

Aus der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie am Klinikum Krefeld
- Direktor: Prof. Dr. med. Elmar Berendes -

in Zusammenarbeit mit

Der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am
Universitätsklinikum Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken, FRCA, FANZCA -

**Der Einfluss von aus Kartoffelstärke hergestellten HES 6%- und HES
10%- Lösungen auf rheologische und gerinnungsphysiologische Parameter
im Vergleich zu 4%- iger Gelatine und einer Kombination von HES 6%
und 4%- iger Gelatine bei Hysterektomie- Patientinnen**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von El-Hilali, Eugen Amir
aus Berlin-Wilmersdorf

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. van Aken

2. Berichterstatter: Herrn Prof. Dr. E. Berendes

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2006

Aus der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie am Klinikum Krefeld
- Direktor: Prof. Dr. med. Elmar Berendes -

in Zusammenarbeit mit

Der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am
Universitätsklinikum Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken, FRCA, FANZCA -

Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. van Aken

Koreferent: Prof. Dr. E. Berendes

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss von aus Kartoffelstärke hergestellten HES 6%- und HES 10%- Lösungen auf rheologische und gerinnungsphysiologische Parameter im Vergleich zu 4%- iger Gelatine und einer Kombination von HES 6% und 4%- iger Gelatine bei Hysterektomie- Patientinnen

El-Hilali, Eugen Amir

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die bisherige Erkenntnis, dass die Volumenwirkung, aber auch der Einfluss auf die Hämostase, zur Höhe der Kolloidkonzentration korreliert [19, 21, 25]. So erreichen die HES 10%- Lösungen die stärkste und zudem fortdauerndste Hämatokrit- Absenkung, aber auch den stärksten gerinnungshemmenden Effekt.

Da unsere Untersuchungen die mit Maisstärke- HES beobachteten rheologischen und gerinnungsphysiologischen Ergebnisse bestätigen, darf schlussgefolgert werden, dass die aus unterschiedlichen Substraten hergestellten HES- Lösungen vergleichbar sind. Sie verfügen über eine adäquate Volumenwirkung und beeinflussen die intraoperativ gesteigerten Gerinnungsvorgänge.

Diese Effekte sind bei Kombination mit 4%- iger Gelatine geringer ausgeprägt, so dass sich die Wahl dieser Therapiealternative bei grossvolumigem Volumenersatz anbietet.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2006

1. Einleitung

Kolloidale Plasmaersatzmittel werden aufgrund ihrer sofortigen Applizierbarkeit und nahezu unbegrenzten Verfügbarkeit zur Behandlung akuter Blut- und Volumenverluste nach Verletzungen, operativen Eingriffen, Verbrennungen oder Sepsis weltweit eingesetzt [2, 23].

Infusionstherapie wird seit 1881 betrieben. Seinerzeit führte Landerer erstmals eine Kochsalzinfusion am Menschen durch [30]. Seitdem wurden Infusionslösungen unterschiedlichster Herkunft im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit und Verträglichkeit als Plasmaersatzmittel geprüft:

Bereits 1915 infundierte Hogan erstmals einem Patienten eine Gelatinelösung [33]; allerdings war die Qualität des Produktes noch unzureichend, so dass die Verträglichkeit nicht angemessen gesichert werden konnte [16]. Auch die um 1920 durch Bayliss genutzten Lösungen von Gummi arabicum führten zu keinen befriedigenden Ergebnissen [16]. 1940 stellten Weese und Hecht mit der kolloidalen Substitutionslösung Polyvinylpyrrolidon (PVP) ein synthetisches Plasmaersatzmittel vor. Die gute Wirksamkeit und die weit verbreitete Anwendung des Präparates „Persiston“ im zweiten Weltkrieg rettete Tausenden von Menschen das Leben [16, 33].

1944 präsentierten Grönwall und Ingelmann mit den Dextranen eine Substanz, die aufgrund ihrer stabilen Volumenwirkung in den 50er Jahren grosszügig in den Kliniken eingesetzt wurde [30, 33].

Allerdings begünstigte das gehäufte Auftreten von allergischen Reaktionen nach dem Einsatz von PVP und Dextran- Lösungen [31] die Neuentwicklung besser verträglicher Substanzen.

Thompson, Britton und Walton führten 1962 mit der Hydroxyethylstärke (HES) eine neue Substanz ein [30, 33], die inzwischen eine marktführende Stellung unter den kolloidalen Plasmaersatzmitteln erobert hat.

Als kolloidale Plasmaersatzmittel bezeichnet man Stoffe, die den physikalisch- chemischen Eigenschaften der Plasmaprotein- Lösung weitgehend entsprechen und vom Organismus verstoffwechselt und ausgeschieden werden können.

Zu nennen sind hier zum einen die erwähnten HES- und die Dextran- Lösungen, die aus Polysacchariden bestehen, und zum anderen die aus Gelatine hergestellten Polypeptid- Lösungen. Diese Präparate gewährleisten einen adäquaten Volumenersatz, stabilisieren den intraoperativen kolloidosmotischen Druck (KOD), unterstützen den transmembranösen Flüssigkeitsaustausch zwischen Kapillaren und Interstitium und fördern damit die Gewebeerneuerung [13, 18].

Nach Infusion verbleiben die Kolloide aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes für mehrere Stunden im Gefäßsystem. Sie sind zudem in der Lage, über eine Erhöhung des onkotischen Druckgradienten Wasser aus dem Interstitium ins Gefäßsystem zu überführen und dort zu binden. Auf diese Weise kommt es durch den zusätzlichen intravasalen Flüssigkeitseinstrom zu einer weiteren Blutverdünnung mit Abnahme der Blutviskosität. Die Folge ist eine Abnahme des Strömungswiderstands und der Herzarbeit.

Das Hagen- Poiseuille- Gesetz ($R = 8 \times l \times \eta / \pi \times r^4$) beschreibt diese Veränderungen einer homogenen Flüssigkeit für starre, zylindrische Rohre mit benetzbaren Wänden. Dabei entspricht „l“ der Länge und „r“ dem Innenradius des Rohres sowie „ η “ der Viskosität der Flüssigkeit.

Pro Zeiteinheit kehrt infolge des herabgesetzten Gefäßwiderstands ein größeres Blutvolumen zu den Herzkammern zurück, die nun am Ende der Diastole eine erhöhte Vordehnung aufweisen. Dies führt über den Frank- Starling- Mechanismus zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV) und damit zu einem erhöhten O_2 - Angebot.

Das HZV und der arterielle O₂- Gehalt bestimmen das Sauerstoffangebot (DO₂) an das Gewebe:

$$DO_2 = HZV \times CaO_2$$

Der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO₂) wird nach folgender Formel berechnet:

$$CaO_2 = (Hb \times 1,39) \times SaO_2 + (PaO_2 \times 0,003)$$

Dabei entspricht 1,39 der Hüfner- Zahl, die der maximalen O₂- Menge entspricht, die ein Gramm Hämoglobin (Hb) bei einem Sauerstoffpartialdruck von 150 mmHg aufnehmen kann. Multipliziert man den Hb- Wert mit der Hüfner- Zahl und der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂), so erhält man den chemisch im Blut gebundenen Sauerstoff. Bei dem im Blut unter physiologischen Bedingungen herrschenden O₂- Partialdruck von 100 mmHg sind circa 0,3 ml Sauerstoff je 100 ml Blut physikalisch gelöst. Den arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO₂) erhält man durch Addition von chemisch und physikalisch gelöstem Sauerstoff.

Wie die Berechnung des DO₂ als Produkt aus HZV und arteriellem Sauerstoffgehalt zeigt, kann die durch eine Blutverdünnung eintretende Abnahme des Sauerstoffgehaltes durch eine Erhöhung des HZV bis zu einem gewissen Grad kompensiert werden. Dies sei am nachfolgenden Beispiel einer dilutionsbedingten Änderung des Hämoglobins demonstriert:

$$DO_2 \text{ Normal: } 5 \text{ l/min} \times (12 \text{ g/dl} \times 1,39 \times 0,98 + (100 \times 0,003)) = 832,32 \text{ ml/min}$$

$$DO_2 \text{ Dilution: } 12 \text{ l/min} \times (5 \text{ g/dl} \times 1,39 \times 0,98 + (100 \times 0,003)) = 832,32 \text{ ml/min}$$

Aufgrund dieser Wechselwirkung ist es erklärlich, dass bei zeitgerechtem Volumenersatz mit künstlichen Kolloiden bei herzgesunden Patienten selbst extrem niedrige Hb- Werte aufgrund einer Erhöhung des HZV toleriert werden können. [10, 32, 41, 52]

Ein weiterer Vorteil von künstlichen Plasmaersatzmitteln besteht in der Vermeidung einer möglichen Übertragung von Infektionskrankheiten, wie z. B. Hepatitis oder AIDS (HIV).

Dennoch ist der Einsatz von Plasmaersatzmitteln nicht unbedenklich. Folgende Aspekte sollten beachtet werden:

- 1) Die Dilutionsazidose: Der Verlust der körpereigenen Bikarbonatreserven wird durch die Infusion von Kolloiden in aller Regel nicht ersetzt, so dass die Kapazität des Bikarbonat- Blut-Puffers eingeschränkt ist. Durch die Azidose wird der optimale pH-Wert für die enzymatischen Gerinnungsabläufe nicht mehr gewährleistet, so dass mit Veränderungen der Bluthomöostase und der plasmatischen Gerinnung zu rechnen ist.
- 2) Die Dilutionskoagulopathie: Nach Gabe grösserer Volumina kann es dilutionsbedingt zu einer Verminderung des Hämostasepotentials und damit auch zu einer Abnahme der Konzentration von Gerinnungsfaktoren kommen.
- 3) Der Coating- Effekt: Kolloide binden sich an die Oberflächen von Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren, so dass die Reaktionsfähigkeit des Gerinnungssystems gehemmt werden kann. In Abhängigkeit von der Menge und der Art der infundierten Lösung können Blutungskomplikationen resultieren.

So konnten Harke et al. für Dextran- und 10%- ige HES- Lösungen aus Maisstärke eine besonders ausgeprägte Hemmung des Gerinnungssystems, insbesondere der Faktoren II und V, sowie der Thrombozytenfunktion nachweisen [19, 21].

Ebenfalls bestätigten Treib et al., dass nach Infusion von HES- Lösungen in Abhängigkeit vom Molekulargewicht, Substitutionsgrad und Substitutionsmuster die plasmatische Gerinnung unterschiedlich stark beeinflusst wird [47, 48].

Im letzten Jahrzehnt haben sich in der klinischen Praxis neben den bisher üblichen aus Maisstärke hergestellten HES- Lösungen neue, aus Kartoffelstärke hergestellte HES- Lösungen etabliert.

Inwieweit sich diese aus Kartoffelstärke hergestellten von jenen aus Maisstärke entwickelten HES- Lösungen in ihren klinischen Wirkungen und Nebenreaktionen unterscheiden, ist zur Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und wird kontrovers diskutiert [3, 4, 17, 26, 38, 43].

In der vorliegenden Studie sollen Vor- und Nachteile der vorgenannten Lösungen an Hysterektomiepatientinnen geprüft werden.

Ausserdem soll die Frage geklärt werden, ob durch die Kombination unterschiedlicher Kolloide deren spezifische Vorteile, wie z. B. längere Wirkdauer genutzt und deren Nebenwirkungen, wie z. B. erhöhte Blutungsneigung minimiert werden können.

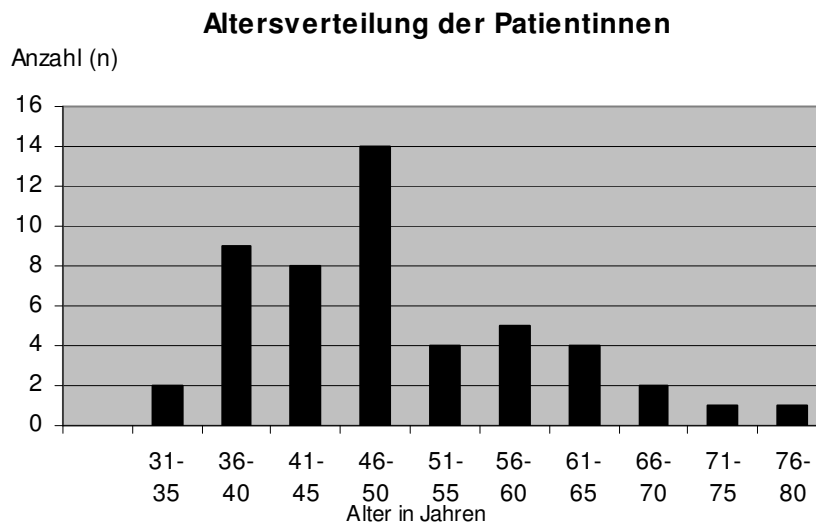
2. Material und Methodik

2.1. Patientenauswahl

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein wurde diese Studie im Zeitraum von Oktober 1998 bis September 1999 an fünfzig Patientinnen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums Krefeld durchgeführt.

Dabei wurden Patientinnen, die sich entweder einer vaginalen (n = 27), oder auch einer abdominalen Hysterektomie (n = 23) unterziehen mussten, in die Studie aufgenommen.

Das Alter der Patientinnen lag zwischen einunddreissig und sechsundsiebzig Jahren, die Altersverteilung ist der folgenden Abbildung, (Abb. 1), zu entnehmen.



(Abb. 1)

2.1.1. Aufnahmekriterien

- Alter über 18 Jahren
- ASA- Risikoklassifikation I- III

Die Risikoeinschätzung der Patientinnen erfolgte gemäss des von der American Society of Anesthesiologists (ASA) vorgegebenen, international verbindlichen Klassifizierungsschemas. Diese Risikoklassifizierung ist jedem Anästhesisten in der alltäglichen Prämedikationsroutine geläufig, so dass die Einhaltung der Einschlusskriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit gewährleistet wurde.

2.1.2. Ausschlusskriterien

- Alter unter 18 Jahren
- nicht sprachkundige Patientinnen
- desorientierte Patientinnen
- nicht kooperative Patientinnen
- Nikotinabusus von mehr als 20 Zigaretten pro Tag
- Leberfunktionsstörungen, die laborchemisch nachzuweisen waren
- vorbestehende Gerinnungsstörungen
- Patientinnen mit zerebralem Anfallsleiden
- Patientinnen mit einer Erkrankung aus dem allergischen Formenkreis
- intra- oder postoperative Fremdblutgabe zur aktuellen Operation

2.2. Prämedikation und Studienaufklärung

Nach dem Prämedikationsgespräch erfolgte eine separate Aufklärung über die für die Studie zusätzlich notwendigen Massnahmen sowie deren spezifische Komplikationen und Gefahren. Diese Studienaufklärung wurde von den Patientinnen unterschrieben, wodurch sie der Teilnahme an der Studie zustimmten.

Zur Prämedikation erhielten die Patientinnen am Abend vor der Operation 10 mg Oxazepam (Adumbran®), sowie 20 mg Famotidin (Pepdul mite®); am Tag der Operation 20 mg Dikaliumclorazepat (Tranxilium®) und 20 mg Famotidin (Pepdul mite®).

2.3. Untersuchungsablauf

Die Patientinnen wurden in üblicher Weise für die Operation vorbereitet. Nach Einleitung der Narkose mit 0,1- 0,2 mg Fentanylcitrat (Fentanyl®-Janssen), 2- 3 mg Vecuroniumbromid (Norcuron®) zur Präcurarisierung und 1,0- 2,5 mg/kgKG Propofol (Disoprivan® 1%) erfolgte die endotracheale Intubation. Die Narkose wurde über eine perfusorgesteuerte Infusion von Propofol (Disoprivan® 1%) in Dosierungen von 0,025– 0,1 mg/kg KG/min aufrechterhalten, der Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft betrug 30% mit einem Anteil von 70% Lachgas.

Nach Narkoseeinleitung wurde ein Armvenenkatheter (Cavafix®, Fa. B.Braun, Melsungen) gelegt, über den die erforderlichen Blutentnahmen erfolgten.

2.3.1. Infusionstherapie

2.3.1.1. Infusionslösungen

Die Patientinnen wurden in fünf Gruppen (n=10) eingeteilt. Jeweils eines der folgenden fünf Infusionsregime wurde streng zufällig infundiert:

- 1000 ml isotoner Elektrolytlösung als Kontrolle
(E 153®; Serum-Werk Bernburg AG)
- 1000 ml 10%- ige Hydroxyethylstärke HES 200/0,5
(Infukoll® HES 10%; Serum-Werk Bernburg AG)
- 1000 ml 6%- ige Hydroxyethylstärke HES 200/0,5
(Infukoll® HES 6%; Serum-Werk Bernburg AG)
- 1000 ml 4%- ige Gelatine 30 – 0,026
(Gelafusal® N; Serum-Werk Bernburg AG)

- 500 ml 6%- ige HES 200/0,5, sowie 500 ml 4%- ige Gelatine 30 (Infukoll® HES 6%, sowie Gelafusal® N; Serum-Werk Bernburg AG)

2.3.1.2. Infusionsdauer und – volumen

- Infusionsvolumen = 2 x 500 ml

Die Infusion erfolgte pumpengesteuert mit einem Infusomat® fm der Fa. B.Braun. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 500 ml pro Stunde, so dass bei einer durchschnittlichen sechzigminütigen OP- Zeit 500 ml intraoperativ und weitere 500 ml direkt postoperativ infundiert wurden. Zur weiteren Flüssigkeitstherapie erhielt jede Patientin über neunzehn Stunden, bis zum Ende der Beobachtungsphase, eine Ringer- Lactat- Lösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 63 ml/h.

2.3.2. Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten zu folgenden Zeitpunkten:

- Direkt nach Einleitung der Narkose, jedoch vor Infusionsbeginn
- Eine Stunde nach Infusionsbeginn
- Zwei Stunden nach Infusionsbeginn
- Vier Stunden nach Infusionsbeginn
- Sieben Stunden nach Infusionsbeginn
- Einundzwanzig Stunden nach Infusionsbeginn; Ende der Untersuchung

Bei jeder Blutentnahme wurden die folgenden Blutproben entnommen:

- Eine SARSTEDT Monovette® Serum zu 9,6 ml, nicht heparinisiert
- Drei SARSTEDT Monovetten® Coagulation zu 3,0 ml, nicht heparinisiert
- Eine SARSTEDT Monovette® EDTA K zu 2,6 ml, nicht heparinisiert

- Ein Milliliter Nativblut für die thrombelastographische Bestimmung, sowie für die Messung des kolloidosmotischen Drucks

Die SARSTEDT Monovette® Serum und zwei SARSTEDT Monovetten® Coagulation wurden über zehn Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, das Plasma wurde abpipettiert und für die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen tiefgefroren.

Eine SARSTEDT Monovette® Coagulation wurde über sechs Minuten bei 800 U/min zentrifugiert. Das separierte plättchenreiche Plasma wurde direkt zur Bestimmung der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation verwendet.

Bei einem durchschnittlichen intraoperativen Blutverlust von 135 ml (50 bis 290 ml) und einem blutentnahmebedingten zusätzlichen Blutverlust von 133 ml bewegte sich der gesamte Blutverlust mit durchschnittlich 268 ml in vertretbaren Grenzen.

2.4. Labordiagnostische Untersuchungen

2.4.1. Hämorheologische Untersuchungen

2.4.1.1. Hämatokritwert (%)

Der Hämatokritwert gibt den prozentualen Anteil der Erythrozytenmasse am Gesamtblut wieder und ist von der Anzahl und dem Volumen der Erythrozyten, sowie dem Plasmavolumen abhängig.

Die Messung des Hämatokritwertes erfolgte im Vollblut automatisch mit Hilfe des ADVIA 120 Haematology System der Fa. Bayer, Bayer Diagnostics GmbH, München.

Die Berechnung erfolgte nach der Formel: $Hkt (\%) = (Ery/l \times MCV (fl))/10^{15}$

2.4.1.2. Kolloidosmotischer Druck (mmHg)

Der kolloidosmotische Druck (KOD) entspricht dem onkotischen Druck, der in einer kolloidalen Lösung herrscht. Massgeblich für den KOD ist die Anzahl der in der Lösung vorhandenen Makromoleküle. Im Blutplasma wird der KOD in erster Linie durch Proteine wie das Albumin bestimmt.

Der KOD wurde im Nativblut mit dem KNAUER Colloid- Osmometer Typ A0279 der Fa. Knauer, Berlin, gemessen.

Über einer semipermeablen Acetat-Membran (20.000 Dalton, 13 mm Ø), die eine isotonische Kochsalzlösung von einer kolloidalen Lösung (hier: Nativblut) trennte, wurde ein Druckgradient ausgebildet. Diese Druckdifferenz wurde von einem Druckaufnehmer analog gemessen und digital angezeigt.

2.4.2. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen

2.4.2.1. Plasmatisches Gerinnungssystem

Bei allen gerinnungsphysiologischen Untersuchungen wurde im Koagulometer die Zeit von der Zugabe des jeweiligen Reagenz bis zur Bildung eines Fibrinfadens gemessen

2.4.2.1.1. Partielle Thromboplastinzeit (sek.)

Die partielle Thromboplastinzeit ist der Globaltest der endogenen Gerinnung. Die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit erfolgte mittels koagulometrischer Methode im Citratplasma mit Hilfe des Electra 1600c Automatic Coagulation Analyzer, Fa. DADE, Dade Diagnostica GmbH, Unterschleißheim.

2.4.2.1.2. Faktor V- Aktivität (%)

Faktor V (Proakzelerin) wird in der Leber synthetisiert und zum Teil in den Granula der Thrombozyten gespeichert. Faktor V wird durch Thrombin aktiviert und ist dann Cofaktor der Faktor II- Aktivierung.

Die Bestimmung erfolgte mittels koagulometrischer Methode durch Inkubation von Faktor V- Mangelplasma (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg) mit einem Patientenplasma/ Natriumcitrat 0,11 mol/l (9:1)- Gemisch im Verhältnis 1:1 und einem Thromboplastin. Dies führte zur Aktivierung der Faktoren VII, X und V des exogenen Gerinnungssystems.

Der Gehalt an Faktor V wurde anhand von Bezugskurven abgelesen und in Prozent der Norm dargestellt.

2.4.2.2. Fibrinolytisches System

2.4.2.2.1. Thrombinkoagulasezeit (sek.)

Die Thrombinkoagulasezeit ist ein Parameter zur Differenzierung der Antithrombine und zum schnellen Nachweis von gerinnungshemmenden Fibrinopeptiden, die infolge einer Hyperfibrinolyse durch Hemmung der Fibrinbildung bedrohliche Blutungen verursachen können.

Die Bestimmung erfolgte automatisch mit Hilfe des KC 10 A Coagulometer, Fa. Amelung Heinrich GmbH, medizinische Laborgeräte, Lemgo.

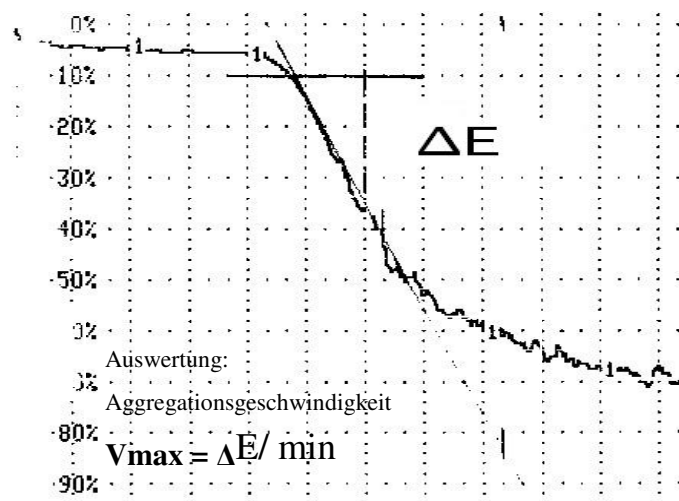
2.4.2.3. Thrombozytenfunktion

2.4.2.3.1. Kollageninduzierte Aggregation

Die Thrombozytenaggregation steht in engem Zusammenhang mit rheologischen Parametern, insbesondere bei pathologischen

Veränderungen der Mikrozirkulation [29]. So können in derartigen Situationen Thrombozyten im fließenden Blut aggregieren. Dies führt im Weiteren zu zirkulierenden Thrombozytenaggregaten oder zu einem muralen Thrombus an der Gefäßwand. Der pathologische Zustand rheologischer Parameter und erhöhter Thrombozytenaggregation hat einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Blutungsstörungen und Ischämien [29].

Die Bestimmung der kollageninduzierten Aggregation erfolgte nach dem Prinzip von Born und Cross [8] mit Hilfe des PAP 4, Fa. mölab, Hilden. Hierbei wurden 200 µl plättchenreichem Plasma (PRP) 20 µl Collagen Reagenz zugesetzt und bei 37° C mit Hilfe eines Magnetrührers bei 1000 U/min verrührt. Die Änderung der Extinktion im PRP nach Zugabe des Collagen Reagenz wurde bei einer Wellenlänge von 697 nm gemessen und die Abnahme der Extinktion mit Hilfe eines Schreibers als Aggregationskurve aufgezeichnet. Als Parameter der Thrombozytenfunktion wurde die Aggregationsgeschwindigkeit (V_{\max}) bestimmt. Zur Auswertung wurde der Anstiegswinkel des geraden Teils der Aggregationskurve gemessen, wie man Abb. 2 entnehmen kann.



(Abb. 2)

2.4.2.3.2. Thrombelastographie

Der klassische Thrombelastograph wurde 1948 von Professor Hellmut Hartert in Heidelberg entwickelt. Zum ersten Mal konnte durch eine Messung ein Überblick über den gesamten Gerinnungsprozess von der Bildung der ersten Fibrinfäden bis zum eventuellen Auflösen des Gerinnsels gegeben werden. Es handelt sich um eine Methode, mit der aus Vollblut in einem Arbeitsgang fortlaufend:

- 1) die Bestimmung der Gerinnselelastizität
- 2) die elektive Bestimmung der Fibrinviskosität
- 3) die quantitative Aufzeichnung der Retraktionsvorgänge
- 4) die Messung der Fibrinolyse und
- 5) die eindeutige und genaue Erkennbarkeit kritischer Zeitpunkte des Gerinnselformungsvorganges aus dem Kurvenverlauf abgelesen werden können [7]

Mit Hilfe des THROMBELASTOGRAPH D, Fa. Hellige, Berlin, wurde der Gerinnungsablauf grafisch erfasst.

Eine mit erwärmtem Nativblut (37° C) gefüllte zylindrische Küvette wurde in eine Drehpendelbewegung versetzt. In einer Messsäule befand sich ein Torsionsdraht, an dem ein Edelstahlstift (Messstift) angebracht war. Dieser Stift wurde in die Küvette gesenkt. Durch die sich bildenden Fibrinfäden zwischen Küvettenwand und Stift wurde bei fortschreitender Gerinnung die Drehbewegung der Küvette auf den Stift übertragen, wobei mit zunehmender Festigkeit des Gerinnsels die Drehung des Stiftes sich immer mehr der Küvettendrehung anpasste.

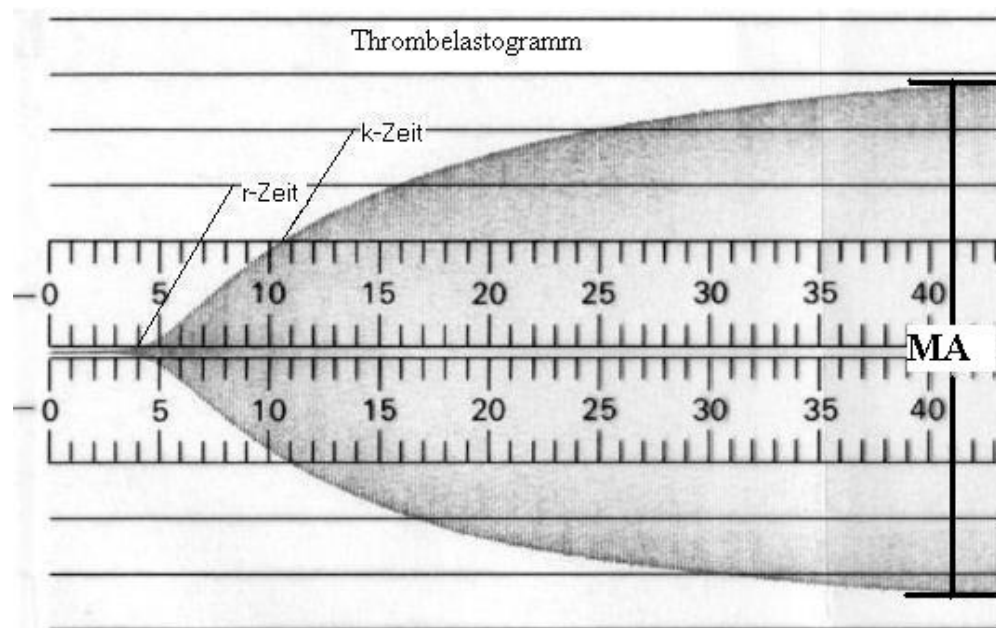
Die Drehbewegung des Stiftes wurde von einem Messumformer in ein elektrisches Signal umgeformt und so weit verstärkt, dass es zum Aussteuern eines Schreibwerks ausreichte. Dieses Schreibwerk registrierte das Thrombelastogramm in Direktschrift auf ein sich mit 2 mm/min bewegendes Registrierpapier.

Der Beginn der Gerinnung gilt dann als erreicht, wenn der Ausschlag des Schreibzeigers 1 mm beträgt (entspricht der Reaktionszeit, r).

In Abbildung 3 entspricht dieser Parameter dem Abstand zwischen den beiden innersten durchgezogenen Linien des TEG-Lineals und ist nach vier Minuten erreicht.

Wenn, vom Zeitpunkt der Reaktionszeit aus gemessen, die Amplitude einen Ausschlag von 20 mm erreicht, ist die Gerinnelbildungszeit (k) verstrichen [22]. Sie stellt ein Mass für die Geschwindigkeit dar, mit der sich ein Thrombus von bestimmten Festigkeitseigenschaften (gekennzeichnet durch den Schermodul $\epsilon = 25$) bildet. In Abbildung 3 ist die k- Zeit nach 10,5 Minuten erreicht.

Die Maximalamplitude (MA) beschreibt das Ausmass der Gerinnelbildung und hängt in der Regel zu 1/3 von der Fibrinogenkonzentration und zu 2/3 von der Thrombozytenzahl ab.



Thrombelastographische Auswertung mit dem TEG-Lineal (Abb. 3)

Mit dem Thrombelastogramm erhält man ein graphisches Bild des gesamten Gerinnungsablaufs.

2.4.3. Zusätzlich gemessene Werte

Zusätzlich wurden bei allen Patientinnen prä- und postoperativ folgende Werte gemessen:

- Thrombozytenzahl (1/nl); mittels Impedanzmethode mit Hilfe des ADVIA 120 Haematology System, Fa. Bayer
- Quickwert (%); mittels koagulometrischer Methode mit Hilfe des ELECTRA 1600c Automatic Coagulation Analyzer, Fa. DADE
- Hämoglobinwert (g/dl); automatisch mittels der Hämoglobincyanidmethode mit Hilfe des ADVIA 120 Haematology System, Fa. Bayer

2.5. Statistik

Zum Vergleich der Mittelwerte der fünf verschiedenen Patientinnengruppen (s. 2.3.1.1. Infusionslösungen) wurde mit Hilfe des SPSS 11.0 for Windows Programms ein One-Way ANOVA Test durchgeführt. Sofern sich im Test auf Homogenität der Varianzen Signifikanzen ergaben, wurde ein Post Hoc Test nach Tamhane (Tamhane's T2) durchgeführt, im anderen Fall kam ein Post Hoc Test nach Bonferroni zur Anwendung.

Um die Mittelwerte innerhalb einer Messgruppe zu vergleichen, wurde mit Hilfe des SPSS 11.0 for Windows- Programms ein gepaarter t- Test angewandt.

Ein „*“ steht dabei als Signifikanz der Änderung gegenüber der Kontrollgruppe.

3. Ergebnisse

3.1. Hämorheologische Veränderungen

Ausdruck der Volumen- und Dilutionswirkung war die prozentuale Änderung des Hämatokrits gegenüber dem Ausgangswert. Diese Aussage war unter der Voraussetzung gestattet, dass während der Beobachtungsphase eine weitgehende Konstanz der Erythrozytenzahl gewährleistet blieb. Dementsprechend wurden Patientinnen mit Blutverlusten von mehr als 300 ml aus der Beobachtungsreihe ausgeschlossen. Unter Zugrundelegung dieser Annahme konnte davon ausgegangen werden, dass zwischen den Änderungen des Hämatokrits und des Blut- und Plasmavolumens eine nahezu mathematische Gesetzmässigkeit bestand [21].

Die Richtigkeit dieser Aussage wurde 1982 von Köhler aufgrund einer zeitgleichen Bestimmung des Hämatokrits und des Blutvolumens mit ⁵¹Cr- markierten Erythrozyten an zwanzig Probanden bestätigt [21, 27].

3.1.1. Hämatokritwert

Bei den fünfzig hysterektomierten Patientinnen wurden nennenswerte, hämatokritwirksame Blutverluste, intra- und unmittelbar postoperativ, nicht beobachtet. So war der Verlauf der Hämatokritwerte in der Kontrollgruppe während der ersten vier bis sieben Stunden praktisch konstant. Dementsprechend können die im Folgenden in den Untersuchungsgruppen dargestellten Veränderungen des Hämatokritwertes als Ausdruck des dilutionsbedingten Volumeneffektes interpretiert werden.

Tatsächlich beobachtete man nach Infusion von Gelatine 4% gegen Ende der Infusionsphase als Ausdruck eines beginnenden Dilutionseffektes eine Hämatokritabnahme um fünf Prozent (Abb. 4).

Nach Infusion von HES 6%, bzw. HES 10% kam es zu einer signifikanten Absenkung der Hämatokritwerte ($p < 0,05$), die über sieben Stunden bestehen blieb. Dabei war der Dilutionseffekt nach 10%-iger HES-Lösung stärker und länger anhaltend als bei Patientinnen denen 6%-ige HES-Lösung infundiert wurde. Mit einer Hämatokritabnahme um fast zwanzig Prozent erreichte die 10%-ige HES-Lösung den grössten Volumeneffekt. Dieser Effekt war über den gesamten Beobachtungszeitraum von einundzwanzig Stunden konstant, was für eine ausgeprägte Volumenwirkung spricht (Abb. 4).

Die sequentielle Verabreichung von 6%-iger HES und 4%-iger Gelatine-Lösung zeigte gegenüber der Kontrollgruppe ebenfalls eine signifikante Hämatokrit-Absenkung in einer Grössenordnung von elf Prozent ($p < 0,05$). Da sich die Werte dieser Gruppe am Ende der Beobachtungsphase jenen der Kontrollgruppe annäherten, führte somit die sequentielle Gabe von HES und Gelatine nur zu einer zeitlich begrenzten Volumenwirkung (Abb. 4).

3.1.2. Kolloidosmotischer Druck

Trotz der ausgesprochen geringen Blutverluste von im Mittel 268 ml nahm der kolloidosmotische Druck bei den Kontrollpatientinnen um fünfzehn Prozent vom Ausgangswert ($p < 0,05$) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes ab (Abb. 5).

Dieser Entwicklung wirkten alle kolloidalen Plasmaersatzmittel entgegen, wenngleich Dauer und Ausprägung des Effekts unterschiedlich waren.

So bewirkte der hohe Kolloidanteil der 10%-igen HES-Lösung bereits zwei Stunden nach Infusionsbeginn einen Anstieg des kolloidosmotischen Drucks um zweiundzwanzig Prozent ($p < 0,05$), um

nach mehr als sieben Stunden in den Ausgangsbereich zurückzukehren (Abb. 5).

Dieser Anstieg des kolloidosmotischen Drucks war nach 6%- iger HES- Lösung wesentlich geringer ausgeprägt. So war bereits vier Stunden nach Infusionsbeginn der kolloidosmotische Druck im Ausgangsbereich und zeigte in der restlichen Beobachtungsphase einen der Kontrollgruppe vergleichbaren Verlauf (Abb. 5).

Die 4%ige Gelatine- Lösung stabilisierte, im Gegensatz zur Elektrolytinfusion, während der intra- und der unmittelbar postoperativen Phase den onkotischen Druck. Die Messwerte lagen im Mittel für mehr als sieben Stunden um vier bis zwölf Prozent über dem Ausgangsbereich. Zum Ende der Beobachtungsphase kehrten sie in den Ausgangsbereich zurück (Abb. 5).

Durch die Kombination von 6%- iger HES- und 4%- iger Gelatine- Lösung wurde für mehr als sieben Stunden eine der 4%- igen Gelatine- Lösung vergleichbare Konstanz des kolloidosmotischen Drucks erzielt. Allerdings fielen die Messwerte gegen Ende der Beobachtungsphase in den Bereich der Ausgangswerte zurück (Abb. 5).

3.2. Gerinnungsphysiologische Veränderungen

3.2.1. Plasmatisches Gerinnungssystem

3.2.1.1. Partielle Thromboplastinzeit

Nach Infusion der Elektrolyt- Lösung kam es als Ausdruck einer gesteigerten intraoperativen Stimulation des Gerinnungssystems zu einer Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit auf neunzig Prozent des Ausgangswertes. Diese Tendenz wurde unmittelbar postoperativ noch verstärkt. Sieben Stunden nach Infusionsbeginn, war die partielle Thromboplastinzeit auf fünfundachtzig Prozent des Ausgangswertes

abgefallen. Erst gegen Ende der Beobachtungsphase, nach einundzwanzig Stunden, zeichnete sich eine Normalisierung der Werte ab (Abb. 6).

4%ige Gelatine- Lösung konnte die erhöhte Gerinnungsneigung in keiner Weise beeinflussen. Die Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit entsprach dem Verlauf der Kontrollgruppe (Abb. 6).

Demgegenüber wurde die gesteigerte intraoperative Gerinnbarkeit durch den Einsatz von HES- Lösungen grundsätzlich normalisiert oder sogar verzögert. Die in der Kontrollgruppe zu beobachtende fast fünfzehn prozentige Absenkung der Messwerte wurde sowohl durch HES 6% als auch durch HES 10% verhindert. Diese Aussage galt insbesondere für die 10%- ige HES- Lösung, wobei herauszustellen ist, dass die perioperativ erhöhte Gerinnungsneigung gänzlich vermieden wurde. Bis zum Ende der Beobachtungsphase lagen die Messwerte unverändert am Ausgangsbereich (Abb. 6).

Demgegenüber vermochte die sequentielle Infusion von 6%- iger HES, gefolgt von 4%- iger Gelatine, die intraoperativ beschleunigte Gerinnung nur tendentiell zu beeinflussen ($p > 0,05$) (Abb. 6).

3.2.1.2. Faktor V- Aktivität

Trotz einer durch die Verkürzung der PTT belegten Stimulation des Gerinnungssystems verblieb die Faktor V- Aktivität im Kontrollkollektiv nach Infusion der Elektrolyt- Lösung im Ausgangsbereich (Abb. 7).

Demgegenüber war nach HES- Infusion eine Abnahme der Faktor V- Aktivität zu verzeichnen. Nach Infusion von HES 6% und HES 10% sank die Faktor V- Aktivität zum Ende der Infusionsphase um acht bzw. vierzehn Prozent ab. Diese nicht signifikante Abnahme der Faktor V-

Aktivität war während der Postinfusionsphase rückläufig. Am Ende der Beobachtungsphase lag die Faktor V- Aktivität im HES 10%- Kollektiv im Ausgangsbereich. Bei den Patientinnen, die HES 6% erhalten hatten, war sogar eine Zunahme der Faktor V- Aktivität um fast zehn Prozent zu verzeichnen (Abb. 7).

Nach Infusion von 4%- iger Gelatine war kein Einfluss auf die Faktor V- Aktivität zu erkennen. Der Verlauf der Messwerte entsprach jenen der Kontrollgruppe (Abb. 7).

Durch die Kombination von 6%- iger HES und 4%- iger Gelatine war am Ende der Infusionsphase, zwei Stunden nach Infusionsbeginn, eine Abnahme der Faktor V- Aktivität um fast acht Prozent vom Ausgangswert zu verzeichnen. In der Postinfusionsphase stabilisierte sich die Faktor V- Aktivität und erreichte sieben Stunden nach Infusionsbeginn wieder den Ausgangsbereich (Abb. 7).

3.2.2. Fibrinolytisches System

3.2.2.1. Thrombinkoagulasezeit

Wie der während der gesamten Beobachtungsphase konstante Verlauf der Messwerte in der Kontrollgruppe nach Elektrolytinfusion belegt, war bei den untersuchten Hysterektomiepatientinnen keine Veränderung der fibrinolytischen Aktivität nachweisbar (Abb. 8).

Infusion von HES 6% bzw. 10% führte zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme der Thrombinkoagulasezeit. Die niedrigsten Messwerte mit sechsundsechzig (HES 10%), bzw. dreiundsiebzig Prozent (HES 6%) vom Ausgangswert wurden am Ende der Infusionsphase gemessen. Zum Ende der Beobachtungsphase stiegen die gemessenen Werte für die Thrombinkoagulasezeit zwar wieder in Bereiche um fünfundneunzig

Prozent vom Ausgangswert an, lagen jedoch weiterhin signifikant ($p < 0,05$) unter den Werten der Elektrolyt- Gruppe (Abb. 8).

4%- ige Gelatine führte während der gesamten Beobachtungsphase zu einer geringeren, jedoch ebenfalls signifikanten Abnahme ($p < 0,05$) der Thrombinkoagulasezeit. Auch hier wurde die niedrigste Aktivität zum Ende der Infusionsphase gemessen (einundachtzig Prozent Aktivität vom Ausgangswert) (Abb. 8).

Die sequentielle Gabe von 6%- iger HES und 4%- iger Gelatine zeigte eine, wie bei den anderen Kolloiden zu beobachtende Abnahme der Thrombinkoagulasezeit. Die niedrigste Aktivität wurde auch in dieser Gruppe am Ende der Infusionsphase gemessen (vierundachtzig Prozent vom Ausgangswert) (Abb. 8).

3.2.3. Veränderungen der Thrombozytenfunktion

3.2.3.1. Kollageninduzierte Aggregation

Als Ausdruck einer intraoperativ erhöhten Aggregationsbereitschaft kam es in der Elektrolytgruppe zu einem messbaren, jedoch nicht signifikanten Anstieg der Aggregationsgeschwindigkeit V_{\max} um ca. zehn Prozent (Abb. 9).

Dieser Entwicklung wirkten kolloidale Plasmaersatzmittel grundsätzlich entgegen.

Nach Infusion von HES 6% und HES 10% kam es jeweils zu einer perioperativen Absenkung der Messwerte für die V_{\max} , und damit zu einer Hemmung der gesteigerten Aggregationsneigung. Sowohl die Infusion von HES 6%, als auch von HES 10% führte am Ende der Infusionsphase, zwei Stunden nach Infusionsbeginn, zu einer

signifikanten Abnahme der Aggregationsfähigkeit um sechs bzw. sechzehn Prozent vom Ausgangswert ($p < 0,05$). Gegen Ende der Beobachtung näherten sich die Messwerte von beiden Untersuchungsgruppen dem Ausgangsbereich und waren gegenüber der Kontrollgruppe nicht mehr signifikant herab gesetzt (Abb. 9).

Auch die Infusion von 4%- iger Gelatine- Lösung führte zu einer signifikanten Abnahme der intraoperativ erhöhten Aggregationsfähigkeit ($p < 0,05$). In der Postinfusionsphase änderte sich die thrombozytäre Aggregationsneigung nach Infusion von Gelatine nicht. Die Messwerte verblieben im 90- 95% Bereich.

Auch nach sequentieller Infusion von 6%- iger HES- und 4%- iger Gelatine- Lösung war zwei bis einundzwanzig Stunden nach Infusionsbeginn eine perioperative, signifikante Absenkung der Aggregationsfähigkeit mit vierundneunzig Prozent vom Ausgangswert zu verzeichnen ($p < 0,05$) (Abb. 9).

3.2.3.2. Thrombelastographie

3.2.3.2.1. r + k- Zeit

Die erhöhte intraoperative Gerinnungsstimulation führte zu einer beschleunigten Gerinnungsbildung, so dass sich zum Ende der Operation (Infusionsende) die Gerinnungszeit in der Kontrollgruppe um mehr als 50% verkürzte. Diese beschleunigte intraoperative Gerinnung normalisierte sich erst zum Ende der Beobachtungszeit (Abb. 10).

Die Messwerte nach Infusion der Gelatine 4%- Lösung entsprachen jenen der Kontrollgruppe. Auffällig war jedoch, dass die Gerinnungsbildungszeit auch bei diesen Patientinnen bis zum Ende der Beobachtungszeit um mehr als 50% verkürzt blieb (Abb.10).

Demgegenüber wurde durch Infusion von HES 6% und HES 10% die beschleunigte Gerinnselbildung im Vergleich zum Kontrollkollektiv herabgesetzt (Abb. 10).

Ebenso bewirkte die Kombination von HES 6% und Gelatine 4% eine Verzögerung des unter Kontrollbedingungen beschleunigten Gerinnungsablaufes, jedoch geringer als bei der 4%-igen Gelatine-Lösung (Abb. 10).

3.2.3.2.2. Maximalamplitude

Nach Infusion von insgesamt 1000 ml Elektrolyt- Lösung war die Änderung der Maximalamplitude während der Infusionsphase im Vergleich zum Ausgangswert marginal. Erst im Anschluss daran kam es in der Postinfusionsphase, als Ausdruck einer vermehrten Fibringerinnselbildung, zu einem Anstieg des Wertes um 15 Prozent vom Ausgangswert (Abb. 11).

Dieser Anstieg der Messwerte im Kontrollkollektiv wurde in der Postinfusionsphase durch alle kolloidalen Plasmaersatzmittel in unterschiedlich starkem Ausmass verhindert. Erst nach Abklingen des gerinnungshemmenden Effektes am Ende des Beobachtungszeitraumes belegt die Zunahme der Maximalamplitude die in allen Kollektiven zu beobachtende verstärkte Gerinnselbildung (Abb. 11).

4. Diskussion

Eine adäquate Volumentherapie ist unter operativen Bedingungen zur Stabilisierung der Hämodynamik mitunter von zentraler Bedeutung. Auch nach fast vierzig Jahren Forschung auf dem Gebiet der Volumenersatztherapie ist die Frage nach dem „idealen Volumenersatzmittel“ nicht eindeutig geklärt, wenngleich die Ziele klar definiert sind [1, 11, 12, 42].

Die Substanzen sollten folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Sofortige Verfügbarkeit und Applizierbarkeit
2. Adäquate Volumenwirkung mit Optimierung des O₂- Angebots
3. Limitierte Wirkdauer
4. Kalkulierbare und vollständige Elimination
5. Hohe Sicherheit und Verträglichkeit
6. Keine Beeinträchtigung der Hämostase
7. Günstige Kosten- Nutzen- Relation.

Die Infusion von Kolloiden zielt auf eine Optimierung der Makro- und Mikrozirkulation, der Organperfusion und der O₂- Versorgung. Nach Blut- und/ oder Plasmaverlusten wird die Gabe von kolloidalen Volumenersatzmitteln den lebenswichtigen Stoffaustausch zwischen intravasalen Kompartimenten und dem umgebenden Gewebe stabilisieren, indem die Kolloide die Funktion der Bluteiweiße (insbesondere des Albumins) übernehmen und damit die Reabsorption von Stoffwechselprodukten gewährleisten.

Zusätzlich wird die durch die Gabe von Kolloiden induzierte Hämodilution die Rheologie optimieren, den venösen Rückstrom zum rechten Herzen proportional erhöhen und das O₂- Angebot über eine Zunahme des HZV steigern [14, 15, 37, 51, 51].

Was den Einsatz der Hydroxyethylstärke als Volumenerstzmittel anbetrifft, so sind die bisherigen klinischen Untersuchungen nahezu

ausschliesslich mit aus Maisstärke hergestellten HES- Lösungen durchgeführt worden [14, 15, 28, 44].

Inwieweit die Variation der Rohstoffquelle (Mais-, oder Kartoffelstärke) einen Einfluss auf Volumenwirkung und Qualität hat, ist bislang nicht eindeutig geklärt:

So fanden Sommermeyer et al., dass sich Maisstärke durch einen höheren Gehalt an Amylopektin auszeichnet. Während Maisstärke zu 95% aus Amylopektin aufgebaut ist, weist Kartoffelstärke einen 70- 80%- igen Amylopektinanteil auf. Amylopektin ist in seiner Verzweigung dem körpereigenen Glykogen vergleichbar und dient als Ausgangskomponente für die Herstellung von Hydroxyethylstärke- Lösungen. Bemerkenswert ist, dass HES auf Basis von Kartoffelstärke weniger verzweigt ist, als Maisstärke- HES [3, 17, 43]. Asskali und Förster wiesen ausserdem nach, dass bei HES- Lösungen auf dem Boden von Maisstärke ein signifikant grösserer Anteil an niedermolekularen HES- Molekülen vorhanden ist, demzufolge bei vergleichbaren Molmassenmitteln die Mediane der Verteilung im Präparat mit Maisstärke- HES um fast die Hälfte niedriger liegen als im Präparat mit Kartoffel- HES [17]. Somit stellt sich die Frage, inwieweit die neu entwickelten Lösungen aus Kartoffelstärke mit einem geringeren Anteil der niedermolekularen Fraktion und einem geringeren Verzweigungsgrad vergleichbare Volumeneffekte erzielen, wie die bisherigen Maisstärke- Lösungen.

In den vorliegenden Untersuchungen kann gezeigt werden, dass die Variation der Rohstoffquelle keinen nennenswerten Einfluss auf die untersuchten Parameter besitzt. Hinsichtlich Volumenwirkung und Verweildauer werden die bisher bekannten Ergebnisse von der Kartoffelstärke- HES bestätigt (Abb. 4). Ihre Wirkung ist von der, der Maisstärke- HES nicht zu unterscheiden [26, 38, 39, 40].

Die Volumeneffekte der aus Kartoffelstärke hergestellten HES 6%- und auch HES 10%- Lösungen werden durch unterschiedlich stark

ausgeprägte Hämatokritabsenkungen abgebildet, wobei aufgrund der geringen - im Grunde zu vernachlässigenden Blutverluste - eine enge Korrelation zwischen der Hämatokritabnahme und der Volumenwirkung unterstellt werden darf. Im Einzelnen zeigt sich, dass die vorliegenden Ergebnisse mit den Untersuchungen von Harke, Köhler und Sefrin korrelieren, die in ihren Arbeiten ausschliesslich Maisstärke- HES- Lösungen untersuchten [21, 27, 40]. Die kolloidosmotische Wirkung der HES- Lösungen lässt einen Flüssigkeitseinstrom in den Intravasalraum erwarten und bedingt eine relative Volumenzunahme bei zahlenmässiger Verringerung der zellulären Blutbestandteile [46]. Dieser Volumeneffekt ist bei der 10%- igen im Vergleich zur 6%- igen HES- Lösung stärker ausgeprägt (Abb. 4 und Abb. 5). Hinsichtlich Ausmass und Dauer der Volumenwirkung entsprechen die hier gezeigten Änderungen jenen, anderer Autoren [11, 15, 19, 21]. Dies wird insbesondere durch vergleichbare, allerdings umgekehrt proportionale Änderungen des Hämatokritverlaufs und des kolloidosmotischen Drucks belegt.

Auch für die Kartoffelstärke- HES gilt damit: Die Volumenwirkung der kolloidalen Plasmaersatzmittel korreliert zur Höhe der Kolloidkonzentration [21, 27, 40]. HES 10% erreicht demzufolge den stärksten Volumeneffekt, HES 6% und 4%- ige Gelatine zeigen einen geringen Volumenzuwachs.

Während unter Kontrollbedingungen die Konstanz des intraoperativen Hämatokritverlaufs (Abb. 4) für eine weitestgehende Volumenstabilität spricht, weist die Abnahme des kolloidosmotischen Drucks (Abb. 5) auf Bluteiweissverluste (Albumin), bzw. -verschiebungen unter operativen Bedingungen hin. So sinkt nach Elektrolytinfusion der kolloidosmotische Druck im Kontrollkollektiv um vierzehn Prozent vom Ausgangswert signifikant ab ($p < 0,05$) (Abb. 5).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die in anderen Studien [19, 21] belegte Erkenntnis, dass kolloide Plasmaersatzmittel trotz unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften den unter operativen

Bedingungen zu beobachtenden Abfall des kolloidosmotischen Drucks verhindern.

Sie erhalten das Gleichgewicht zwischen Filtration im arteriennahen Kapillarbereich (hydrostatischer Druck) und Reabsorption im venennahen Kapillarbereich (Mikrozirkulation) und beugen damit der Ausbildung von interstitiellen Ödemen vor.

Änderungen des Gerinnungsverhaltens des Blutes im Sinne einer Hyperkoagulabilität nach Anästhesie und Operation sind durch Popov – Cenic et al. beschrieben worden [36].

Harke et al. haben auf die mögliche Einschwemmung gerinnungsaktiver Phospholipide bei Operationen hingewiesen [20].

Die bei unseren Hysterektomiepatientinnen beobachtete Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit in der Kontrollgruppe entspricht diesen in der Literatur beschriebenen Beobachtungen [24].

Dieser erhöhten Gerinnungsneigung wirken somit sowohl die 6%- ige, als auch die 10%- ige HES- Lösung entgegen (Abb. 6) [21], wobei die Wirkung nach Infusion der 10%- igen HES- Lösung stärker ausgeprägt ist.

Wie schon Harke und Markgraf beschrieben [21], verbleiben auch bei uns die Messwerte für die PTT unter HES 6%- und HES 10%- Infusion nahezu im Ausgangsbereich. Kartoffel- und Maisstärke- HES unterscheiden sich demnach in ihrer Bewertung nicht [21].

Die antithrombotische Wirkung der HES- Lösungen wird auch nach sequentieller Infusionstherapie offensichtlich. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv bzw. Gelatinekollektiv sind die Messwerte der PTT nicht verkürzt, sondern nach Ende der Infusion verlängert und liegen dementsprechend oberhalb des Ausgangsbereiches (Abb. 6).

Ebenso bestätigen unsere Untersuchungen die gerinnungsphysiologischen Analysen der Gelatineprodukte. So konnten wir zeigen, dass 4%-ige Gelatine keine spezifische antithrombotische Wirkung besitzt [25] (Abb. 6)

Ursache dieser gerinnungshemmenden, antithrombotischen Wirkung bestimmter HES- Infusionslösungen ist ein möglicher Coating- Effekt der Gerinnungsproteine.

Wie der Verlauf der Faktor V- Aktivität belegt, kommt es nach HES- Infusion im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme der Faktor V- Aktivität. Dieser auch in unseren Untersuchungen nachweisbare Effekt wird in der Literatur als Folge eines Proteincoating des Faktor V erklärt. Für diese Aussage spricht auch die Beobachtung, dass mit Abklingen der Wirkung der HES 10%, bzw. HES 6%- Lösungen (Elimination) nach vier bis sieben Stunden eine allmähliche Normalisierung der Faktor V-Aktivität zu beobachten ist, was für eine passagere „Maskierung“ (Inhibierung) des Faktor V spricht (Abb. 7).

Nach Infusion von 4%- iger Gelatine- Lösung bzw. nach sequentieller Infusion von HES 6% und 4%- iger Gelatine- Lösung ist dieser Effekt geringer ausgeprägt ($p > 0,05$) (Abb. 7).

Auch hinsichtlich der Rückwirkungen der Kartoffelstärke- HES auf das thrombozytäre System werden bisherige Ergebnisse bestätigt.

Wie Harke et al zeigen konnten, haben Plasmaersatzmittel in Abhängigkeit von ihrer Kolloidkonzentration generell mehr oder minder starke Rückwirkungen auf die thrombozytäre Aggregationsneigung [5, 9, 21]. Die von dieser Gruppe beobachtete erhöhte Aggregationsbereitschaft nach Infusion von Elektrolyt- Lösung konnte durch die Infusion von 6%- iger bzw. 10%- iger Maisstärke- HES, sowie 4%- iger Gelatine- Lösung

vermieden werden. Dies zeigen auch unsere Befunde mit der Kartoffelstärke- HES (Abb. 9). Die signifikante Reduktion der Aggregationsbereitschaft unter HES 10% (Abb. 9) belegt die antithrombotische Wirkung von HES. Diese Aussage wird in unseren Untersuchungen darüberhinaus durch besonders ausgeprägte thrombelastografische Veränderungen bildhaft belegt.

Das Thrombelastogramm zeigt ein graphisches Bild des gesamten Gerinnungsablaufs. Als Zeichen der intraoperativ erhöhten Gerinnungsbereitschaft nimmt in der Kontrollgruppe die r- und k- Zeit zum Ende der Infusionsphase auf fast fünfzig Prozent des Ausgangswertes ab. Erst am Ende des Beobachtungszeitraumes kommt es zu einer Normalisierung (Abb. 10).

Nach Infusion von 6%- iger und 10%- iger HES wird der Gerinnungsablauf deutlich verzögert, was die spezifische antithrombotische Wirkung von HES augenfällig belegt (Abb. 10).

Nach sequentieller Infusionstherapie ist dieser antithrombotische Effekt deutlich geringer ausgeprägt.

So bleibt die r + k- Zeit nach Infusion von 4%- iger Gelatine unbeeinflusst, so dass der Gelatine, wie auch die anderen gerinnungsphysiologischen Untersuchungen zeigen, keine antithrombotische Wirkung zugeschrieben werden kann (Abb. 10).

Die labordiagnostisch erfassbare gerinnungshemmende Wirkung der kolloiden Lösungen, insbesondere der Kartoffelstärke- HES ist klinisch nicht so stark ausgeprägt, dass zusätzliche Laborkontrollen angeraten sind [24]. Inwieweit bei Dosierungen von mehr als 20 ml HES/ kgKG/ Tag mit Blutungskomplikationen gerechnet werden muss, ist aufgrund der in unseren Untersuchungen angewandten Dosierung von 1000 ml nicht zu bewerten. Andererseits bietet die internationale Literatur kein einheitliches Meinungsbild zu einer Dosierungsbeschränkung, bzw. über

mögliche Risiken und Blutungskomplikationen durch Gabe von HES [19, 34, 35, 45, 47, 49].

Dennoch: Da HES- Lösungen die intraoperativ erhöhte Gerinnungsneigung normalisieren verfügen sie - im Gegensatz zu Gelatine- Lösungen - über eine antithrombotische Wirkung, was bei der Substitution grosser Volumina beachtet werden sollte.

Gerade deshalb erscheint bei grossvolumiger Substitution aufgrund dieser Untersuchungen eine sequentielle Infusionstherapie mit HES und Gelatine als Verfahren der Wahl.

5. Literaturverzeichnis

1. Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G: Volumenersatzmittel-Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 1998; 33: 2-17
2. Arfors KE, Buckley P: Role of artificial colloids in rational fluid therapy. In Tuma RF, White JV, Messmer K (Hrsg.): *The Role of Hemodilution in Optimal Patient Care*. Zuckschwerdt, München Bern Wien San Francisco, 1989; 100-123
3. Asskali F, Förster H: Hydroxyethylstärke aus Rohstoffen unterschiedlicher Herkunft: Vergleich von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *Journal f. Anästh u Intens beh* 1997; 4: 70-76
4. Asskali F, Lehmann G, Förster H: Vergleich des Verhaltens der Gerinnungsparameter Quick, PTT, TZ und Fibrinogen nach Cross-over-Infusion von 500 ml Infukoll und HAES-steril (beide 200/0,5) bei 10 männlichen Freiwilligen Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1998; 33: 169
5. Bloom WL et al: Coating of blood vessel surfaces and blood cells. A new concept in the prevention of intravascular thrombosis. *Circulation* 1962; 26: 690
6. Boldt J, Knotte C, Zickmann B, Andres P, Dapper F, Hempelmann G: Influence of different intravascular volume therapie on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia Analgesia* 1993; 76: 1185-1190
7. Bonn C, Zahradnik HP: Bedeutung der Thrombelastographie zur Beurteilung der Gerinnung bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. 2005, Inauguraldissertation
8. Born GV, Cross MJ: The aggregation of blood platetlets. *J Physiol*. 1963; 168: 178-195
9. Breddin K: Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten. Schattauer, Stuttgart New York, 1968
10. Brimacombe J, Skippen P, Talbutt P: Acute anaemia to a haemoglobin of 14 g/l with survival. *Anaesth Intens Care* 1991; 19: 581-583
11. Brock H, Rapf B, Necek S, Gabriel C, Peterlik C, Pölz W, Schimetta W, Bergmann H: Vergleichende Untersuchungen zur postoperativen Volumentherapie bei kardiochirurgischen Patienten. *Der Anaesthesist* 1955; 44: 486-492
12. Davidson I: Fluid resuscitation of shock: current controversies. *Critical Care Medicine* 1989; 17: 1078-1080
13. Die Wirkung von kolloidalen Plasmaersatzmitteln und Ringer-Laktat auf Hämodynamik und Sauerstoffverbrauch von Intensivpatienten. *Infusionstherapie* 1988; 15: 33

14. Ehrly AM, Landgraf H, Moschner PV, Saeger- Lorenz K: Verhalten des Gewebesauerstoffdruckes und der Fließeigenschaften des Blutes bei Patienten mit Claudicatio intermittens nach Infusion von 500 ml 6% iger Hydroxyäthylstärke im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung. *Vasa* 1987; 16: 103-113
15. Ehrly AM, Landgraf H, Saeger- Lorenz K, Hasse S: Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes nach Infusion von nieder molekularer Hydroxyäthylstärke (Expafusin ®) bei gesunden Probanden. *Infusionstherapie* 1979; 6: 331-336
16. Geschichte des Volumenersatzes aus: Kolloidaler Volumenersatz aus Bernburg, Kompendium, 2003
17. HAES-Präparate nicht miteinander vergleichbar. *Hämorheologie-Letter*
18. Hankeln K, Siebert-Spelmeyer C, Beez M, Laniewski P, Böhmert F: Veränderungen der Hämodynamik und der Sauerstofftransportparameter bei Volumenersatz durch Hydroxyäthylstärke 200 000/0,5 (HAES 10%) oder Ringerlactat. In Henrich HA (Hrsg.): *Blutverdünnung. Blutersatz*. Schmitt und Meyer, Würzburg, 1988
19. Harke H, Pieper C, Meredig J, Rahman S, Rüssler P: Rheologische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen nach Infusion von HES 200/0,5 und Dextran 40. *Anaesthesist* 1980; 29: 71-77
20. Harke H, Rahman S, Gennrich M: Therapie thrombocytärer Blutungen nach Eingriffen mit extracorporaler Zirkulation. *Prakt. Anaesth.* 1979; 14: 250-256
21. Harke H, Thoenies R, Margraf I, Momsen W: Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombocytenfunktion während und nach operativen Eingriffen. *Anaesthesist* 1976; 25: 366-373
22. Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift* 1948; 26, Heft 37/38
23. Hartig W (Hrsg.): *Moderne Infusionstherapie und parenterale Ernährung*. 5. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1985
24. Herschlein HJ: *Die antiproteolytische Therapie generalisierter und lokaler Störungen der Blutgerinnung in Geburtshilfe und Gynäkologie*. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1970, 111-114
25. Hofstätter L: *Der Einfluss verschiedener kolloidaler Volumenerstzmittel auf die Hämostase*. 1985, Inauguraldissertation
26. Höltermann W, Krämer M, Lukasewitz P, von Wikkern M: Vergleichende Untersuchung von zwei 10%igen mittelmolekularen Hydroxyäthylstärke lösungen unterschiedlicher Ausgangssubstanz bei hämofiltrierten Patienten. *Anästh Intensivmed* 1995; 36: 282

27. Köhler H, Zschiedrich H, Clasen R, Linfante A, Gamm H: Blutvolumen, kolloidosmotischer Druck und Nierenfunktion von Probanden nach Infusion mittelmolekularer 10 % Hydroxyäthylstärke 200/0,5 und 10 % Dextran 40. *Anaesthesist* 1982; 31: 61-67
28. Költringer P, Pfeiffer KP, Lind P, Wakonig P, Langsteger W, Eber O, Reis-Ecker F: Hämodilution mit mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke – 6% HES 200000/0,60-0,66 – bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Arbeitsgem. Österr. Krankenhausap*
29. Kumara IF, Strauer BE: Einfluss erythrozytär gebildeten Stickstoffmonoxids auf die Hämorheologie. 2005, Inauguraldissertation
30. Lang K, Schwieglk H: Blutersatzmittel. *Wiener Klin. Wschr.* 1943; 6: 579-582
31. Laubenthal H, Peter K, Richter W, Kraft D, Selbmann HK, Meßmer K: Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen auf Dextran: Pathomechanismus und Prognose. *Diagnostik und Intensivtherapie* 1983; 8: 4-14
32. Lichtenstein A, Eckhart W, Swanson KJ, Vacanti ChA, Zapol WM: Unplanned intraoperative and postoperative hemodilution: Oxygen transport and consumption during severe anemia. *Anesthesiology* 1988; 69: 119-122
33. Lutz H: Plasmaersatzmittel. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart New York, 1986
34. Müller N et al: Hydroxyäthylstärke und ihr Einfluß auf die intra- und postoperative Hämostase. *Infusionstherapie* 1976; 3: 305-310
35. Peter K et al: Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hydroxyäthylstärke– Eine klinische Vergleichsuntersuchung. *Der Anaesthesist* 1975; 24: 219-224
36. Popov- Cenic S, Müller N, Kladezky RG, Hack G, Lang U, Safer A, Rahlfs VW: Durch Praemedikation, Narkose und Operation bedingte Änderung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems und der Thrombocyten. Einfluß von Dextran und Hydroxyäthylstärke (HES) während und nach Operation. ; *Der Anaesthesist* 1977; 26: 77-84
37. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-449
38. Röse W, Becker St: Vergleichende Studie zur klinischen Wirksamkeit von Hydroxyethylstärke-Präparaten aus Kartoffel- und Maisstärke bei operativ behandelten Patienten. *JAI* 1997; 4: 34-38
39. Schultz C, Meier B, Asskali F, Förster H: Vergleichende pharmakokinetische Untersuchung von drei Hydroxyethylstärkelösungen mit Stärken unterschiedlicher Ausgangssubstanz. *Der Anästhesist* 1994; 43(Suppl 1), 228

40. Sefrin P, Rauch S, Ziegelmeyer C: Changes in blood coagulation in treatment with hydroxyethyl starch. *Anaesthesiol Reanim* 1998; 23: 149-156
41. Shah MD, Richard MN, Newell JC, Karmody AM, Scovill EA, Powers SR: Increased cardiac output and oxygen transport after intraoperative isovolemic hemodilution. *Arch Surg* 1980; 115: 597-600
42. Sommermeyer K, Cech F, Schmidt M, Weidler B: Klinisch verwendete Hydroxyethylstärke: Physikalisch-chemische Charakterisierung, *Krankenhauspharmazie*. 1987; 8: 271-278
43. Sommermeyer K, Hildebrand U, Cech F, Pfitzer E, Henning K, Weidler B: Feinstruktur und Hyperfeinstruktur von klinisch verwendeter Hydroxyethylstärke. *Stärke*. 1992; 44: 173
44. Sommermeyer K: Vergleichende physikochemische Untersuchungen an Hydroxyethylstärken 200/0,5. *Krankenhauspharmazie* 1992; 13:580-584
45. Stoll M, Treib J, Schenk JF, Windisch F, Haass A, Wenzel E, Schimrigk K: No Coagulation Disorders under High-Dose Volume Therapy with Low-Molecular-Weight Hydroxyethyl Starch. *Haemostasis* 1997; 27: 251-258
46. Sunder- Plassmann L, Messmer K: Die Dynamik der Mikrozirkulation im Schock: Hämorheologische und hämodynamische Veränderungen. *Prakt. Anaesth.* 1972; 7: 95-106
47. Treib J, Haass A, Pindur G, Seyfert UT, Treib W, Grauer MT, 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 hemorrheology, coagulation and elimination kinetics. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74: 1452-1456
48. Treib J, Haas A, Pindur G, Wenzel E, Schimrigk K: Blutungskomplikationen durch Hydroxyethylstärke sind vermeidbar. *Dt. Ärzteblatt* 1997; 94: A 2326-2330
49. Treib J, Haass A, Pindur G: Coagulation disorders caused by hydroxyethylstarch. *Thromb Haemost* 1997; 78: 974-983
50. Waldhausen E, Marquardt B, Helms U: Erfahrungen aus 31 anaphylaktoiden Reaktionen. *Der Anaesthesist* 1981; 30: 47-51
51. Weidhase R, Faude K, Weidhase R: Hydroxyethylstärke- ein Zwischenbericht. *Anaesth Reanimat* 1998; 23: 4-14
52. Zander R: Sauerstoff-Konzentration und Säure-Basen-Status des arteriellen Blutes als limitierende Faktoren einer Hämodilution. *Klein Wochenschr* 1988; 66: 2-7

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Henning Harke, ehemaliger Direktor der Klinik für Anästhesie und spezielle Schmerztherapie des Klinikums Krefeld, für die Überlassung des Themas und seine jahrelange, nicht ermüdende Unterstützung bei der Ausarbeitung und Umsetzung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Elmar Berendes, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Klinikums Krefeld, für die Unterstützung auf dem letzten Weg dieser Arbeit.

Grosser Dank gebührt Herrn Professor Dr. med. Jörg Baltzer, Direktor der Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum Krefeld, sowie seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, hier im Besonderen Frau Dr. med. Andrea Löseke für ihre geduldige und fachkundige Betreuung während der Datenerhebung.

Ebenfalls danke ich Herrn Professor Dr. med. C. H. Wirsing von König, Leiter des Instituts für Hygiene und Laboratoriumsmedizin am Klinikum Krefeld, sowie seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für Ihre geduldige Unterstützung bei der Probenanalyse und der Heranführung an die Laboratoriumsmedizin zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Ich danke meinen Eltern, ohne deren ständiges Bohren die Arbeit in den Jahren ihres Werdens sicherlich versiegt wäre.

Vor allem danke ich meiner Frau, Marie-Luise El-Hilali, geborene Schleif. Seit wir uns kennen gelernt haben war diese Arbeit eine treue Begleiterin, die einen nicht unerheblichen Teil anders verplanter Zeit für sich beansprucht hat. Trotzdem hat meine Frau zu mir gestanden, mich

bestärkt und einen Ausweg gefunden, wenn die Übersicht einmal wieder verloren zu gehen drohte. Dafür von Herzen ein Ene behäbig.

7. Lebenslauf

Name: Eugen Amir El-Hilali
Anschrift: Brabanter Strasse 95
41751 Viersen
Geburtstag: 21. Juli 1967
Geburtsort: Berlin-Wilmersdorf
Staatsangehörigkeit: deutsch
Vater: Abdulsalam El-Hilali
Muter: Adeline El-Hilali, geborene Prang-Lancelle

Schulbildung

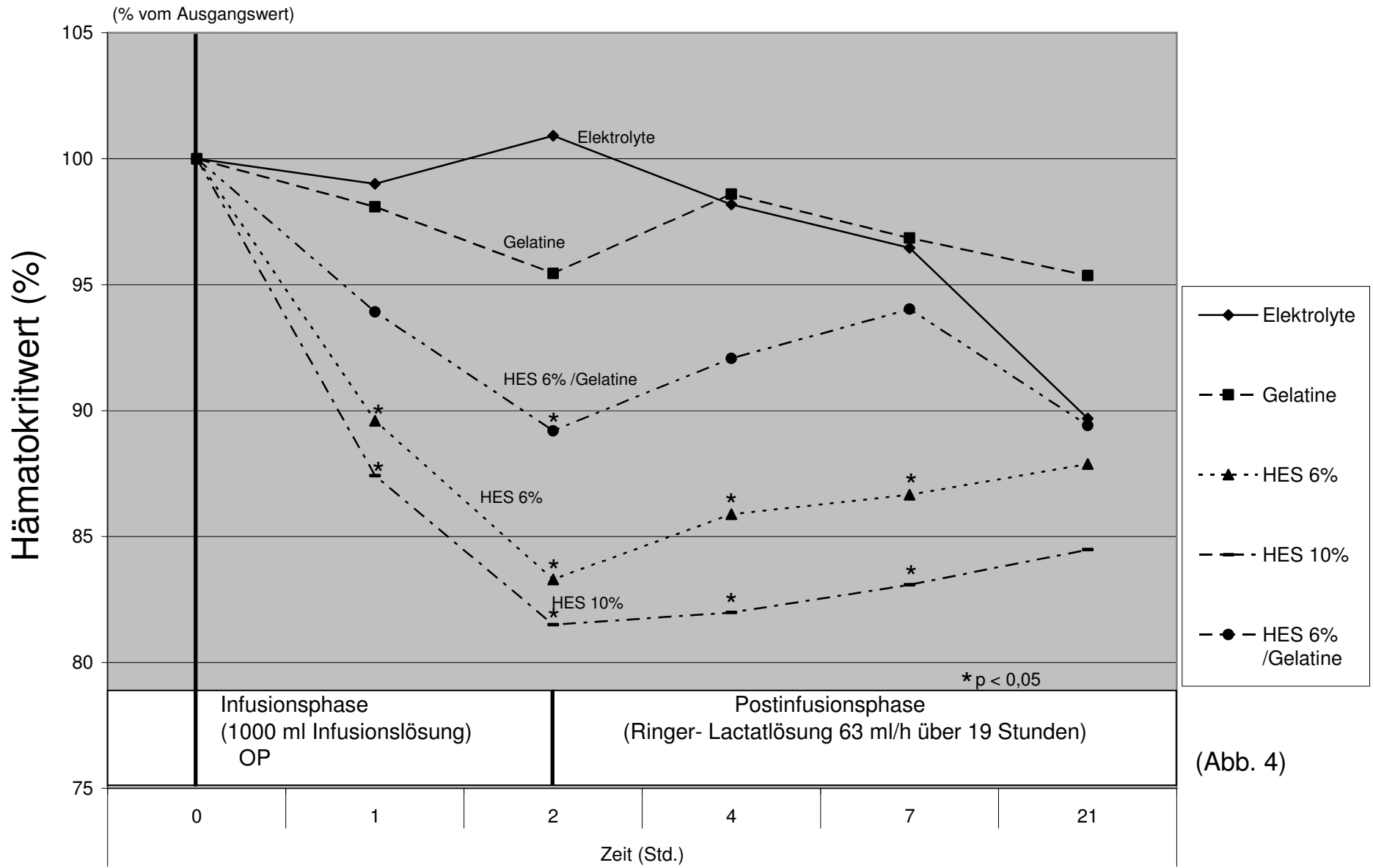
1973-1977 Katholische Grundschule Kreuzherrenscheule in Dülken
1977-1986 Städtisches Gymnasium Dülken
1986 Abitur

Studium

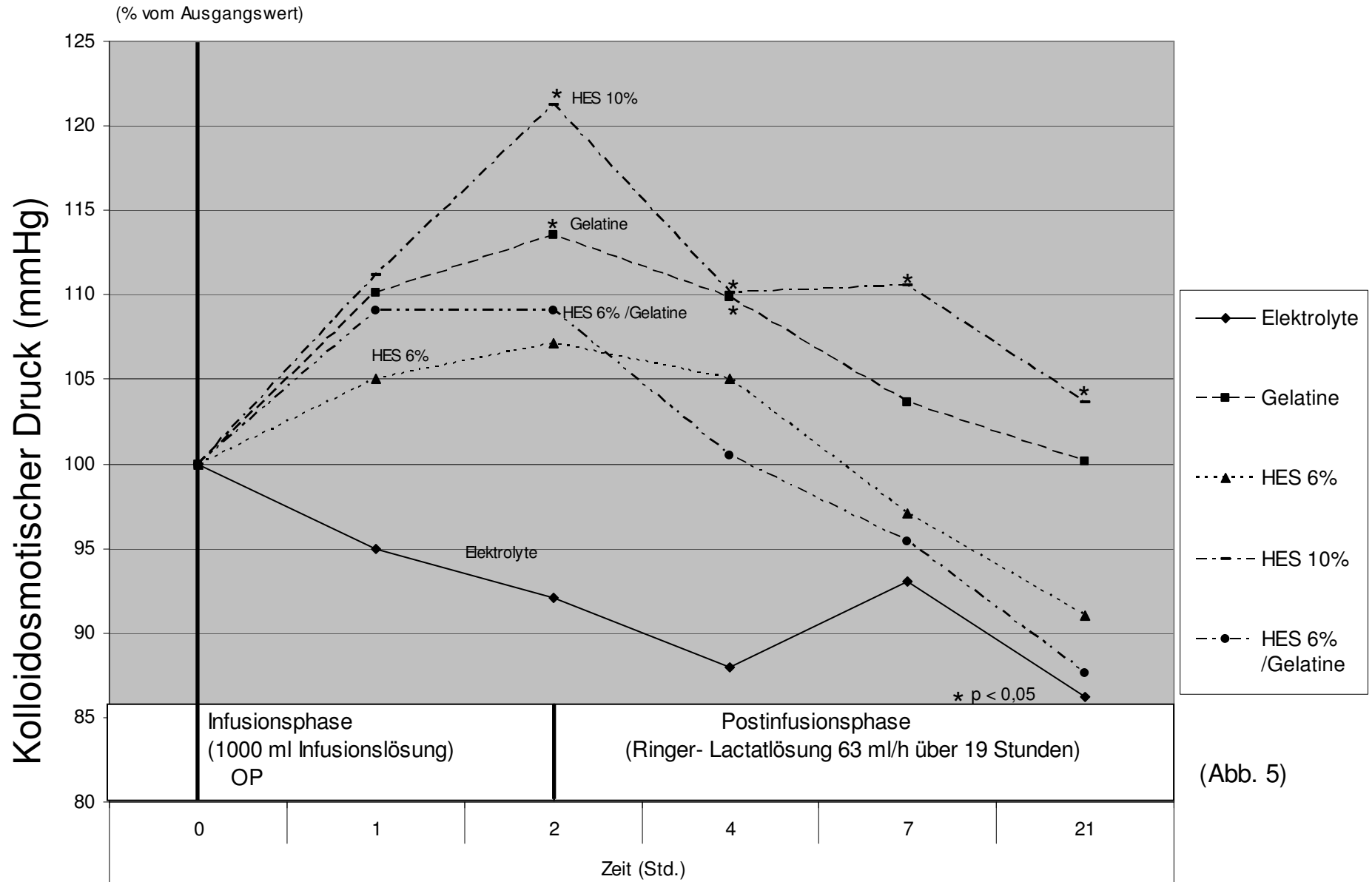
1987-1996 Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Beruf

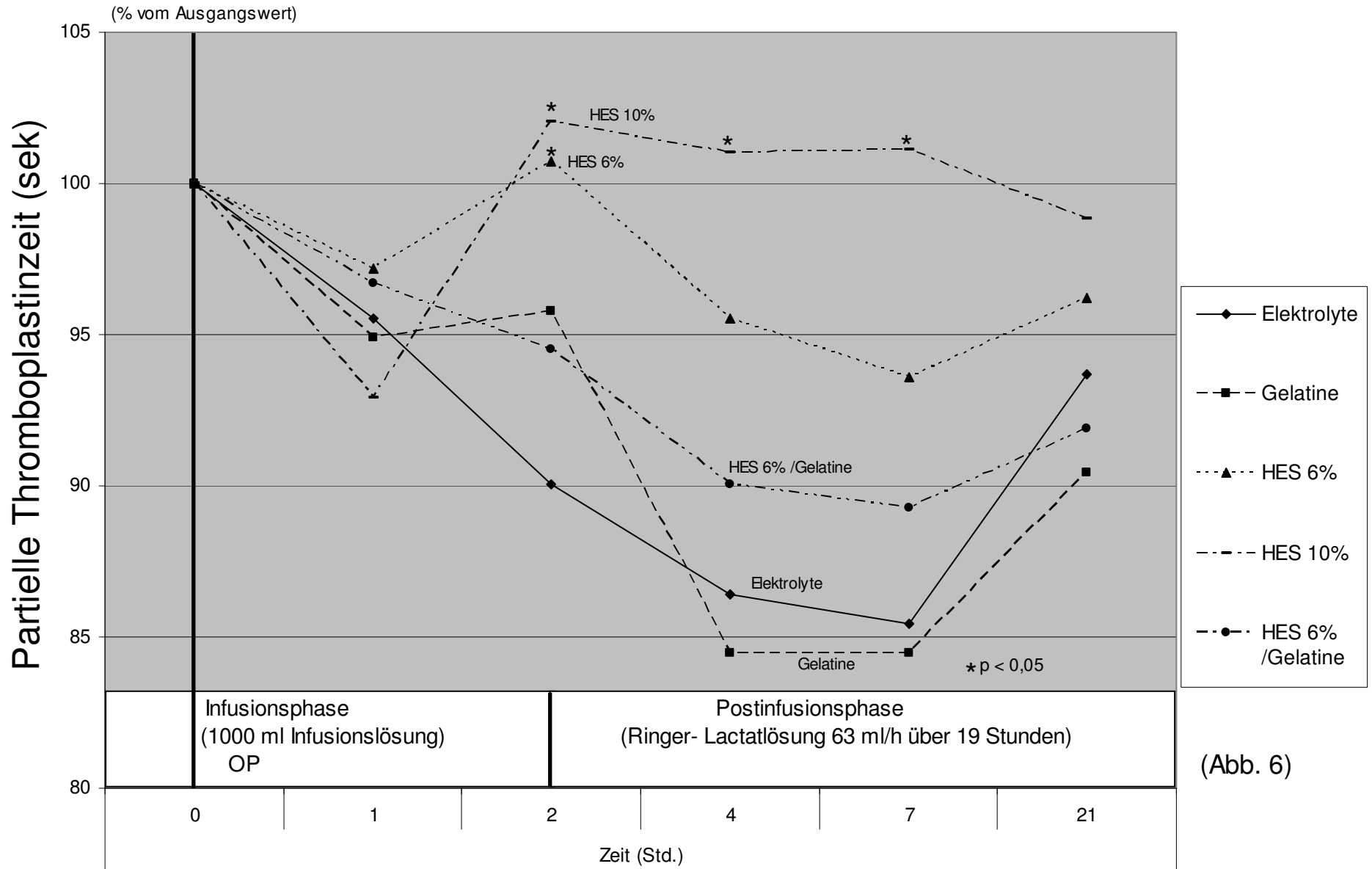
Seit dem 01.08.1996 angestellt in der Klinik für
Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie des Klinikums Krefeld



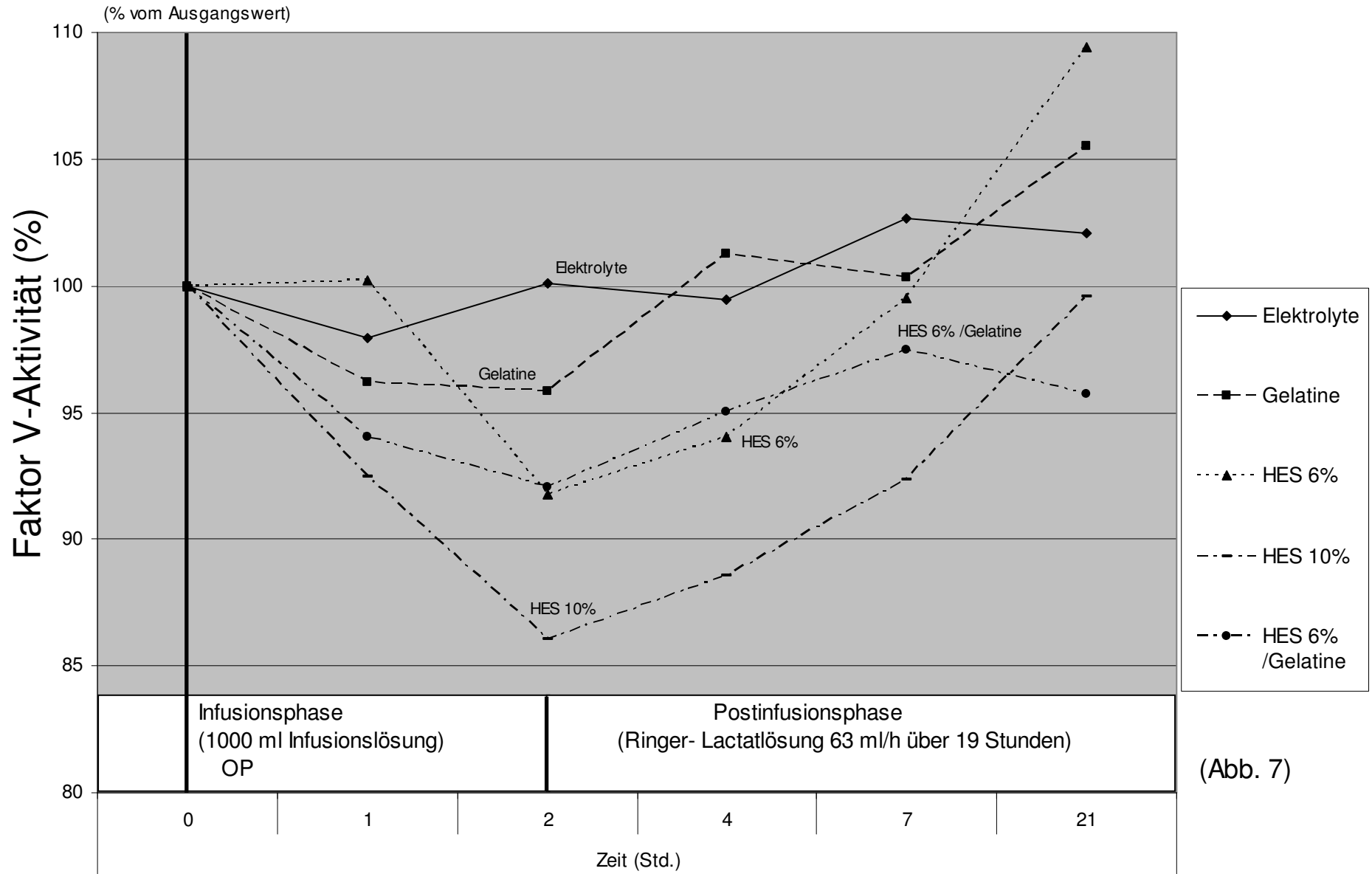
(Abb. 4)



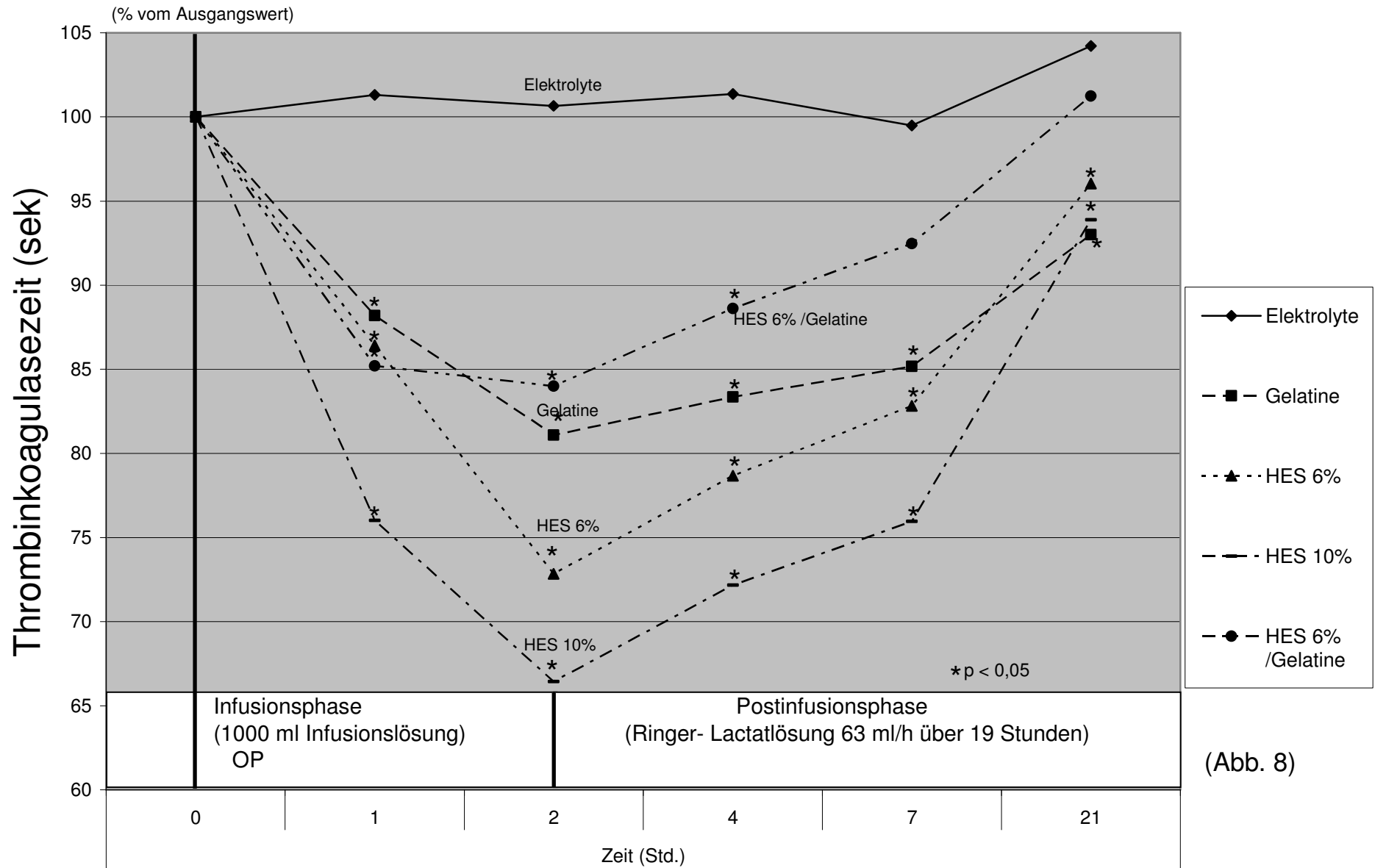
(Abb. 5)



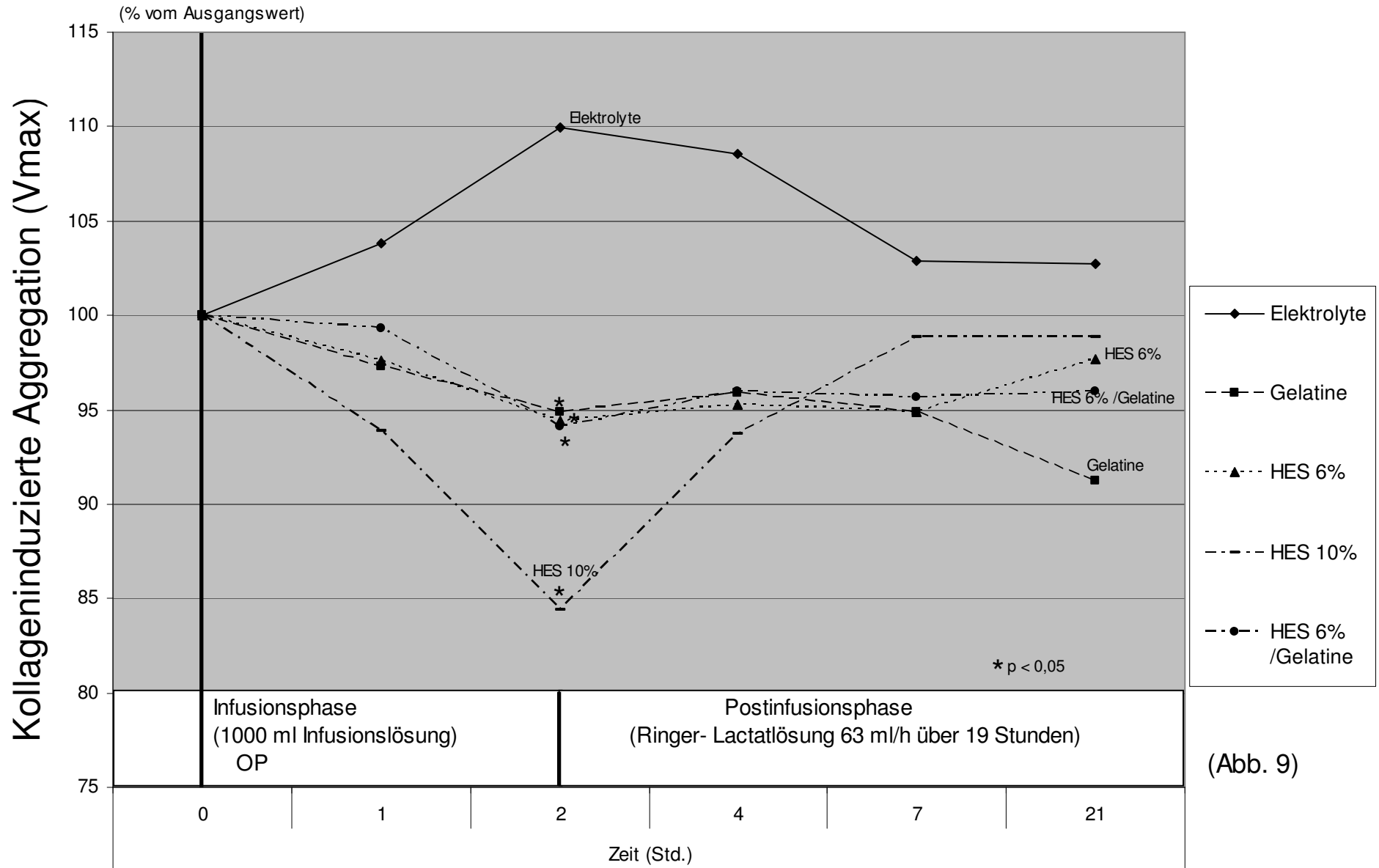
(Abb. 6)



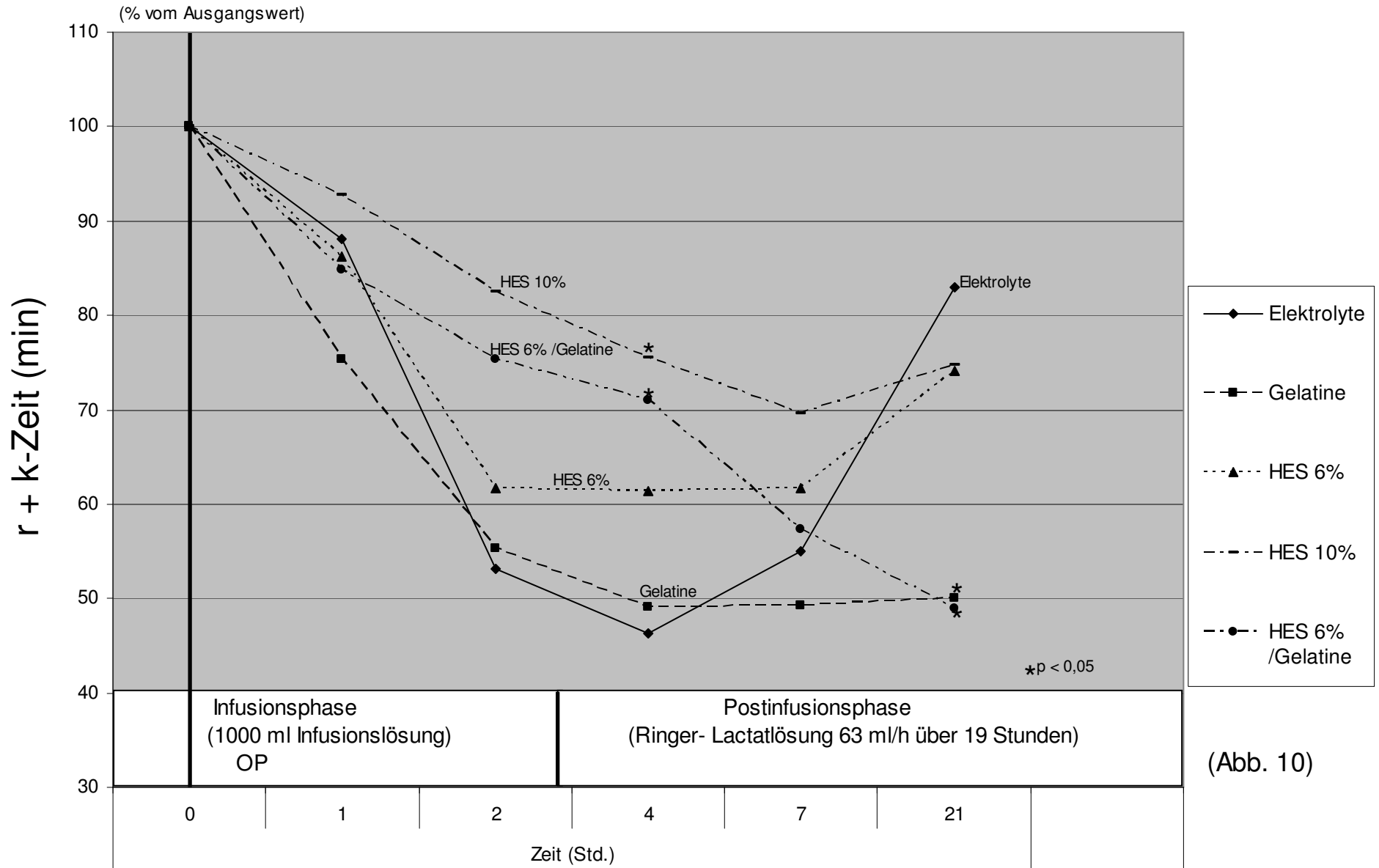
(Abb. 7)



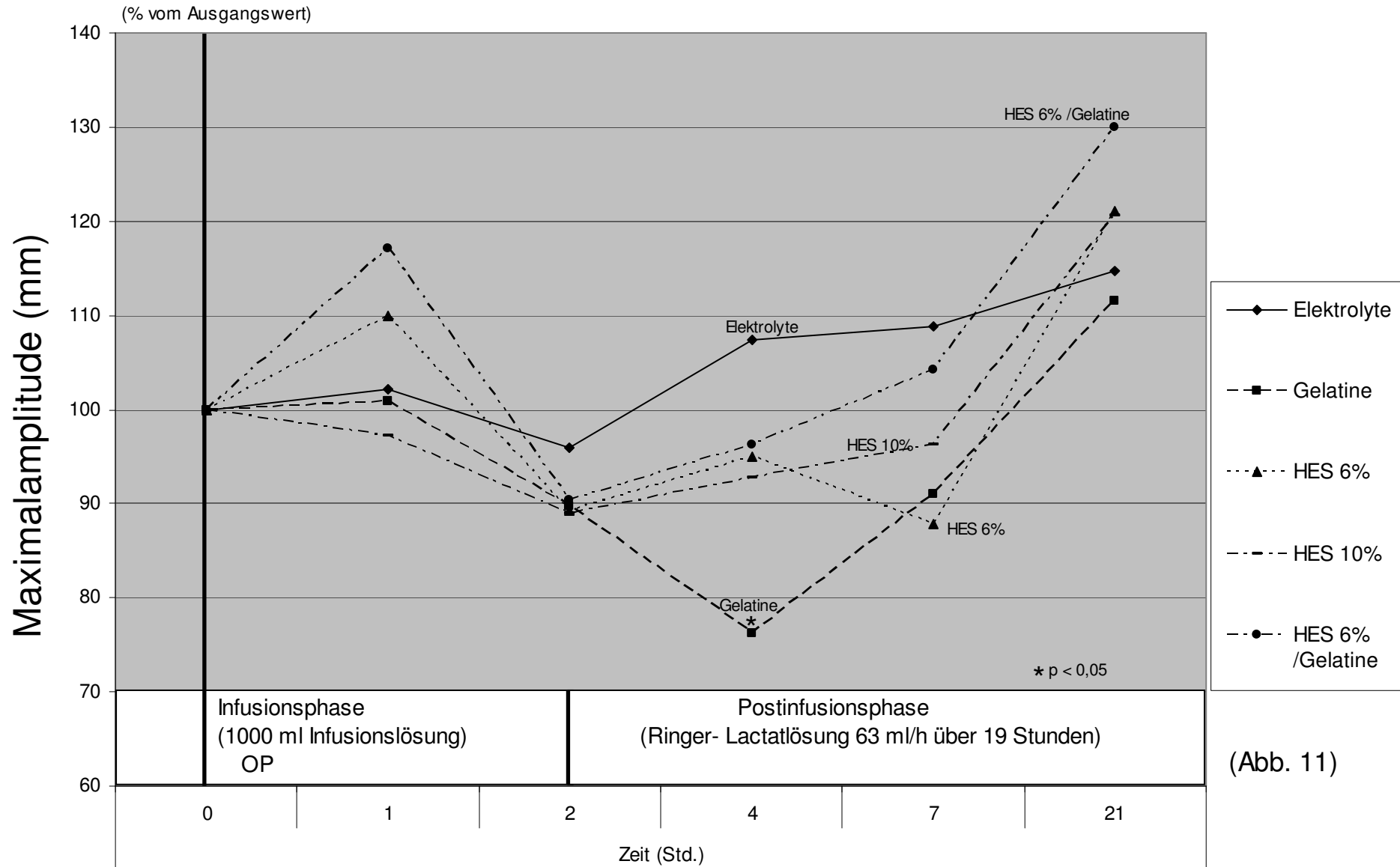
(Abb. 8)



(Abb. 9)



(Abb. 10)



(Abb. 11)

Tabelle 1: Messwerte und Standardabweichungen

* = p<0,05

Hämatokrit (%)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	34,13 ± 4,18	35,57 ± 4,22	37,77 ± 2,55	34,86 ± 3,28	36,83 ± 2,53
2	33,79 ± 4,03	34,89 ± 2,69	33,84 ± 2,01*	30,47 ± 2,71*	34,59 ± 2,89
3	34,44 ± 4,08	33,95 ± 2,92	31,46 ± 2,88*	28,41 ± 2,73*	32,85 ± 3,04*
4	33,51 ± 3,70	35,07 ± 2,69	32,44 ± 3,31*	28,58 ± 2,46*	33,91 ± 2,96
5	32,92 ± 3,09	34,45 ± 3,36	32,73 ± 3,01*	28,96 ± 2,96*	34,63 ± 2,34
6	30,61 ± 3,20	33,92 ± 3,76	33,19 ± 3,48	29,45 ± 2,60	32,93 ± 3,70

Kolloidosmotischer Druck (mmHg)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	21,78 ± 2,66	20,53 ± 1,57	22,33 ± 0,98	23,33 ± 1,91	22,30 ± 2,11
2	20,69 ± 2,07	22,60 ± 1,21	23,45 ± 2,01	25,93 ± 2,46	24,32 ± 1,29
3	20,06 ± 3,45	23,31 ± 2,51*	23,93 ± 1,86	28,28 ± 2,28*	24,33 ± 3,18
4	19,15 ± 1,99	22,55 ± 1,27*	23,45 ± 1,89	25,70 ± 1,61*	22,40 ± 1,91
5	20,26 ± 1,40	21,28 ± 0,96	21,68 ± 2,95	25,79 ± 2,59*	21,28 ± 2,29
6	18,77 ± 2,61	20,56 ± 2,17	20,32 ± 1,73	24,18 ± 2,10*	19,54 ± 2,06

Partielle Thromboplastinzeit (sek.)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	28,64 ± 2,02	27,88 ± 4,63	29,09 ± 3,09	27,86 ± 2,60	26,52 ± 1,73
2	27,36 ± 2,50	26,46 ± 4,16	28,27 ± 3,75	25,88 ± 1,57	25,64 ± 1,45
3	25,79 ± 2,90	26,70 ± 4,29	29,30 ± 3,89*	28,43 ± 4,27*	25,06 ± 1,67
4	24,75 ± 3,15	23,55 ± 1,57	27,79 ± 3,03	28,15 ± 2,48*	23,88 ± 1,88
5	24,47 ± 2,73	23,55 ± 1,92	27,23 ± 2,40	28,17 ± 4,05*	23,68 ± 1,65
6	26,83 ± 2,80	25,21 ± 2,17	27,99 ± 2,81	27,53 ± 2,74	24,37 ± 2,15

Faktor V-Aktivität (%)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	87,30 ± 14,38	87,00 ± 16,62	84,10 ± 27,30	89,00 ± 12,94	94,20 ± 9,83
2	85,50 ± 16,28	83,70 ± 14,38	84,30 ± 13,98	82,30 ± 16,12	88,60 ± 13,06
3	87,40 ± 15,64	83,40 ± 14,49	77,20 ± 16,92	76,60 ± 18,74	86,70 ± 14,55
4	86,80 ± 14,50	88,10 ± 14,66	79,10 ± 14,19	78,80 ± 20,85	89,50 ± 12,41
5	89,60 ± 12,32	87,30 ± 16,10	83,70 ± 14,86	82,20 ± 17,26	91,80 ± 12,37
6	89,10 ± 12,31	91,80 ± 10,32	92,00 ± 7,67	88,60 ± 15,44	90,20 ± 14,64

Thrombinkoagulasezeit (sek.)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	19,67 ± 2,23	18,14 ± 2,58	19,22 ± 1,49	18,68 ± 1,63	19,25 ± 2,10
2	19,93 ± 2,06	16,00 ± 1,62*	16,61 ± 1,44*	14,20 ± 1,00*	16,40 ± 1,42*
3	19,80 ± 2,01	14,71 ± 1,33*	14,00 ± 1,03*	12,41 ± 0,97*	16,17 ± 1,40*
4	19,94 ± 2,19	15,12 ± 1,56*	15,12 ± 1,45*	13,48 ± 1,25*	17,06 ± 2,19*
5	19,57 ± 2,33	15,45 ± 1,73*	15,92 ± 1,43*	14,19 ± 1,06*	17,80 ± 1,75
6	20,50 ± 2,17	16,87 ± 2,02*	18,46 ± 1,79*	17,54 ± 1,83*	19,49 ± 1,71

Kollageninduzierte Aggregation (Vmax)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	0,50 ± 0,06	0,56 ± 0,04	0,57 ± 0,09	0,51 ± 0,05	0,58 ± 0,04
2	0,52 ± 0,08	0,55 ± 0,06	0,55 ± 0,06	0,48 ± 0,06	0,57 ± 0,09
3	0,55 ± 0,11	0,53 ± 0,05*	0,54 ± 0,06*	0,43 ± 0,12*	0,54 ± 0,05*
4	0,54 ± 0,08	0,54 ± 0,06	0,55 ± 0,04	0,48 ± 0,07	0,55 ± 0,04
5	0,51 ± 0,05	0,53 ± 0,05	0,54 ± 0,08	0,51 ± 0,07	0,55 ± 0,06
6	0,51 ± 0,06	0,51 ± 0,04	0,55 ± 0,04	0,51 ± 0,09	0,55 ± 0,05

r + k-Zeit (min)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	19,65 ± 7,71	26,30 ± 5,27	19,30 ± 7,27	20,05 ± 4,50	22,75 ± 8,54
2	17,30 ± 5,27	19,80 ± 6,12	16,65 ± 4,55	18,60 ± 8,31	19,30 ± 5,63
3	10,45 ± 5,12	14,55 ± 6,78	11,90 ± 4,23	16,55 ± 6,41*	17,15 ± 6,43*
4	9,10 ± 3,10	12,90 ± 10,50	11,85 ± 3,15	15,15 ± 3,35	16,15 ± 13,02
5	10,80 ± 5,41	12,95 ± 7,99	11,90 ± 4,02	13,95 ± 4,27	13,05 ± 6,29
6	16,30 ± 18,77	13,15 ± 6,51*	14,30 ± 5,80	15,00 ± 3,36	11,15 ± 3,81*

Maximalamplitude (mm)

Messzeitpunkt	E'lyte	Gela	HÄS 6%	HÄS 10%	HÄS 6%/Gela
1	54,20 ± 10,09	47,00 ± 7,67	44,60 ± 18,04	46,10 ± 10,88	43,40 ± 14,39
2	55,40 ± 8,90	47,40 ± 11,47	49,00 ± 7,62	44,80 ± 9,53	50,80 ± 7,50
3	52,00 ± 19,69	42,20 ± 14,86	39,80 ± 13,32	41,00 ± 8,23	39,20 ± 16,31
4	58,20 ± 12,13	35,80 ± 18,49*	42,40 ± 10,41	42,80 ± 11,91	41,80 ± 12,77
5	59,00 ± 7,13	42,80 ± 21,21	39,20 ± 16,20	44,40 ± 13,91	45,20 ± 15,06
6	62,20 ± 5,45	52,40 ± 17,25	54,00 ± 6,39	55,60 ± 9,97	56,40 ± 13,72

* = p<0,05

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Zusammenfassung</u>	4
<u>1. Einleitung</u>	5
<u>2. Material und Methodik</u>	10
2.1. Patientenauswahl	10
2.1.1. Aufnahmekriterien	10
2.1.2. Ausschlusskriterien	11
2.2. Prämedikation und Studienaufklärung	11
2.3. Untersuchungsablauf	12
2.3.1. Infusionstherapie	12
2.3.1.1. Infusionslösungen	12
2.3.1.2. Infusionsdauer und – volumen	13
2.3.2. Blutentnahmen	13
2.4. Labordiagnostische Untersuchungen	14
2.4.1. Hämorheologische Untersuchungen	14
2.4.1.1. Hämatokritwert (%)	14
2.4.1.2. Kolloidosmotischer Druck (mmHg)	15
2.4.2. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen	15
2.4.2.1. Plasmatisches Gerinnungssystem	15
2.4.2.1.1. Partielle Thromboplastinzeit (sek.)	15
2.4.2.1.2. Faktor V- Aktivität (%)	16
2.4.2.2. Fibrinolytisches System	16
2.4.2.2.1. Thrombinkoagulasezeit (sek.)	16
2.4.2.2.3. Thrombozytenfunktion	16
2.4.2.2.3.1. Kollageninduzierte Aggregation	16
2.4.2.2.3.2. Thrombelastographie	18
2.4.3. Zusätzlich gemessene Werte	20
2.5. Statistik	20
<u>3. Ergebnisse</u>	21
3.1. Hämorheologische Veränderungen	21
3.1.1. Hämatokritwert	21
3.1.2. Kolloidosmotischer Druck	22

3.2.	Gerinnungsphysiologische Veränderungen	23
3.2.1.	Plasmatisches Gerinnungssystem	23
3.2.1.1.	Partielle Thromboplastinzeit	23
3.2.1.2.	Faktor V- Aktivität	24
3.2.2.	Fibrinolytisches System	25
3.2.2.1.	Thrombinkoagulasezeit	25
3.2.3.	Veränderungen der Thrombozytenfunktion	26
3.2.3.1.	Kollageninduzierte Aggregation	26
3.2.3.2.	Thrombelastographie	27
3.2.3.2.1.	r + k- Zeit	27
3.2.3.2.2.	Maximalamplitude	28
	<u>4. Diskussion</u>	29
	<u>5. Literaturverzeichnis</u>	36
	<u>6. Danksagung</u>	40
	<u>7. Lebenslauf</u>	42
	<u>Inhaltsverzeichnis</u>	53
	Abbildungen und Tabellen:	
Abb. 1:	Altersverteilung der Patientinnen	10
Abb. 2:	Auswertung: Aggregationsgeschwindigkeit $V_{\max} = \Delta E/\text{min}$	17
Abb. 3:	Thrombelastogramm	19
Abb. 4:	Hämatokritwert (%)	43
Abb. 5:	Kolloidosmotischer Druck (mmHg)	44
Abb. 6:	Partielle Thromboplastinzeit (sek)	45
Abb. 7:	Faktor V- Aktivität (%)	46
Abb. 8:	Thrombinkoagulasezeit (sek)	47
Abb. 9:	Kollageninduzierte Aggregation (V_{\max})	48
Abb. 10:	r + k- Zeit (min)	49
Abb. 11:	Maximalamplitude (mm)	50
Tabelle 1:	Messwerte und Standardabweichungen	51