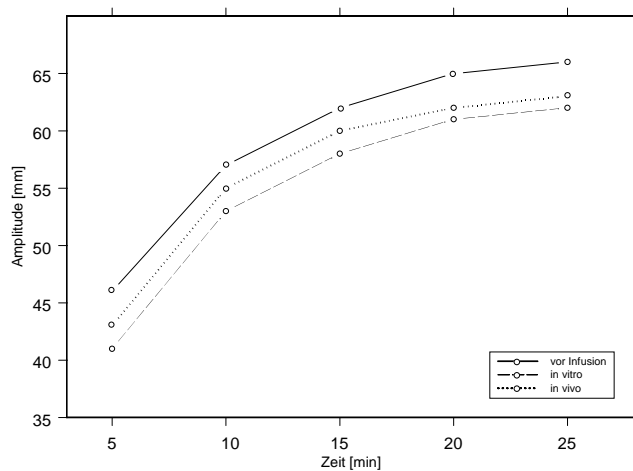


Abbildung 3.5: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 1

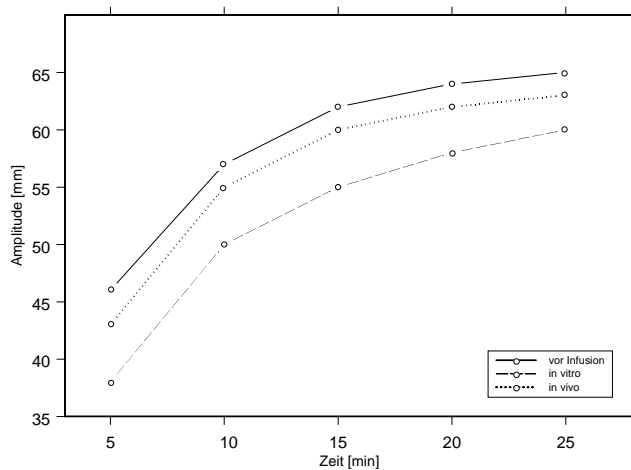


Abbildung 3.6: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 5

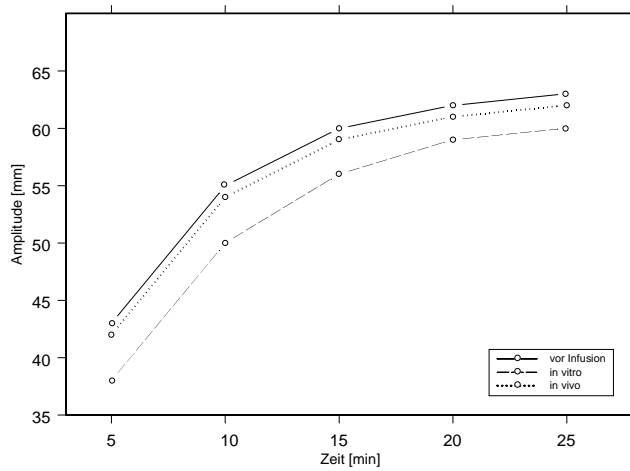


Abbildung 3.7: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 10

Dieser Verlauf bestätigte sich an allen drei Meßtagen sowohl bei den Ausgangswerten, bei den in vitro- als auch bei den in vivo-Werten. Deshalb wurde in dieser Studie die maximal erreichte Gerinnselfestigkeit nach 25 min als Maximalamplitude definiert (s. Abb. 3.5, 3.6, 3.7).

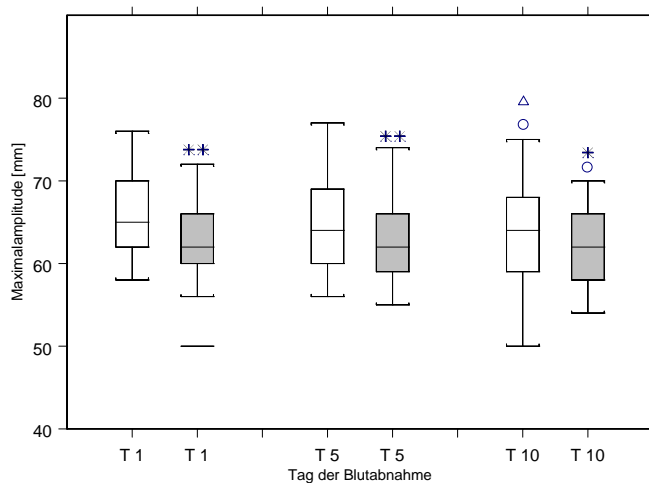


Abbildung 3.8: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte, ± p < 0,05 vs Ausgangswert, ±± p < 0,01 vs Ausgangswert; ○ p < 0,05 vs Tag 5-Wert, △ p < 0,05 vs Tag 1-Wert

Die Maximalamplituden der Ausgangswerte ergaben im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 keine signifikante Veränderung. Von Tag 5 zu Tag 10 und von Tag 1 zu Tag 10 war die Abnahme der Maximalamplitude der Ausgangswerte signifikant (s. Abb. 3.8).

Die *in vivo*-Werte wiesen nur von Tag 5 zu Tag 10 einen signifikanten Abfall auf (s. Abb. 3.8).

Die *in vitro*-Werte nahmen von Tag 1 zu Tag 5 signifikant und von Tag 1 zu Tag 10 hochsignifikant ab (s. Abb. 3.9).

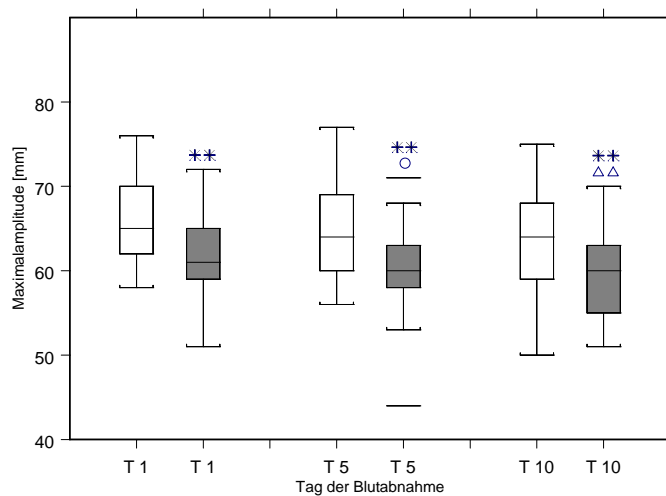


Abbildung 3.9: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach *in vitro*-Hämodilution mit HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ *in vitro*-Werte; +, +  $p < 0,01$  vs Ausgangswert; o  $p < 0,05$  vs Tag 1-Wert, Δ Δ  $p < 0,01$  vs Tag 1-Wert

Gegenüber den Ausgangswerten war die Erniedrigung der *in vivo*-Werte an Tag 1 und Tag 5 hochsignifikant und an Tag 10 signifikant (s. Abb. 3.8).

Gegenüber den Ausgangswerten unterschieden sich die *in vitro*-Werte an allen drei Meßtagen hochsignifikant (s. Abb. 3.9).

### 3.2.2 Intrinsisch aktivierte Thrombelastographie

#### 3.2.2.1 Gerinnungszeit (CT)

Im Verlauf der zehn Tage waren die Ausgangswerte, die *in vivo*- und die *in vitro*-Werte nicht signifikant verändert (s. Abb. 3.10 und 3.11).



Gegenüber den Ausgangswerten zeigten die *in vivo*-Werte an allen drei Meßtagen keinen signifikanten Unterschied (s. Abb. 3.10).

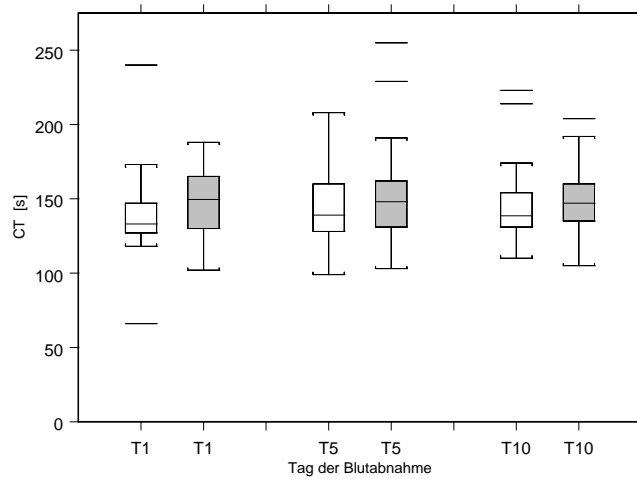


Abbildung 3.10: Gerinnungszeit (CT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ *in vivo*-Werte

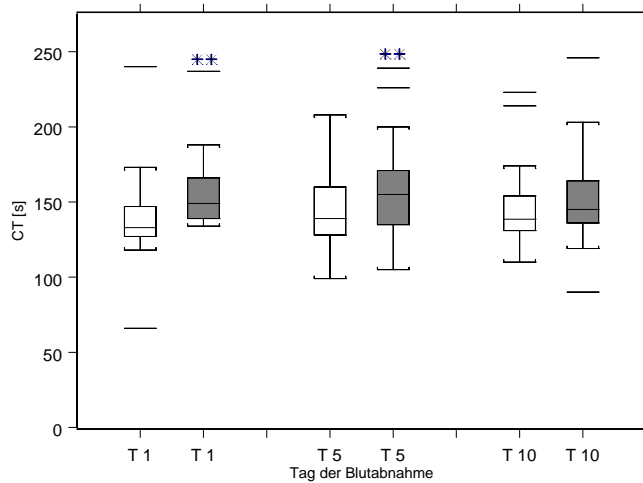


Abbildung 3.11: Gerinnungszeit (CT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach *in vitro*-Hämodilution mit HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ *in vitro*-Werte; +. +  $p < 0,01$  vs Ausgangswert

Im Vergleich zu den Ausgangswerten erhöhten sich die in vitro-Werte an Tag 1 und Tag 5 hochsignifikant. An Tag 10 ergab dieser Vergleich keinen signifikanten Unterschied (s. Abb. 3.11).

### 3.2.2.2 Gerinnelbildungszeit (CFT)

Die Veränderung der Ausgangswerte und der in vitro-Werte war im Verlauf der zehn Tage nicht signifikant.

Die in vivo-Werte nahmen von Tag 1 zu Tag 5 signifikant zu (s. Abb. 3.12).

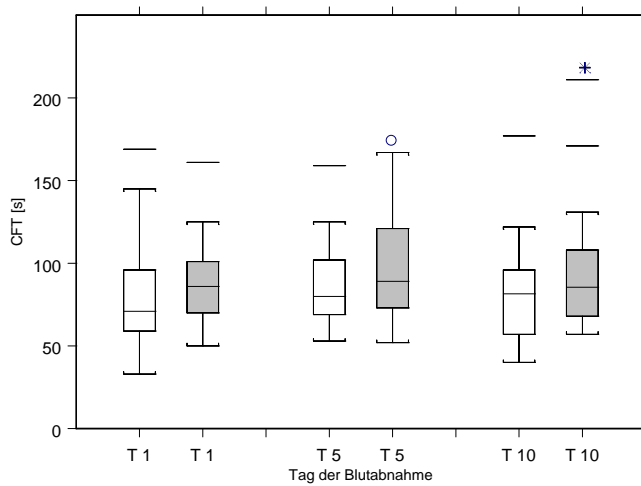


Abbildung 3.12: Gerinnelbildungszeit (CFT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte, ± p < 0,05 vs Ausgangswert, ○ p < 0,05 vs Tag 1-Wert

Gegenüber den Ausgangswerten erhöhten sich die in vivo-Werte nur an Tag 10 signifikant (s. Abb. 3.12).

Gegenüber den Ausgangswerten bestand an allen drei Meßtagen eine hochsignifikante Erhöhung der in vitro-Werte (s. Abb. 3.13).

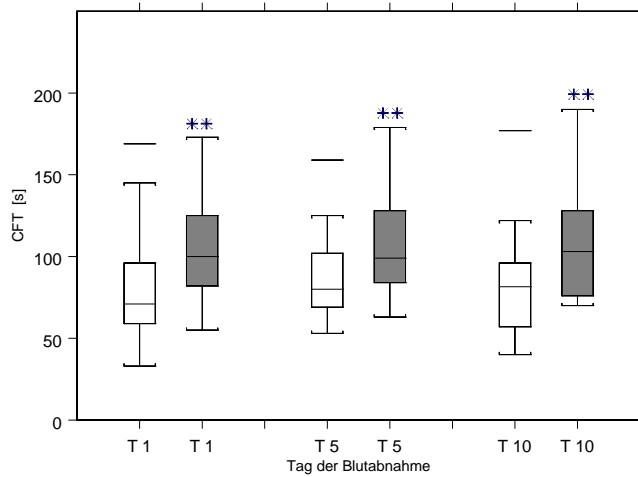


Abbildung 3.13: Gerinnelbildungszeit (CFT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vitro-Werte; +.+ p < 0,01 vs Ausgangswert

### 3.2.2.3 Maximalamplitude (MA)

Auch nach intrinsischer Aktivierung wurden nur die Maximalamplituden nach 25 min bewertet, da sich die gemessene Gerinnselfestigkeit genauso verhielt wie die nach extrinsischer Aktivierung (s. Abb. 3.14, 3.15, 3.16).

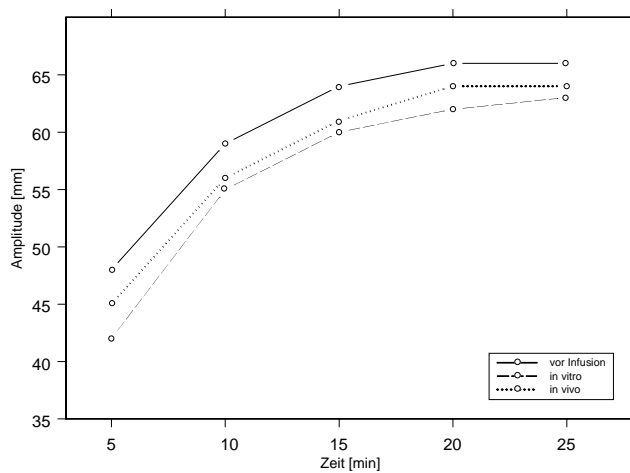


Abbildung 3.14: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 1

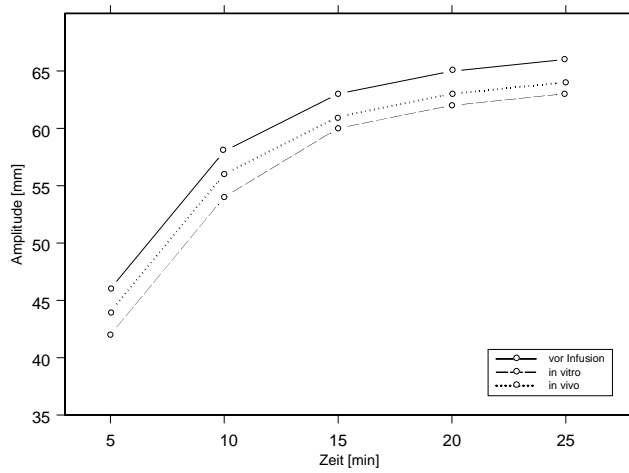


Abbildung 3.15: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 5

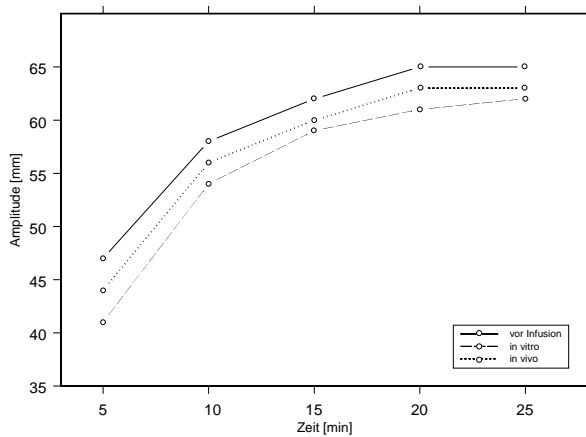


Abbildung 3.16: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 10

Die Ausgangswerte nahmen im Verlauf von Tag 1 zu Tag 10 hochsignifikant ab. Die in vivo-Werte wiesen innerhalb der zehn Tage keine signifikante Änderung auf.

Die in vitro-Werte fielen von Tag 5 zu Tag 10 signifikant ab, diese Erniedrigung bestätigte sich auch im Verlauf von Tag 1 zu Tag 10 (s. Abb. 3.17 und 3.18).

Gegenüber den Ausgangswerten nahmen die *in vivo*-Werte an Tag 1 und Tag 5 hochsignifikant und an Tag 10 signifikant ab (s. Abb. 3.17).

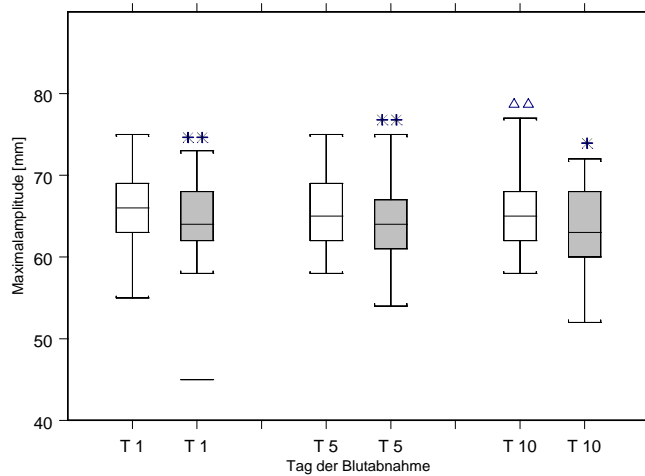


Abbildung 3.17: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ *in vivo*-Werte; + p < 0,05 vs Ausgangswert, ++ p < 0,01 vs Ausgangswert; ΔΔ p < 0,01 vs Tag 1-Wert

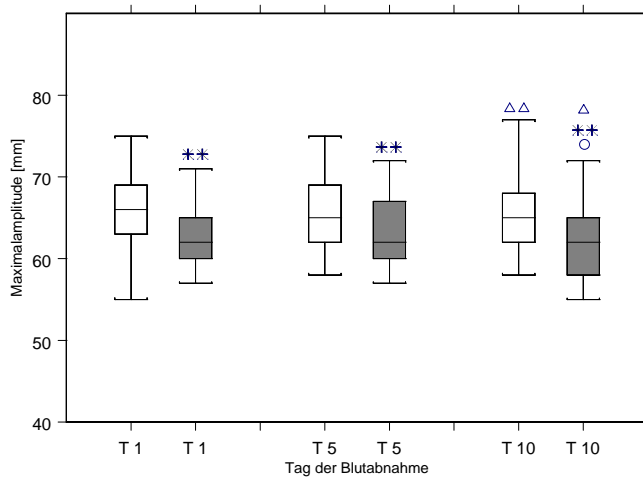


Abbildung 3.18: Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach *in vitro*-Hämodilution mit HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ *in vitro*-Werte; ++ p < 0,01 vs Ausgangswert; ○ p < 0,05 vs Tag 5-Wert, Δ p < 0,05 vs Tag 1-Wert, ΔΔ p < 0,01 vs Tag 1-Wert

Gegenüber den Ausgangswerten zeichneten sich die in vitro-Werte an allen drei Meßtagen durch eine hochsignifikante Erniedrigung aus (s. Abb. 3.18).

### 3.3 Plasmatische Gerinnungsparameter

#### 3.3.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)

Die Quick-Werte nahmen im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 (im Median um 1,5 %) und von Tag 1 zu Tag 10 (im Median um 3 %) hochsignifikant ab.

Gegenüber den Ausgangswerten war der Abfall nach in vivo-Dilution an allen drei Tagen hochsignifikant und betrug im Median 9 % an Tag 1, 8 % an Tag 5 und 11 % an Tag 10 (s. Abb. 3.19 und Tab. 3.2).

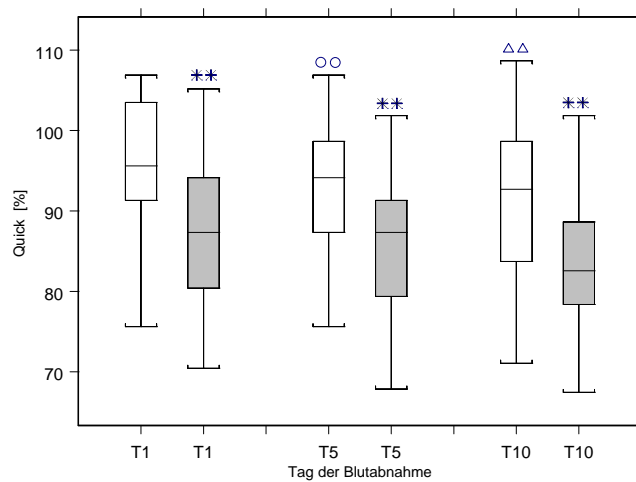


Abbildung 3.19: Quick-Werte in [%], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte, + + p < 0,01 vs Ausgangswert; ○ ○ p < 0,01 vs Tag 1-Wert; △ △ p < 0,01 vs Tag 1-Wert

Tabelle 3.2: Medianwert TPZ [% der Norm]

	vor HAES	nach HAES
Tag 1	95,6	87,3
Tag 5	94,1	87,3
Tag 10	92,7	82,6

### 3.3.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT verlängerte sich im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 (im Median um 4,5 %) und von Tag 1 zu Tag 10 (im Median um 5,4 %) hochsignifikant.

Gegenüber den Ausgangswerten war die Verlängerung nach in vivo-Dilution an allen drei Tagen hochsignifikant. Sie betrug im Median 5,7 % an Tag 1, 4,3 % an Tag 5 und 7,2 % an Tag 10 (s. Abb. 3.20 und Tab. 3.3).

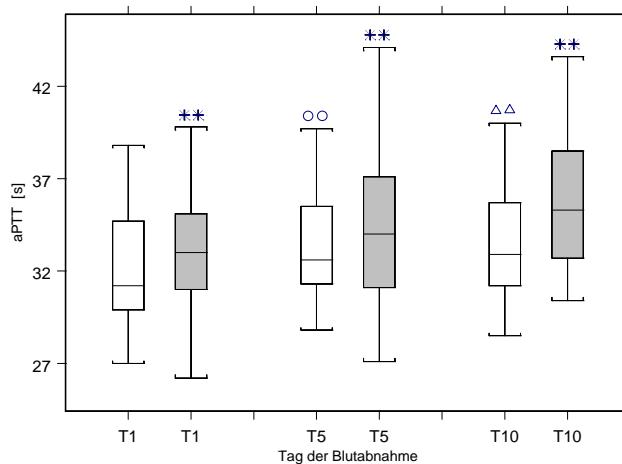


Abbildung 3.20: aPTT-Werte in [s], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte, ++ p < 0,01 vs Ausgangswert; ○○ p < 0,01 vs Tag 1-Wert; △△ p < 0,01 vs Tag 1-Wert

Tabelle 3.3: Medianwert aPTT [s]

	vor HAES	nach HAES
Tag 1	31,2	33,0
Tag 5	32,6	34,0
Tag 10	32,9	35,3

### 3.3.3 Fibrinogen (Faktor I)

Die Fibrinogen-Konzentration änderte sich von Tag 1 zu Tag 5 nicht signifikant. Von Tag 5 zu Tag 10 stellte sich ein hochsignifikanter Abfall dar, so daß der Unterschied von Tag 1 zu Tag 10 im Median um 6,9 % signifikant war.

Gegenüber den Ausgangswerten zeigte sich nach in vivo-Dilution an allen drei Tagen eine hochsignifikante Verminderung des Fibrinogens. Sie betrug im Median an Tag 1 14 %, an Tag 5 10,3 % und an Tag 10 7,4 % (s. Abb. 3.21 und Tab. 3.4).

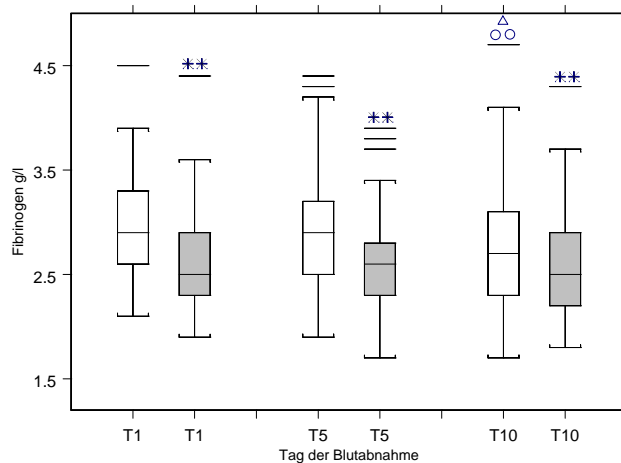


Abbildung 3.21: Fibrinogen-Werte in [g/l], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte, ++ p < 0,01 vs Ausgangswert; ○○ p < 0,01 vs Tag 5-Wert; △ p < 0,05 vs Tag 1-Wert

Tabelle 3.4: Medianwert Fibrinogen [g/l]

	vor HAES	nach HAES
Tag 1	2,90	2,50
Tag 5	2,90	2,60
Tag 10	2,70	2,50

#### 3.3.4 Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (F VIII RCoF)

Die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität nahm im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 (im Median um 18,8 %) und von Tag 1 zu Tag 10 (im Median um 24,3 %) hochsignifikant ab. Die Abnahme von Tag 5 zu Tag 10 war im Median um 6,7 % nicht signifikant.

Gegenüber den Ausgangswerten wiesen die Werte nach Infusion an allen drei Meßtagen eine hochsignifikante Erniedrigung auf. Sie betrug im Median an Tag 1 26,1 %, an Tag 5 29,7 % und an Tag 10 24,4 % (s. Abb. 3.22 und Tab. 3.5).



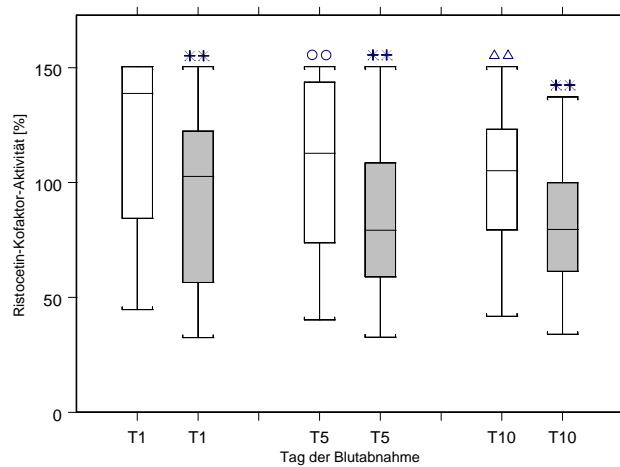


Abbildung 3.22: Ristocetin-Kofaktor-Werte in [%], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES an Tag 1 (T1), Tag 5 (T5) und Tag 10 (T10). □ Ausgangswerte, ■ in vivo-Werte, + + p < 0,01 vs Ausgangswert; ○○ p < 0,01 vs Tag 1-Wert; △△ p < 0,01 vs Tag 1-Wert

Tabelle 3.5: Faktor VIII RCoF [% der Norm]

	vor HAES	nach HAES
Tag 1	138,85	102,65
Tag 5	112,80	79,30
Tag 10	105,20	79,60

### 3.4 Hämatokrit

Der Hämatokrit nahm im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 im Median um 4,8 % signifikant und von Tag 1 zu Tag 10 im Median um 7,1 % hochsignifikant ab.

Nach in vivo-Dilution war der Abfall an allen drei Tagen hochsignifikant. Der Median verminderte sich an Tag 1 um 12 %, an Tag 5 und an Tag 10 um 10 %. Dabei wurde ein Hämatokrit von 27 % nicht unterschritten (s. Tab. 3.6).

Tabelle 3.6: Medianwert Hämatokrit [%]

	vor HAES	nach HAES
Tag 1	42	37
Tag 5	40	36
Tag 10	39	35

### 3.5 Thrombozytenzahl

Die Thrombozytenzahl sank im Verlauf von Tag 1 zu Tag 5 im Median um 4,4 % hochsignifikant und von Tag 1 zu Tag 10 im Median um 7,2 % signifikant ab.

Der Unterschied der Ausgangswerte zu den in vivo-Werten war an allen drei Tagen hochsignifikant. Der Median verminderte sich an Tag 1 um 11 %, an Tag 5 um 12 % und an Tag 10 um 9 % (s. Tab. 3.7).

Tabelle 3.7: Medianwert Thrombozyten

[Tsd/ $\mu$ l]

	vor HAES	nach HAES
Tag 1	215,50	191,50
Tag 5	206,00	180,50
Tag 10	200,00	182,00

## 4 Diskussion

Diese Studie an 31 Patienten ohne bekannte Störung des Gerinnungssystems sollte untersuchen, ob die repetitive zehntägige Gabe von 500 ml HAES 6 % (200/0,5/5:1) das Gerinnungssystem beeinflusst. Es wurden extrinsisch und intrinsisch aktivierte Proben sowohl in vivo als auch in vitro analysiert. Dabei wurden direkte und additive Effekte primär durch die Thrombelastographie erfasst und durch plasmatische Gerinnungstests ergänzt.

Aufgrund des vielfältigen Einsatzes kolloidaler Volumenersatzmittel wurde die Wirkung repetitiver Gaben von 500 ml 6%iger Hydroxyethylstärke 200/0,5 mit einem C2/C6-Verhältnis von 5:1 auf die Blutgerinnung systemisch gesunder Patienten untersucht.

Als wesentliches Ergebnis verdeutlichte die Thrombelastographie bei der in vivo-Dilution eine aktivierungsunabhängige hochsignifikante Abnahme der Maximalamplituden (s. Abb. 3.8, 3.17). Diese Verminderung der Gerinneselelastizität bzw. -festigkeit war mit den plasmatischen Gerinnungstests nicht meßbar, da diese nicht die Polymerisation, Quervernetzung und Fibrin-Thrombozyten-Interaktion erfassen, sondern als Endpunktbestimmung mit der Bildung erster Fibrinmonomere beendet sind.

Dagegen wiesen nach in vitro-Hämodilution alle thrombelastographischen Parameter hochsignifikante Veränderungen auf. Die nach in vitro-Hämodilution ausgeprägteren Effekte sind als maximale Wirkungen der HAES zu betrachten. Denn die in vitro-Dilution berücksichtigt nicht die Pharmakodynamik der HAES-Moleküle durch Verstoffwechselung und Verteilung im Gewebe. Aus diesen Gründen wurden in der vorliegenden Arbeit die in vivo-Meßwerte für die Beurteilung der Einflüsse der HAES auf das Gerinnungssystem als relevanter betrachtet.

Bei den plasmatischen Analysen waren die in vivo-Effekte in der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität am stärksten ausgeprägt. In allen anderen Verfahren bewegten sie sich im Normbereich.

Außerdem wurden in der untersuchten täglichen Gabe von 500 ml HAES 6 % (200/0,5/5:1) signifikant zunehmende Wirkungen durch die repetitive Applikation der HAES gemessen. Am wahrscheinlichsten lassen sich die additiven Effekte dem Hämodilutionseffekt entsprechend erklären, aber eine Wirkung durch

residuelle Stärkemoleküle im Intravasalraum kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

### 4.1 Physiologische Grundlagen

Der Gerinnungsphysiologie liegt ein komplexes, vielfach verzahntes System zugrunde. Dabei bilden die Gefäße, Thrombozyten und das plasmatische Gerinnungssystem eine funktionelle blutstillende Einheit, deren multiple Funktionen unter dem Begriff Hämostase zusammengefaßt werden [50].

Das plasmatische Gerinnungssystem setzt sich aus einzelnen Gerinnungsfaktoren (inaktive Proenzyme oder Kofaktoren) zusammen, die während des Gerinnungsvorgangs in aktive Formen überführt und verbraucht werden. Dabei kann die Gerinnung über zwei miteinander verzahnte Aktivierungswege, das sogenannte endogene und exogene System, gestartet werden.

Das Gerinnungssystem wird in einem dynamischen Gleichgewicht reguliert, d. h., daß neben der Clearance gerinnungsaktiver Endprodukte durch das Retikuloendotheliale System die kontinuierliche Inaktivierung der Faktoren innerhalb der Zirkulation durch Inhibitoren gewährleistet ist.

Das Aktivierungssystem der Plasmafaktoren stellt eine Kaskade dar, die auf der letzten Stufe, durch Thrombin induziert, Fibrinogen in ein sichtbares Fibringerinnsel umwandelt. Dabei werden die Fibrinopeptide A und B vom Fibrinogen abgespalten und entsprechen dem Endpunkt der plasmatischen Gerinnungstests.

Die entstandenen Fibrinmonomere polymerisieren spontan zu Fibrinpolymeren (sogenanntes lösliches Fibrin). Erst durch die Wirkung des aktivierten Faktors XIII wird das lösliche Fibrin quervernetzt und stabilisiert [50].

Das Fibringerinnsel interagiert dabei mit aktivierten Thrombozyten, welche sich über den Fibrinogenrezeptor (Gp IIb/IIIa) in das Fibringerinnsel einbauen. Die Thrombozyten spannen dabei das Fibringerinnsel über kontraktile Elemente und steigern damit erheblich die Gerinnselfestigkeit, die letztendlich mit der Thrombelastographie erfaßt wird.

Hier wird deutlich, daß die plasmatischen Gerinnungstests den Gerinnungsvorgang nicht vollständig erfassen. Denn mit der Entstehung der ersten Fibrinmonomere erreichen die plasmatischen Tests ihren Endpunkt der Messung, obwohl der Prozeß der Gerinnselfestigung zu diesem Zeitpunkt erst beginnt.

Die TEG dagegen analysiert den weiteren Verlauf der Gerinnselpolymerisation und erlaubt Aussagen über die Gerinnungsdynamik und die Festigkeit bzw. Elastizität des Gerinnsels. Deshalb wurde sie als Methode der Wahl in dieser Studie eingesetzt.

## 4.2 Methodik

### 4.2.1 Patientenkollektiv

In anderen Arbeiten wurden in vivo-Daten von Patienten im Rahmen operativer Eingriffe oder intensiver stationärer Behandlung gewonnen [40, 51, 9, 33]. Dabei ist die Beurteilung der gemessenen Parameter problematisch. Denn lt. Popov-Cenic et al. wird das Gerinnungssystem schon durch Prämedikation und Narkose im Sinne einer Hyperkoagulabilität beeinflusst und infolge der Operation ein thrombogenetischer Zustand erreicht.

Somit ist es möglich, daß auftretende Effekte

- primär Auswirkungen der Hämodilution darstellen oder
- Wechselwirkungen der Hämodilution mit anderen verwendeten Medikamenten, mit der zugrundeliegenden Erkrankung oder mit anderen therapeutischen Verfahren widerspiegeln.

Im ersten Fall (primäre Effekte der HAES) wären die Ergebnisse auch auf andere Krankheitsbilder bzw. klinische Situationen übertragbar, in den folgenden Fällen (Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bzw. mit der Erkrankung) jedoch nicht.

Deshalb wurden in dieser Arbeit Patienten mit Störungen des Innenohrs untersucht, die zur Verbesserung der Mikrozirkulation mit 500 ml HAES 6 % (200/0,5/5:1) an zehn aufeinanderfolgenden Tagen infundiert wurden. Sie wiesen weder bekannte Hämostasestörungen, noch systemische Erkrankungen auf und erhielten keine systemisch wirksame Medikation.

Dieses Protokoll sollte gewährleisten, daß nur die Effekte der HAES auf die Blutgerinnung gemessen werden und somit eindeutige Schlußfolgerungen aus den Meßdaten zu ziehen sind.

### 4.2.2 roTEG versus HTEG

Schwerpunktmäßig wurde zur Gerinnungsdiagnostik die Thrombelastographie eingesetzt, da sie als einziges Verfahren den Gerinnungsvorgang in seiner Komplexität erfaßt. Dies bedeutet, daß die Gerinnungsaktivierung, die Dynamik der Gerinnselbildung und die maximale Gerinnselfestigkeit gemessen werden und damit gleichzeitig die plasmatische Gerinnung und die Thrombozyten in ihrer Interaktion erfaßt werden.

Die thrombelastographischen Analysen wurden direkt vor Ort unmittelbar nach Probenabnahme durchgeführt, um einen methodischen Fehler, bedingt durch die geringe Stabilität der Vollblutprobe zu vermeiden.

Die Meßergebnisse wurden mit einer Modifikation der Thrombelastographie erzielt, dem sogenannten roTEG [6, 7]. Unterschiede zu der von Hartert 1944 entwickelten Methode bestehen darin, daß

- der Stempel und nicht die Küvette eine Drehbewegung ausführt und
- die Achse, die den Stempel aufnimmt, durch ein Kugellager geführt wird und dadurch die hohe Stoßempfindlichkeit des Hartert'schen Verfahrens nicht auftritt.

Trotz der unterschiedlichen Meßverfahren besteht eine sehr gute Korrelation der Ergebnisse der Thrombelastographie nach Hartert zu den Ergebnissen des roTEG-Prinzips [5]. Somit kann man davon ausgehen, daß die Verwendung dieses modifizierten Testverfahrens genauso zuverlässig ist wie die TEG nach Hartert.

### 4.2.3 Einfluß von Temperatur und pH-Wert

Ein wichtiger Aspekt bei der Durchführung der Thrombelastographie war die Vermeidung von Temperaturschwankungen, die zu Artefakten führen können [19]. Durch die Thermostatisierung der Messzelle auf 37 °C in Meßposition wie auch der Pipettierposition (auf dem sogenannten Vorwärmblock) wurden derartige Fehlerquellen ausgeschlossen.

In der Thrombelastographie kann die Hämostase anhand von Plasma oder Vollblut untersucht werden. Bei der Verwendung von Blut kann frisch abgenommenes Nativblut oder Citratblut eingesetzt werden. Beim Einsatz von Nativblut beeinflusst die Zeit von der Abnahme der Probe bis zum Start der Messung die Meßergebnisse, da die Gerinnungsaktivierung ab dem Zeitpunkt der Blutentnahme

voranschreitet. Um diese Fehlerquelle zu eliminieren, wurde in dieser Studie Citratblut an Stelle von nativem Blut analysiert. Das Citrat bindet freie Kalziumionen in der Probe, die zur Bildung von Komplexen, die die Gerinnung aktivieren, erforderlich sind. Gerinnungsprozesse werden damit effektiv, jedoch reversibel unterbrochen [50].

Die Rekalzifizierung wurde mit einer HEPES gepufferten  $\text{CaCl}_2$ -Lösung durchgeführt. Der Puffer wird dabei eingesetzt, um die pH-Wert-Änderung durch das zugesetzte saure Citrat auszugleichen. Denn erniedrigte pH-Werte und verminderte Calciumkonzentrationen beeinträchtigen die Hämostase [50, 2, 16].

### 4.2.4 Plasmatische Gerinnungsparameter

Die plasmatischen Gerinnungstests (Thromboplastinzeit, aPTT) und Faktoranalysen (von Willebrand-Faktor-Aktivität und Fibrinogen) wurden automatisiert am Behring Coagulation System untersucht. Es handelt sich hierbei um ein breit eingesetztes, vollautomatisiertes Analysesystem. Vorteile bestehen in der sehr standardisierten Durchführung der Analysen.

Das Blutbild wurde ebenfalls automatisiert nach der sogenannten Coulter-Methode bestimmt.

Die Blutentnahmen und die vor-Ort-Analysen wurden immer von derselben Untersucherin durchgeführt.

Aufgrund all dieser methodischen Aspekte wurde eine standardisierte Analytik gewährleistet und damit sicher gestellt, daß die gemessenen Veränderungen der Blutgerinnung allein der HAES-Applikation zugeordnet werden können.

### 4.2.5 Hydroxyethylstärke

Bei der Diskussion muß berücksichtigt werden, daß in anderen Studien sowohl unterschiedliche Dosierungen der HAES (Volumen, Zeitintervall), als auch HAES-Präparate mit unterschiedlichem chemischen Aufbau und somit anderem Wirkungsgrad eingesetzt wurden. In der Regel wurde eine genaue Klassifikation der HAES inklusive C2/C6-Verhältnis, wie die Arbeitsgruppe von Treib [53] sie forderte, nicht angegeben. Infolgedessen ist eine vergleichende Beurteilung mit den Ergebnissen dieser Studie erschwert.

Die verwendete HAES 6 % (200/0,5/5:1) gehört mit dem mittleren Molekulargewicht von 200 KD zur Gruppe der mittelmolekularen HAES und gilt lt. den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Strauß [45, 46, 48] als wesentlich sicherer bezüglich möglicher Gerinnungsstörungen als hochmolekulare HAES (MW 400–480 KD), die mit dem Faktor VIII/vWF-Komplex interagiert.

Denn das Ausgangsmolekulargewicht wird *in vivo* enzymatisch fortlaufend zu kleinemolekularen kolloidosmotisch wirksamen HAES-Fraktionen gespalten. Für mittelmolekulare HAES (200/0,5/5:1) bedeutet dies eine kontinuierliche Abnahme des mittleren Molekulargewichts von 200 KD auf ca. 70 KD innerhalb von vier Stunden [59], was durch Erreichen der Nierenschwelle eine rasche renale Elimination zur Folge hat.

Die in anderen Studien beschriebenen Blutungskomplikationen nach HAES-Infusion [56, 33, 42, 11, 12, 49], als Folge einer Beeinträchtigung des Faktor VIII/von Willebrand-Faktor-Komplexes [47, 48, 26, 52] oder einer Beeinflussung der Thrombozyten [44, 54] wurden nach dem Einsatz von HAES-Präparaten, die eine längere intravasale Verweildauer und eine verzögerte Elimination aus dem Körper haben, beobachtet und können in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Zusätzlich spielen der molare Substitutionsgrad von 0,5 und das niedrige C2/C6-Verhältnis von 5:1 lt. Treib et al. [20, 53, 55] eine wichtige Rolle. Denn hochsubstituierte HAES (200/0,62) wird langsamer abgebaut als niedrigsubstituierte HAES (200/0,5), da die Anzahl der Hydroxyethylgruppen den Abbau des Amylopektins durch Serumamylase beeinflusst. Besonders Hydroxyethylgruppen an der C2-Position der Glukose hemmen den enzymatischen Abbau, so daß, wie Treib [53] herausfand, ein hohes C2/C6-Verhältnis ähnliche Auswirkungen hat wie hochsubstituierte HAES.

Folglich ist mittelmolekulare HAES (200 KD) mit einem niedrigen Substitutionsgrad (0,5) nur mit einem C2:C6-Verhältnis  $\leq 6$  schnell spaltbar, so daß sie nicht kumuliert und keinen über die Verdünnung hinausgehenden Effekt auf die Hämostase hat [53, 55]. Die Ergebnisse von Treib et al. wurden zwar an einem ähnlichen Patientenkollektiv, d. h. Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, erhoben und HAES 200/0,5 mit einem C2/C6-Verhältnis von 5,7:1 in einer größeren Gesamtdosis infundiert, aber die Ergebnisse wurden nicht mit der TEG erfaßt.

Die Gabe von 500 ml HAES 6 % pro Tag entspricht einer bei otogenen Mikrozirkulationsstörungen üblichen Dosierung zur Verbesserung der Rheologie. Aber



im Vergleich zum Einsatz bei Volumenmangel- oder Schockzuständen oder bei der Fremdbluteinsparung bei chirurgischen Eingriffen handelt es sich um eine sehr moderate Form der Hämodilution, bei der es im Verlauf der zehn Tage über additive Effekte zu einer 7,1%igen Hämatokritabnahme (s. Abb. 3.6) kam.

Die ausgewählte HAES läßt also per se nach den Ergebnissen von Treib et al., die an einem ähnlichen Patientenkollektiv (Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen) und nach Infusion von HAES 200/0,5 mit einem C2/C6-Verhältnis von 5,7:1 in einer größeren Gesamtdosis erhoben wurden, keine pathologische Beeinträchtigung der Hämostase in Form von Blutungskomplikationen erwarten.

Inzwischen wurde ein neues HAES-Präparat mit einem noch niedrigeren Molekulargewicht von 130 KD und einem Substitutionsgrad von 0,4 entwickelt. Bisherige Studien zeigten, daß kaum Effekte auf die Hämostase zu messen waren [34, 31] und in thrombelastographischen Untersuchungen kein signifikanter Einfluß auf die Blutgerinnung nachzuweisen war [21, 15].

### 4.3 Extrinsische Aktivierung

Die multiple Spezifität der Hämostase bietet vielfältige Angriffspunkte zu ihrer Störung. Einer der Punkte wird durch Analyse des extrinsischen Systems überprüft. Die Aktivierung dieses Systems erfolgt über eine Verletzung bzw. Gewebeerstörung, die den Faktor VII aktiviert. Dann mündet das System in die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade. Das extrinsische System kann mit Hilfe der Thromboplastinzeit nach Quick oder, wie in vorliegender Studie, mit der extrinsisch aktivierten Thrombelastographie erfaßt werden.

Dies bedeutet, daß eine Veränderung der extrinsischen TEG-Werte oder ein verminderter Quick-Wert entweder durch eine Störung des Faktor VII, Faktor V, Faktor X, Thrombins, Fibrinogens und/oder Fibrins verursacht werden müßte. Da es aber keine bekannten Interaktionen zwischen Faktor VII und HAES gibt, sind keine Effekte von HAES, die sich nur in einer Beeinträchtigung des Quick-Wertes messen lassen, zu erwarten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten zwar hochsignifikant erniedrigte in vivo-Werte der Thromboplastinzeit nach Quick (s. Abb. 3.19), erreichten aber, wie in anderen Studien [55, 53, 51, 35, 40], keine pathologischen Werte und lagen unterhalb des anhand von Hämatokrit und Thrombozytenzahl (s. Tab. 3.2, 3.6, 3.7) ermittelten Verdünnungseffekts, so daß diese Ergebnisse als Hämodilutionseffekt bewertet werden können.

An diesem Punkt lieferte die extrinsisch aktivierte TEG weitere Informationen, da sie nicht wie die Thromboplastinzeit mit der Bildung erster Fibrinfäden endet, sondern die Gerinnelpolymerisation erfaßt.

Als wesentlichstes Ergebnis wurde eine hochsignifikante Abnahme der Maximalamplituden gemessen, die einen deutlichen Effekt der HAES auf die Gerinnselfestigkeit wahrscheinlich macht. Dies unterstreicht noch einmal die umfassendere Aussagekraft der TEG gegenüber der TPZ.

Durch den Vergleich der *in vitro*- und *in vivo*-Ergebnisse dieser Arbeit verstärkt sich die Aussagekraft der *in vivo*-Verminderung der Maximalamplitude:

Die Auswertung der TEG zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen den Ergebnissen der *in vivo*- und *in vitro*-Hämodilution. Während *in vivo* hauptsächlich die Maximalamplituden statistisch hochsignifikante Abnahmen aufwiesen, waren *in vitro* zusätzlich die Gerinnungs- und Gerinnselformierungszeit hochsignifikant verlängert. Diese Veränderungen der TEG nach *in vitro*-Hämodilution werden durch andere Studien belegt [13, 37]. Egli et al. erklärten diese Veränderungen bei 30%iger Verdünnung mit HAES (200/0,5) mit der beschriebenen Thrombozytenfunktionsstörung [47]. Aufgrund des geschlossenen Systems und der somit fehlenden Verstoffwechslung bzw. der fehlenden Aufnahme der Stärkemoleküle in Zellen sowie in andere Kompartimente waren bei der *in vitro*-Hämodilution diese maximalen Effekte zu erwarten [37, 10, 14, 13]. Somit gibt die Differenz der beiden Messungen das ungefähre Ausmaß der Verstoffwechslung an.

Dies bedeutet, daß die Abnahme der Maximalamplituden *in vivo* der „therapeutischen“ Wirkung der HAES entspricht, und daß nach der Bildung der ersten Fibrinmonomere, die den Endpunkt der Thromboplastinzeitbestimmung bilden, noch Einflüsse auf den Gerinnungsvorgang bestehen. Allerdings kann auch die TEG nicht klären, ob die Einflüsse nur auf der Dilution oder eventuell auf einer durch HAES induzierten Thrombozytenfunktionsstörung beruhen.

Die theoretische Analyse der Effekte der HAES auf die Blutgerinnung geht davon aus, daß grundsätzlich alle kolloidalen Volumenersatzmittel dosisabhängig durch Verdünnung plasmatischer Gerinnungsfaktoren und zellulärer Blutbestandteile über den sogenannten Dilutionseffekt die Blutgerinnung beeinflussen [17].

Das Ausmaß der Dilution wurde anhand von Hämatokrit und Thrombozytenzahl berechnet und betrug an jedem Meßtag zwischen 10 % und 12 % (s. Tab. 3.6). Da das Blutvolumen vom Körpergewicht abhängig ist und allen Patienten das gleiche Volumen von 500 ml infundiert wurde, lag im Einzelfall eine Hämodilution

bis zu 16 % vor. Lt. Egli et al. ist der Hämodilutionseffekt zu gering, als daß er einen klinisch relevanten Einfluß auf die Gerinnselfestigkeit haben könnte. Denn thrombelastographische in vitro-Untersuchungen zeigten, daß bei Hämodilution mit physiologischer Kochsalzlösung, also bei Hämodilution per se, die Gerinnselfestigkeit erst bei einer 60%igen Verdünnung im Sinne einer Hypocoagulopathie beeinflusst wurde [13].

Allerdings summierten sich im Verlauf der zehn Tage die Effekte, denn weder beim Hämatokrit noch bei der Thrombozytenzahl wurde der Ausgangswert wieder erreicht. Dabei verminderten sich der Hämatokrit und die Thrombozyten von Tag 1 zu Tag 5 und Tag 5 zu Tag 10 jeweils im gleichen Verhältnis (s.Tab. 3.6, 3.2), so daß an Tag 10 der insgesamt größte Verdünnungseffekt der Ausgangswerte gemessen werden konnte.

Die Abnahme der MA war bei den in vivo-Werten (unmittelbar nach Applikation der HAES) an Tag 1 und Tag 5 am ausgeprägtesten. (s. Abb. 3.8). Diese Veränderungen gingen nicht über die anhand von Hämatokrit und Thrombozytenzahl belegte Hämodilution hinaus und es wurden zu keinem Zeitpunkt pathologische Werte erreicht (s. Abb. 3.8). Eine signifikante Verminderung der Ausgangswerte ließ sich entsprechend dem beschriebenen Dilutionseffekt erst am zehnten Tag messen.

Die Messung der Maximalamplitude spiegelt die Festigkeit des Fibringerinnsels wider und wird von der Zahl und Funktion der Thrombozyten beeinflusst [13]. Bezogen auf die Gerinnungskaskade findet dieser Prozeß nach der thrombininduzierten Fibrinbildung statt, so daß sich die gemessenen Veränderungen auch nach intrinsischer Aktivierung nachweisen lassen müssten.

Da nur die Maximalamplituden und nicht die Gerinnungszeit oder Gerinnselfeldungszeit beeinträchtigt waren, können additive Effekte der HAES (24 h nach der letzten Applikation) auf die Gerinnselfpolymerisation nicht sicher ausgeschlossen werden.

## 4.4 Intrinsische Aktivierung

Das intrinsische System wurde anhand der intrinsisch aktivierten Thrombelastographie oder der aPTT erfaßt. Diese Verfahren erfassen (im Gegensatz zur Thromboplastinzeit bzw. ExTEG) einen Faktor VIII-Mangel. Zwischen Faktor VIII und von Willebrand-Faktor besteht eine Assoziation, die zu einer Protektion des Fak-

tor VIII gegenüber proteolytischem Abbau führt. Die Halbwertszeit und Konzentration des Faktor VIII in der Zirkulation hängt somit von der von Willebrand-Faktor-Konzentration ab [50].

Die in der Literatur beschriebenen Interaktionen zwischen von Willebrand-Faktor und HAES [23, 44, 48, 46, 22, 52] hatten sich in den genannten Studien in einer Verlängerung der aPTT geäußert.

Aufgrund dieser spezifischen, analytisch nachgewiesenen Effekte auf den von Willebrand-Faktor und dessen Konzentrationsabfall wäre im Vergleich mit der Thromboplastinzeit nach Quick eine pathologische Verlängerung der aPTT bzw. Gerinnungszeit im InTEG denkbar gewesen, die sich aber nicht bestätigt hat.

Erklärend hierfür dürfte der Einsatz einer schnell spaltbaren, mittelmolekularen HAES sein. Denn Treib et al. [53] fanden heraus, daß die Abnahme des Faktor VIII/von Willebrand-Faktor-Komplexes um so stärker ist, je höher die Dosis, die Ausgangsmolekülmasse, das C2/C6-Verhältnis und vor allem der Substitutionsgrad einer Stärke sind, da für die Gerinnungsstörung in erster Linie der Anteil an schwer eliminierbaren Großmolekülen verantwortlich sei. Außerdem sei die Therapiedauer entscheidend für das Ausmaß der Gerinnungsstörung verantwortlich und auch die Applikationsform spiele eine Rolle, da bei einer kontinuierlichen Infusion aufgrund des gleichmäßigen Abbaus der HAES-Moleküle mit geringeren Veränderungen zu rechnen sei als bei einer Schnellinfusion [55].

Das bedeutet, es waren theoretisch minimale Veränderungen der Gerinnselbildungszeit und -festigkeit in der TEG zu erwarten. Dementsprechend zeigte sich am zehnten Tag die ausgeprägteste Verlängerung der aPTT, die jedoch im Median keine pathologischen Werte erreichte. Dies kann einerseits damit begründet werden, daß es zu einer deutlichen Verlängerung der aPTT erst bei einem FVIII-Spiegel  $< 10\%$  kommt. Denn z. B. haben Patienten, die Erniedrigungen des Faktor VIII zwischen 50–10 % aufweisen (milde Hämophilie A), geringe hämorrhagische Tendenzen. Dies spiegelt die erwähnte hohe Redundanz der plasmatischen Gerinnungsfaktoren in Bezug auf eine Hypokoagulation wider. Und andererseits läßt sich übereinstimmend mit der Arbeitsgruppe von Treib [55] daraus folgern, daß die infundierte HAES aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften keinen starken spezifischen Effekt auf den von Willebrand-Faktor hatte.

Auch bei der intrinsischen Aktivierung zeigte die *in vitro*-Dilution erwartungsgemäß signifikant stärkere Effekte als die *in vivo*-Dilution mittels HAES und läßt

sich gleichermaßen erklären wie nach extrinsischer Aktivierung (s. Kapitel 4.3 ab S. 41).

Die weitere Analyse der Thrombelastographie ergab eine im Mittelwert um den Faktor 2,2 verlängerte (s. Abb. 3.1 und Abb. 3.10) intrinsisch aktivierte Gerinnungszeit gegenüber der extrinsischen. Dies war als Ausdruck für die Aktivierung des Faktor VII durch den im ExTEG enthaltenen Tissue Factor zu erwarten und entsprach den Normwerten.

Wie oben erwähnt, hat sich die denkbare pathologische Verlängerung der Gerinnungszeit in dieser Studie nicht bestätigt. Die CT-Werte verhielten sich statistisch so wie die Werte nach extrinsischer Aktivierung, d. h., es gab in vivo keine signifikanten Unterschiede. Da lt. Egli et al. [13] der CT-Wert der Funktion der Gerinnungsfaktoren entspricht, konnte eine spezielle Beeinträchtigung des Faktor VIII in der TEG ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Betrachtet man allerdings die Abb. 3.1 und 3.10, so erkennt man, daß sich nach intrinsischer Aktivierung die Gerinnungszeit deutlich verlängert hat, während sie nach extrinsischer Aktivierung kaum Veränderungen zeigte. Dies wirft die Frage auf, ob nicht unter anderen Infusionsbedingungen relevante Einflüsse meßbar wären.

Auch die Gerinnselfestigungszeit, die nicht nur von den Gerinnungsfaktoren, sondern auch vom Fibrinogen, der Anzahl und Funktion der Thrombozyten abhängig ist [13], wies nach intrinsischer Aktivierung im Gegensatz zur extrinsischen in vivo eine signifikante Verlängerung auf (s. Abb. 3.12). Da diese im Normbereich blieb und sich das Fibrinogen im gleichen Verhältnis wie der Hämatokrit und die Thrombozytenzahl (s. Tab. 3.4) veränderte und keine pathologischen Werte erreichte, kann anhand der bisherigen Ergebnisse eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Gerinnung ausgeschlossen werden.

Die Maximalamplituden, als Maß der Gerinnselfestigkeit und Spiegel der Funktion der Thrombozyten und des Fibrinogens [13, 37], zeigten erwartungsgemäß in vivo die gleiche Veränderung wie nach extrinsischer Aktivierung. Die MA der Ausgangswerte erreichten nach intrinsischer Aktivierung sogar einen hochsignifikanten Abfall an Tag 10, aber blieben ebenfalls im Normalbereich. Unabhängig vom Aktivierungsweg der Blutgerinnung traten abhängig von der Therapiedauer additive Effekte auf.

Dies entspricht den Ergebnissen, die die Arbeitsgruppe um Treib [55] anhand der aPTT-Beeinflussung gewonnen hat. Fraglich bleibt, ob allein die Dilution da-

## 4.5 Veränderungen des Fibrinogens und von Willebrand-Faktor

---

für verantwortlich ist, oder ob eventuell, wenn auch in geringem Ausmaß, spezifische Effekte der HAES bestehen. Popov-Cenic [40] beschrieb nach HAES-Infusionen ebenfalls eine verminderte maximale Thrombuselastizität im Thrombelastogramm und erklärte dies sowohl durch eine Änderung der Struktur des Fibrins als auch der Funktion der Thrombozyten. Dies unterstützt die These, daß HAES erst am Ende der Gerinnungskaskade Veränderungen bewirkt, die nur mit der TEG erfaßt werden können.

Insgesamt verdeutlichten die Ergebnisse der beiden Aktivierungswege anhand der TEG, daß eine Beeinflussung der Hämostase durch HAES (200/0,5/5:1) frühestens während des Prozesses der Gerinnselformung, der die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnungskaskade darstellt, einsetzte und sich in dieser Studie in der minimal verminderten Gerinnselfestigkeit messen ließ. Eine relevante Beeinträchtigung des Faktor VIII konnte nicht beobachtet werden. Trotz der hochsignifikanten Veränderungen der Meßparameter ließen sich letztendlich nur additive Effekte der HAES, die der therapeutischen Hämodilution entsprechen, messen.

Wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, daß die repetitive zehntägige Gabe von 500 ml schnell spaltbarer, mittelmolekularer HAES mit niedrigem C2:C6-Verhältnis für Patienten mit intakter Hämostase keine pathologische Beeinträchtigung des Gerinnungssystems zur Folge hat.

### **4.5 Veränderungen der Konzentration des Fibrinogens und von Willebrand-Faktor**

Die Fibrinogen-Konzentration verminderte sich entsprechend dem Hämodilutionseffekt (s. Abb. 3.21) und blieb im Normbereich.

Der einzige Meßparameter, der sich deutlich über den Hämodilutionseffekt hinaus verminderte, war die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität, als funktionaler Bestandteil des von Willebrand-Faktors (s. Abb. 3.22). Welche Bedeutung diesen Meßergebnissen zukommt, bleibt zu diskutieren. Denn trotz der Tatsache, daß zehn Patienten im Verlauf der zehntägigen Infusionstherapie pathologische Werte erreichten, blieben die intrinsischen TEG-Parameter im Normbereich. Allerdings könnte die Verminderung des RCoF eine Erklärung für die beobachtete Verlängerung der intrinsischen gegenüber der extrinsischen Gerinnungszeit sein. Es wäre in weiteren Untersuchungen zu klären, ob größere HAES-Volumina ausgeprägtere Effekte hätten.

#### 4.5 Veränderungen des Fibrinogens und von Willebrand-Faktor

---

Treib et al. [53, 55] fanden in ihren Studien nach zehntägiger Gabe einer schnell spaltbaren mittelmolekularen HAES keinen erniedrigten RCoF. Über diesen Gegensatz läßt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nur spekulieren, da in dieser Studie keine weiteren Bestandteile des Faktor VIII/von Willebrand-Komplexes untersucht wurden.

Die erniedrigten Werte bestätigen einerseits die hohe Redundanz der Gerinnungsfaktoren und zeigen, daß Einzelfaktoren durchaus pathologisch verändert sein können ohne die Gerinnungsdynamik negativ zu beeinflussen. Deshalb hat die TEG als Verfahren zur Voraussage eines Blutungsrisikos eine bessere Aussagekraft als plasmatische- oder Faktoren-Messungen [21, 13, 37]. Andererseits läßt sich bezüglich der Sicherheit von HAES für das Gerinnungssystem nicht ausschließen, daß Patienten mit gestörter Hämostase nach HAES-Infusionen, wie sie in dieser Studie gegeben wurden, Blutungskomplikationen bekommen könnten.



## 5 Zusammenfassung

Da der Einsatz kolloidaler Volumenersatzmittel weit verbreitet und therapeutisch oft genutzt wird, wurde die Wirkung wiederholter Gaben von Hydroxyäthylstärke auf die Blutgerinnung untersucht. 31 Patienten mit akuter cochleovestibulärer Insuffizienz und ohne bekannte Störungen der Hämostase erhielten an zehn aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 500 ml 6%ige HAES mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 KD, einem Substitutionsgrad von 0,5 und einen C2:C6-Verhältnis von 5:1.

An Tag 1, Tag 5 und Tag 10 wurde jeweils vor und nach Infusionstherapie venös Blut abgenommen, um thrombelastographische in vivo- und in vitro-Analysen durchzuführen, die sowohl extrinsisch als auch intrinsisch aktiviert waren. Zusätzlich wurden plasmatische Gerinnungsparameter (TPZ, aPTT, Fibrinogen und von Willebrand-Faktor) und ein Blutbild nach Routinemethoden bestimmt.

Es wurde eine modifizierte Form der Thrombelastographie eingesetzt, die ro-TEG-Analyse, mit der aktivierte thrombelastographische Messungen, der TPZ und aPTT entsprechend, durchgeführt wurden. Im Gegensatz zu den plasmatischen Gerinnungstests ist die TEG ein funktionelles Verfahren, das die Gerinnungsaktivierung, die Dynamik der Gerinnselfestigkeit und die maximale Gerinnselfestigkeit mißt und somit sowohl die plasmatische Gerinnung als auch die Thrombozyten mit ihrer Interaktion erfasst.

Die thrombelastographischen in vitro-Ergebnisse zeigten hochsignifikant ausgeprägtere Effekte als die in vivo-Ergebnisse. Diese Unterschiede sind als Maximalwirkung der HAES zu betrachten und waren aufgrund der in vitro fehlenden Verstoffwechslung der Stärkemoleküle zu erwarten. Dagegen hatte die unterschiedliche Aktivierung der TEG keinen Einfluß auf die Endresultate. Sowohl nach extrinsischer als auch nach intrinsischer Aktivierung verdeutlichte die TEG, daß in vivo im wesentlichsten die Gerinnselfestigkeit beeinträchtigt wurde. Die Gerinnselfestigkeit bzw. -elastizität nahm an allen drei Meßtagen als Soforteffekt direkt nach Infusionsende signifikant/hochsignifikant ab. Und bei Betrachtung der Werte vor Infusionsbeginn zeigte sich, daß im Verlauf von zehn Tagen die Ausgangswerte infolge additiver Effekte eine signifikante/hochsignifikante Verminderung der Gerinnselfestigkeit aufwiesen.



Allerdings läßt es sich nicht genau differenzieren, inwieweit die Effekte der HAES allein durch Hämodilution, einen spezifischen HAES-Effekt (Interaktion mit Faktor VIII/von Willebrand-Komplex oder Beeinflussung der Thrombozyten) und/oder eine Akkumulation der Stärkemoleküle im Intravasalraum bzw. Gewebe bedingt waren.

Die Ergebnisse der plasmatischen Gerinnungstests blieben im Normbereich und konnten die Einflüsse auf die Gerinnselfestigkeit nicht erfassen, da sie mit der Bildung erster Fibrinmonomere beendet sind. Einzig die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität verminderte sich bis in pathologische Bereiche. Aber aufgrund der hohen Redundanz des Gerinnungssystems scheint die Erniedrigung eines einzelnen Faktors keinen relevanten Einfluß auf die Hämostase zu haben.

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, daß eine repetitive zehntägige Gabe von 6%iger HAES mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 KD, einem Substitutionsgrad von 0,5 und einem C2:C6-Verhältnis von 5:1 eine über additive Effekte gesteigerte Hämodilution bewirkt. Dabei tritt keine pathologische Beeinträchtigung der Hämostase bei Patienten ohne Störung des Gerinnungssystems auf. Bei Patienten, die eine erniedrigte oder niedrig normale Aktivität des von Willebrand-Faktors aufweisen, könnte es jedoch zu einem relevanten Abfall des von Willebrand-Faktors mit entsprechendem Blutungsrisiko kommen.

# Literaturverzeichnis

- [1] Asskali, F.  
Hydroxyethylstärke (HES) auf unterschiedlicher Rohstoffbasis.  
kliniker 26 (1997) 23–25
- [2] Ataulakhanov, F. I., Pohilko, A. V., Sinauridze, E. I., Volkova, R. I.  
Calcium threshold in human plasma clotting kinetics.  
Thromb. Res. 75 (1994) 383–394
- [3] Bormann, B. v., Aulich, S.  
Künstliche Volumenersatzmittel als Alternative zur Transfusion von Blutderivaten.  
Chirurg. Gastroenterol 8 (1992) 128–133
- [4] Bormann, B. v., Aulich, S., Klein, R.  
Volumentherapie in der operativen Medizin.  
Krankenhaus Arzt 66 (1993) 1–7
- [5] Calatzis, An., Calatzis, Al., Fritzsche, P.  
An analysis of the correlation of the ROTEG Coagulation Analyzer and the Hellige thrombelastograph D.  
Ann. Hematol. 72 (1996) 87
- [6] Calatzis, An., Fritzsche, P., Calatzis, Al.  
A comparison of the technical principle of the ROTEG Coagulation Analyzer and conventional thrombelastographic systems.  
Ann. Hematol. 72 (1996) 90
- [7] Calatzis, An., Fritzsche, P., Calatzis, Al.  
—.  
United States Patent No. 5.777.215 (1998)

- [8] Carr, M. E. J.  
Effect of hydroxyethyl starch on the structure of thrombin and reptilase-induced fibrin gels.  
*J. Lab. Clin. Med.* 108 (1986) 556–561
- [9] Claes, Y., Hemelrijck, J. v., Gerven, M. ., Arnout, J., Vermylen, J., Weidler, B., Aken, H. v.  
Influence of Hydroxyethyl Starch on Coagulation in Patients During the Perioperative Period.  
*Anesth. Analg.* 75 (1992) 24–30
- [10] Conroy, J. M., Fishman, R. L., Reeves, S. T., Pinosky, M. L., Lazarchik, J.  
The effects of desmopressin and 6% hydroxyethyl starch on factor VIII C.  
*Anesth. Analg.* 83 (1996) 804–807
- [11] Cully, M., Larson, C., Silverberg, G.  
Hetastarch coagulopathy in a neurosurgical patient.  
*Anesthesiology* 66 (1987) 706–707
- [12] Damon, L., Adams, M., Stricker, R., Ries, C.  
Intracranial bleeding during treatment with hydroxyethylstarch.  
*N. Engl. J. Med.* 317 (1987) 964–965
- [13] Egli, G. A., Zollinger, A., Seifert, B., Popovic, D., Pasch, T., Spahn, D. R.  
Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation.  
*Br. J. Anaesth.* 78 (1997) 684–689
- [14] Entholzner, E. K., Calatzis, An., Mielke, L. L., Kling, M., Hipp, R.  
Haemodilution induces a hypercoagulable state.  
*Brit. J. Anaesth.* 77 (1996) 809
- [15] Entholzner, E. K., Mielke, L. L., Calatzis, An., Feyh, J., Hipp, R., Hargasser, S. R.  
Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0,4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight.  
*Acta Anaesthesiol. Scand.* 44 (2000) 1116–21
- [16] Ferrara, A., MacArthur, J. D., Wright, H. K., Modlin, I. M., McMillen, M. A.  
Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring

- massive transfusion.  
 Am. J. Surg. 160 (1990) 515–518
- [17] Forst, H.  
 Blutgerinnungsprobleme durch Plasmaersatzmittel.  
 Anästhesiol. Intensivmed. 40 (1999) 821–822
- [18] Grant, H.W., Hadley, G.P.  
 Prediction of neonatal sepsis by thrombelastography.  
 Pediatr. Surg. Int. 12 (1997) 289–292
- [19] Gubler, K. D., Genitello, L. M., Hassantash, S. A., Maier, R. V.  
 The impact of hypothermia on dilutional coagulopathy.  
 J. Trauma. 36 (1994) 847–851
- [20] Haaß, A., Treib, J., Stoll, M.  
 Hemorheological parameters of hydroxyethylstarch 200/0,62 as a basis for hemodilution.  
 Clin. hemorheology 12 (1992) 17–26
- [21] Haisch, G., Boldt, J., Krebs, C., Kumle, B., Suttner, S., Schulz, A.  
 The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery.  
 Anesth. Analg. 92 (2001) 565–71
- [22] Hankeln, K., Lenz, I., Häuser, B.  
 Hämodynamische Effekte von 6% Hydroxyäthylstärke.  
 Anaesthesist 37 (1988) 167–172
- [23] Harke, H., Pieper, C. H., Meredig, J., Rüssler, P.  
 Rheologische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen nach Infusionen von HÄS 200/0,5 und Dextran 40.  
 Anaesthesist 29 (1980) 71–76
- [24] Hartert, H.  
 Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.  
 Klin. Wschr. 26 (1948) 577–583
- [25] Jung, F., Waldhausen, P., Mrowietz, C., Spitzer, S., Kiesewetter, H., Wenzel, E.

- Hämorrheologische, mikro- und makrozirkulatorische Effekte einer Infusion von 500 ml 6% iger mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke (Haes 200/0,5).  
Infusionstherapie 16 (1989) 148–154
- [26] Kapiotis, S., Quehenberger, P., Eichler, H. G., Schwarzinger, I., Pärtan, C., Schneider, B., Lechner, K., Speiser, W.  
Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: Comparison with albumin.  
Crit. Care Med. 22 (1994) 606–612
- [27] Kiesewetter, H., Erlenwein, S., Jung, F., Wenzel, E., Vogel, W., Dyckmans, J., Bach, R., Hahmann, H., Schieffer, H., Bette, L.  
Isovolumische Hämodilution bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.  
Klin. Wschr. 66 (1988) 8–14
- [28] Kiesewetter, H., Jung, F., Blume, J., Bulling, B., Franke, R. P.  
Vergleichende Untersuchung von niedermolekularen Dextran- oder Hydroxyäthylstärkelösungen als Volumenersatzmittel bei Hämodilutionstherapie.  
Klin. Wschr. 64 (1986) 29–37
- [29] Kirklin, J. K., Lell, W. A., Kouchoukos, N. T.  
Hydroxyethyl Starch versus Albumin for Colloid Infusion Following Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Myocardial Revascularization.  
Ann. Thorac. Surg 37 (1984) 40–46
- [30] Köhler, H., Zschiedrich, H., Linfante, A., Appel, F., Pitz, H., Clasen, R.  
Die Elimination von Hydroxyäthylstärke 200/0,5, Dextran 40 und Oxypolygelatine.  
Klin. Wschr. 60 (1982) 293–301
- [31] Konrad, C., Markl, T. J., Schuepfer, G. K., Schmeck, J., Gerber, H. R.  
In Vitro Effects of Different Medium Molecular Hydroxyethyl Starch Solutions and Lactated Ringer's Solutions on Coagulation Using SONOCLOT.  
Anesth. Analg. 90 (2000) 274–9
- [32] Köstering, H., Griffhorn, J., Negendank-Damenz, B.  
Einfluß von Expafusin (HÄS 40/0,5) auf die korpuskulären Anteile des Blutes und die Inhibitoren der Blutgerinnung.  
Infusionstherapie 12 (1985) 304–307

- [33] Kuitunen, A., Hynynen, M., Salmenperä, M., Vahtera, E., Verkkala, K., Myllylä, G.  
Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effects of two different solutions on haemostasis.  
*Acta Anaesthesiol. Scand.* 37 (1993) 652–658
- [34] Langeron, O., Doelberg, M., Ang, E.-T., 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.* 92 (2001) 855–62
- [35] London, M. J., Ho, J. S., Triedman, J. K., Verrier, E. D., Levin, J., Merrick, S. H., Hanley, F. L., Browner, W. ., Mangano, D. T.  
A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations.  
*J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 97 (1989) 785–797
- [36] Macintyre, E., Mackie, I., Ho, D., Tinker, J., Bullen, C., Machin, S. J.  
The haemostatic effects of hydroxyethyl starch (HES) used as a volume expander.  
*Intensive Care Med.* 11 (1985) 300–303
- [37] Mortier, E., Ongenaes, M., Baerdemaeker, L. De., Herregods, L., Blauwen, N. Den., Aken, J. van, Rolly, G.  
In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6%, modified fluid gelatin 4% and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thromboelastography.  
*Anaesthesia* 52 (1997) 1061–1064
- [38] Peter, K., Gander, H. P., Lutz, H., Nold, W., Stosiek, U.  
Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hydroxyäthylstärke.  
*Anaesthesist* 24 (1975) 219–224
- [39] Pöhlmann, R.  
Hydroxyäthylstärke – der Unterschied liegt im Detail, Wachsmais- und Kartoffelstärke im Vergleich.  
*Krankenhauspharmazie* 4 (1998) 187–189

- [40] Popov-Cenic, S., Müller, N., Kladetzky, R.-G., Hack, G., Lang, U., Safer, A., Rahlfs, V. W.  
Durch Prämedikation, Narkose und Operation bedingte Änderungen des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems und der Thrombozyten, Einfluß von Dextran und Hydroxyäthylstärke (HÄS) während und nach Operation.  
*Anaesthesist* 26 (1977) 77–84
- [41] Popp, M., Ragaller, M., Albrecht, D. M.  
HES oder Humanalbumin – sind das Alternativen?  
*HAES-infu* 1 (1998) 1–4
- [42] Sanfelippo, M., Suberviola, P., Geimer, N.  
Development of a von Willebrand-like syndrome after prolonged use of hydroxyethylstarch.  
*Am. J. Clin. Pathol.* 88 (1987) 653–655
- [43] Shatney, C. H., Krishnapradad, D., Militello, P. R., Majerus, T. C., Dawson, R. B.  
Efficacy of hetastarch in the resuscitation of patients with multisystem trauma and shock.  
*Arch. Surg.* 118 (1983) 804–809
- [44] Strauss, R. G.  
Review of the effects of hydroxyethylstarch on the blood coagulation system.  
*Transfusion* 21 (1981) 299–302
- [45] Strauss, R. G.  
Volume Replacement and Coagulation: A Comparative Review.  
*J. Cardiothor. Anesth.* 2 (1988) 24–32
- [46] Strauss, R. G., Stansfield, C., Henriksen, R. A., Villhauer, P. J.  
Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch.  
*Transfusion* 28 (1988) 257–260
- [47] Strauss, R. G., Stump, D., Henriksen, R.  
Hydroxyethylstarch accentuates von Willebrand's disease.  
*Transfusion* 25 (1985) 235–237

- [48] Stump, D., Strauss, R., Henriksen, R., Petersen, R., Saunders, R.  
Effects of hydroxyethylstarch on blood coagulation, particularly factor VIII.  
*Transfusion* 25 (1985) 349–354
- [49] Symington, B.  
Hetastarch and bleeding complications.  
*Intern. Med.* 105 (1986) 627–628
- [50] Thomas, L., Trobisch, H. Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik Kapitel Blutstillung und Fibrinolyse., 655–716 4. Aufl. Auflage Die Med. Verl.-Ges., Marburg (1992)
- [51] Thurner, F.  
Vergleich vier verschiedener Plasmaexpander bezüglich plasmatischer und thrombozytärer Gerinnungsstörung.  
*Intensiv-Notfallbehandlung* 19 (1994) 8–13
- [52] Treib, J., Haaß, A., Pindur, G., Miyachita, C., Grauer, MT., Jung, F., Wenzel, E., Schimrigk, K.  
Highly substituted hydroxyethyl starch (HES 200/0,62) leads to a type I von Willebrand syndrome after repeated administration.  
*Haemostasis* 26 (1996) 210–213
- [53] Treib, J., Haaß, A., Pindur, G., Seyfert, U. T., Treib, W., Grauer, M. T., Jung, F., Wenzel, E., Schimrigk, K.  
HES 200/0,5 is not HES 200/0,5. Influence of the C2/C6 Hydroxyethylation Ratio of Hydroxyethyl Starch (HES) on Hemorheology, Coagulation and Elimination Kinetics.  
*Thromb. Haemost.* 74 (1995) 1452–1456
- [54] Treib, J., Haaß, A., Pindur, G., Treib, W., Wenzel, E., Schimrigk, K.  
Influence of intravascular molecular weight of hydroxyethyl starch on platelets during a long-term hemodilution.  
*Eur. J. Haematol.* 56 (1996) 168–172
- [55] Treib, J., Haaß, A., Pindur, G., Wenzel, E., Schimrigk, K.  
Blutungskomplikationen durch Hydroxyethylstärke sind vermeidbar.  
*Dt. Ärztebl.* 94 (1997) A–2326–2330



- [56] Trumble, E. R., Muizelaar, J. P., Myseros, J. S., Choi, S. C., Warren, B. B.  
Coagulopathy with the use of hetastarch in the treatment of vasospasm.  
J. Neurosurg. 82 (1995) 44–47
- [57] Vogt, N., Bothner, U., Georgieff, M.  
Vergleich von Humanalbumin 5% und 6% HES 200/0,5 als ausschließliche  
Kolloidkomponente bei großen chirurgischen Eingriffen.  
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 29 (1994) 150–156
- [58] Vogt, N. H., Bothner, U., Lerch, G., Lindner, K. H., Georgieff, M.  
Large-Dose Administration of 6% Hydroxyethyl Starch 200/0,5 for Total  
Hip Arthroplasty: Plasma Homeostasis, Hemostasis, and Renal Function  
Compared to Use of 5% Human Albumin.  
Anaesth. Analg. 83 (1996) 262–268
- [59] Weidler, B., Bormann, B. v., Sommermeyer, K., Lohmann, E., Peil, J., Hem-  
pelman, G.  
Pharmakokinetische Merkmale als Kriterien für den klinischen Einsatz für  
Hydroxyäthylstärke.  
Arzneim. Forsch. Drug Res. 41 (1991) 494–498

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Thrombelastogramm . . . . .	12
2.2	roTEG-Meßprinzip . . . . .	13
2.3	Aufbau eines Box-Plot . . . . .	18
3.1	Gerinnungszeit (CT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	20
3.2	Gerinnungszeit (CT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES . . . . .	20
3.3	Gerinnselbildungszeit (CFT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	21
3.4	Gerinnselbildungszeit (CFT) in [s] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES . . . . .	21
3.5	Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 1 . . . . .	22
3.6	Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 5 . . . . .	22
3.7	Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 10 . . . . .	23
3.8	Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	23
3.9	Maximalamplituden (MA) in [mm] bei extrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES . . . . .	24
3.10	Gerinnungszeit (CT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	25

---

3.11 Gerinnungszeit (CT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES . . . . .	25
3.12 Gerinnselbildungszeit (CFT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	26
3.13 Gerinnselbildungszeit (CFT) in [s] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES . . . . .	27
3.14 Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 1 . . . . .	27
3.15 Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 5 . . . . .	28
3.16 Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG im zeitlichen Abstand von 5 min an Tag 10 . . . . .	28
3.17 Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	29
3.18 Maximalamplituden (MA) in [mm] bei intrinsisch aktivierter TEG, vor und nach in vitro-Hämodilution mit HAES . . . . .	29
3.19 Quick-Werte in [%], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	30
3.20 aPTT-Werte in [s], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	31
3.21 Fibrinogen-Werte in [g/l], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	32
3.22 Ristocetin-Kofaktor-Werte in [%], vor und nach Hämodilution mit 500 ml HAES . . . . .	33

# Tabellenverzeichnis

3.1	Anzahl [n] und biometrische Daten der untersuchten Patienten mit $MW \pm SD$ . . . . .	19
3.2	Medianwert TPZ [% der Norm] . . . . .	30
3.3	Medianwert aPTT [s] . . . . .	31
3.4	Medianwert Fibrinogen [g/l] . . . . .	32
3.5	Faktor VIII RCoF [% der Norm] . . . . .	33
3.6	Medianwert Hämatokrit [%] . . . . .	33
3.7	Medianwert Thrombozyten [Tsd/ $\mu$ l] . . . . .	34

## A Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Kochs für die Ermöglichung dieser Dissertation in der Klinik für Anaesthesiologie im Klinikum rechts der Isar.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. E. Entholzner für die Bereitstellung des Themas und die engagierte Betreuung und Unterstützung.

Für die Einarbeitung in die Thematik und die stete Betreuung bedanke ich mich bei Herrn A. Calatzis.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Dr. W. Funk, Dr. N. Weinberger und Dr. M. Lössl für das entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit, im Rahmen der Praxisroutine den experimentellen Teil der Dissertation durchzuführen.

Ich danke dem Praxisteam für die gute Zusammenarbeit, meinem Ehemann N. Millin und meiner Mutter M. Siegmund für den immerwährenden Rückhalt und die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

## B Lebenslauf

### **Persönliche Angaben:**

Name: Annegret Millin (geb. Siegmund)  
Geburtstag, -ort: 15. Februar 1963, Bremerhaven  
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Schule:**

08/1973 – 07/1979 Gymnasium Brhv., Wilhelm-Raabe Schule  
08/1979 – 12/1981 NGO, Geschw.-Scholl Schule (Allg. Hochschulreife)

### **Berufstätigkeit:**

1985 – 1990 Extrawachen, Humboldt-Krkh., Berlin

### **Studium:**

4/1983 Immatrikulation Freie Universität Berlin,  
Studiengang: Chemie  
2/ 1984 Immatrikulation Freie Universität Berlin,  
Studiengang: Medizin  
3/1986 Ärztliche Vorprüfung: Freie Universität Berlin  
3/1987 1. Staatsexamen: Freie Universität Berlin  
4/1989 2. Staatsexamen: Freie Universität Berlin  
4/1990 3. Staatsexamen: Freie Universität Berlin

### **Famulaturen:**

08/1986 Chirurgie, Humboldt-Krkh., Berlin  
09/1987 Gemeinschaftspraxis f. Allgemeinmedizin u.  
Innere Medizin, Brhv.  
03/1988 Innere Medizin, Dominicus-Krkh., Berlin  
08/1988 Pädiatrie, Krkh. am Bürgerpark, Brhv.

### **Praktisches Jahr:**

04/1989 – 08/1989 Innere Medizin, nephrol. Abt., Krankenhaus Moabit,  
Berlin  
08/1989 – 12/1989 Chirurgie, Wenckebach-Krkh., Berlin  
12/1989 – 03/1990 Pädiatrie, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Berlin

**AIP:**

10/1995 – 10/1996 Laborbetriebsgesellschaft Dr. Schmidt/Dr. Krapf, Poing  
12/1996 – 10/1998 HNO-Gemeinschaftspraxis Dr. med. W. Funk, Dr. med.  
N. Weinberger, Poing

**Assistenzärztin:**

11/1998 – 03/2000 HNO-Gemeinschaftspraxis Dr. med. W. Funk, Dr. med.  
N. Weinberger, Dr. med. M. Lössl, Poing