

Untersuchungen über den Einfluss von Volumenersatzmitteln auf die Blutgerinnung in der Abdominalchirurgie - Vergleich zweier kristalloider und zweier kolloidaler Volumenersatzmittel

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Alexander Schellhaaß

aus Landau

Gießen 2003

Aus der Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. J. Boldt

des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein

Gutachter: Prof. Dr. med. Boldt

Gutachter: PD Dr. med. Walmrath

Tag der Disputation: 22.07.2004

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Perioperative Volumentherapie	1
1.2 Thrombelastographie	6
1.3 Fragestellung	7
2 Material und Methodik	9
2.1 Studiendurchführung	9
2.1.1 Patientengut	9
2.1.2 Studiengruppen	10
2.1.3 Studienprotokoll	10
2.1.4 Messzeitpunkte und Probengewinnung	12
2.2 Verwendete Infusionslösungen	12
2.2.1 Kristalloide Lösungen	12
2.2.2 HES-Lösungen	14
2.3 Messungen mit dem roTEG Coagulation Analyzer	21
2.4 Statistische Analysen	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Biometrische und perioperative Daten	26
3.2 Volumeneinfuhr, Urinproduktion und Blutverlust	27
3.3 Blutprodukt- und Katecholaminverbrauch	29
3.4 Hämodynamik	30
3.5 Laborwerte	31
3.6 roTEG-Analysen	33
3.7 Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt	43
4 Diskussion	44
4.1 Diskussion der Fragestellung	44
4.2 Diskussion der Methodik	45
4.3 Diskussion der Ergebnisse	47
4.3.1 NaCl (Gruppe I) versus Ringer-Laktat (Gruppe II)	47

Inhaltsverzeichnis

4.3.2	6% HES 130/0.4 (Gruppe III) versus 6% HES 670/0.75 in gepuffertem Elektrolyt (Gruppe IV)	50
4.3.3	Vergleich zwischen in-vivo und in-vitro Untersuchungen	56
5	Zusammenfassung	58
6	Summary	60
7	Literatur	62
8	Tabellarischer Anhang	74
9	Tabellenverzeichnis	79
10	Abbildungsverzeichnis	80
11	Lebenslauf	81
12	Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ALAT	Alaninaminotransferase
ApTEG	Aprotinin-Thrombelastographie
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAT	Aspartataminotransferase
AT III	Antithrombin III
BE	Base excess
BGA	Blutgasanalyse
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie
CFT	Clot formation time
CT	Clotting time
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ExTEG	Extrinsisch aktivierte Thrombelastographie
GFP	Gefrorenes Frischplasma
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
HES MW/MS	Hydroxyethylstärke MW/MS
HepTEG	Heparinase-Thrombelastographie
HF	Herzfrequenz
InTEG	Intrinsisch aktivierte Thrombelastographie

Abkürzungsverzeichnis

KG	Körpergewicht
MAD	Arterieller Mitteldruck
MCF	Maximum clot firmness
MS	Molare Substitution
MW	Massengewichtete mittlere Molmasse
n	Anzahl
NIBD	Nichtinvasiver Blutdruck
NYHA	New York Heart Association
p	Wahrscheinlichkeit
PEEP	Positive endexpiratory pressure
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der H^+ -Konzentration
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RL	Ringer-Laktat
roTEG	Rotations-Thrombelastographie
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TEG	Thrombelastographie
TPZ	Thromboplastinzeit (Quick-Wert)
U	Einheit
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter
vWF	Von-Willebrand-Faktor

1 Einleitung

1.1 Perioperative Volumentherapie

Eine der vermeidbaren Ursachen von Morbidität und Mortalität bei größeren abdominalchirurgischen Eingriffen sind hypovolämische Kreislaufverhältnisse in der perioperativen Phase, welche vielfältige Ursachen haben können [89]. Präoperativ sind die Patienten oft länger als acht Stunden nüchtern und es wird bei Abdominaleingriffen ggf. eine Darmreinigung durchgeführt. Intraoperativ kommt es durch den chirurgischen Eingriff zu Blutverlusten und zur Ausbildung von Ödemen in verletzten Geweben. Weitere Flüssigkeit geht durch Verdunstung über eröffnete Körperhöhlen und über die mit trockenen Gasen ventilierten Lungen verloren [72]. Neben diesen absoluten können relative Volumendefizite durch Medikamente (z.B. Anästhetika) und durch die Wiedererwärmung der Patienten entstehen, da es hierbei zu einer Vasodilatation kommt [7].

Die perioperativ auftretende Homöostasestörung löst eine endokrine und proinflammatorische Reaktion des Organismus aus (SIRS). Eine hypovolämische Kreislaufsituation verstärkt zur Kompensation diese Aktivierung zusätzlich [86]. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das sympathische Nervensystem werden stimuliert. Ferner kommt es zu einer Ausschüttung von Vasopressin/ADH. Durch diese Mechanismen wird das Blut zu Gehirn, Herz und Lunge umverteilt. Besonders im Splanchnikusgebiet löst die regionale Minderperfusion frühzeitig eine Mikrozirkulationsstörung aus. Dadurch kommt es zur Gewebshypoxie und zur Stimulation von Entzündungskaskaden. Mögliche Folgen sind bakterielle Translokation, Endotoxinfreisetzung und die Entwicklung eines Multiorganversagens [57, 70, 72]. Eine adäquate perioperative Volumenersatztherapie kann die Hypovolämie mit ihren möglicherweise letalen Komplikationen verhindern und ist daher eine unentbehrliche Voraussetzung für das erfolgreiche Gelingen von größeren operativen Eingriffen [72, 92].

Grundsätzlich stehen zur perioperativen Volumensubstitution neben kristalloiden (isotone Kochsalzlösung bzw. Vollelektrolytlösungen wie Ringer oder Ringer-Laktat) und kolloidalen Infusionslösungen (Humanalbumin, Dextran, Gelatine oder HES) auch Blutprodukte zur Verfügung [1]. Die Indikation zur Gabe von allogenen Blutprodukten wird aber heute zunehmend zurückhaltender gestellt, da diese bei fraglicher Wirksamkeit [43, 107] mit Nebenwirkungen wie Unverträglichkeit, Infektionsrisiko, Immunmo-

dulation und akuten transfusionsbedingten Lungenschäden verbunden sind [93, 95]. Durch den Einsatz von Blutprodukten in der Abdominalchirurgie entstehen außerdem hohe Kosten [50]. Die in der Bundesrepublik Deutschland seit dem 01.01.2001 für allogene Erythrozytenkonzentrate vorgeschriebene Leukozytendepletion hat die Herstellungskosten nochmals deutlich erhöht [90]. In den nächsten Jahrzehnten muss von einer Verknappung des Angebots an Blutprodukten ausgegangen werden, da einerseits der Bedarf durch die immer älter werdende Bevölkerung eher steigen wird und andererseits immer weniger Spender zur Verfügung stehen werden [14, 95]. Der Einsatz von präoperativ gewonnenen autologen Blutprodukten ist bei vielen Patienten in der Abdominalchirurgie aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Trotz dieser Nachteile kann heute noch nicht völlig auf den Einsatz von Blutprodukten verzichtet werden.

Als Grundlage der perioperativen Volumenersatztherapie existieren zwei verschiedene Konzepte: ausschließliche Gabe von kristalloiden Lösungen bzw. kombinierte Gabe von kristalloiden und kolloidalen Lösungen. Hierzu stehen mehrere Alternativen als Kolloidkomponente zur Verfügung. Die Anforderungen an ein ideales Kolloid hat das amerikanische National Research Council schon 1963 formuliert [89]:

1. Guter Volumeneffekt (Wirkung und Dauer)
2. Keine Kumulation im Plasma
3. Komplette Ausscheidung
4. Keine Gewebeeinlagerung
5. Gutes Sicherheitsprofil

Bei der Auswahl der Infusionslösungen müssen also neben der Effektivität auch mögliche Nebenwirkungen beachtet werden. In der perioperativen Phase sollten die Einflüsse auf das Gerinnungssystem besonderes Interesse finden, da sowohl eine Blutungsverstärkung als auch eine Hyperkoagulabilität zu schädlichen Folgen wie Thrombose oder Lungenarterienembolie für die Patienten führen können. Im Vergleich zu Kolloiden gelten Kristalloide als billiger und nahezu nebenwirkungsfrei [21]. In der Literatur finden sich allerdings Berichte über eine Gerinnungsverstärkung durch kristalloide Lösungen *in vitro* [85] und *in vivo* [83]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Infusion größerer Mengen Kochsalzlösung zu einer hyperchlorämischen metabolischen

Azidose führt [87]. Auch bei der Anwendung kolloidaler Infusionslösungen können Nebenwirkungen beobachtet werden. Alle Kolloide verursachen eine sog. Verdünnungskoagulopathie, sofern ausreichend große Mengen appliziert werden. Zusätzlich kommt es zu spezifischen Beeinträchtigungen der Blutgerinnung. Hierbei muss jedoch zwischen den zur Verfügung stehenden kolloidalen Lösungen differenziert werden, da diese sich im Nebenwirkungsprofil unterscheiden [26, 31].

Das natürliche Kolloid Humanalbumin stellte lange Zeit den „Goldstandard“ in der Volumentherapie dar. Es besitzt im Experiment pharmakologische Vorteile wie Aufrechterhaltung des Kolloid-Osmotischen-Druckes, antioxidative Eigenschaften und Bereitstellung von Transportkapazität für Medikamente und endogene Substanzen [6, 97]. Mit Humanalbumin verbundene Nebenwirkungen sind metallische Verunreinigungen, durch Prä-Kallikrein-Aktivator (PKA, Hagemann-Faktor) hervorgerufene Hypotension, Gerinnungsstörungen sowie möglicherweise die Übertragung von humanpathogenen Viren und Prionen [31, 97]. Um einer Hypotension vorzubeugen muss daher bei der Verwendung von Humanalbumin eine maximale Infusionsgeschwindigkeit ($3\text{-}5\text{ ml min}^{-1}$) beachtet werden, so dass zumindest bei schwerer Hypovolämie ein ausreichender Volumenersatz mit Humanalbumin nicht möglich ist [31]. In der klinischen Anwendung konnte Humanalbumin seine theoretischen Vorteile nie bestätigen. In einer Metaanalyse von 30 randomisierten Studien zeigte sich bei den Indikationen Hypovolämie, Hypoalbuminämie und Verbrennungen sogar ein negativer Effekt auf die Mortalität [23], so dass mittlerweile die Verwendung von Humanalbumin, auch in Anbetracht der hohen Beschaffungskosten, sehr kritisch gesehen wird [6].

Dextrane sind zurzeit aus dem klinischen Alltag fast völlig verschwunden [9, 89]. Gegen ihren Einsatz sprechen Unverträglichkeitsreaktionen durch präformierte dextranreaktive Antikörper [76]. Die dadurch obligate Haptenprophylaxe erschwert die Anwendung in der Praxis. Weiterhin hat Dextran von allen künstlichen Kolloiden die gravierendsten Auswirkungen auf die Blutgerinnung [1]. Neben einem Thrombozytencoating kommt es auch zu einer klinisch relevanten Verminderung der Aktivität des von-Willebrand-Faktors [26, 31]. Bei eingeschränkter Diurese kann es durch die Ausscheidung von kleinen Dextranmolekülen zur Bildung eines hyperonkotischen und hochviskösen Primärharns kommen [31]. Hieraus können Nierenfunktionsstörungen bis hin zur Anurie resultieren [1].

Auch die Verwendung von Gelatineprodukten ist mit Nebenwirkungen verbunden. Gelatinelösungen zeigen, verglichen mit anderen Kolloiden, die höchste Rate an Un-

verträglichkeitsreaktionen (0.345%) [60], da es durch die verwendeten Vernetzungsmittel zu einer Histaminliberation kommen kann [31]. Bis vor kurzer Zeit galten Gelatinelösungen im Hinblick auf die Blutgerinnung als unbedenklich. Mittlerweile gibt es allerdings mehrere Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Blutgerinnung und der Thrombozytenfunktion durch Gelatineprodukte [13,26,27,66,67]. Aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes (MW 30-35 kDa) werden Gelatinelösungen glomerulär frei filtriert. Die intravasale Verweildauer liegt somit im Bereich von maximal 2-3 Stunden [76]. In Verbindung mit dem geringen Volumenfülleffekt von ca. 80% müssen daher wiederholte Infusionen erfolgen, um das Plasmavolumen aufrecht zu erhalten [7]. Gelatinepräparate werden aus Bändern, Sehnen und Knorpel speziell gezüchteter Rinder hergestellt. Daher kann die Übertragung von Prionen als BSE-Erreger nicht vollständig ausgeschlossen werden [59,63]. Gelatine bietet keinen sehr großen Vorteil gegenüber konventionellen Vollelektrolytlösungen, da sie die o.g. Anforderungen des National Research Council an ein ideales Kolloid von allen künstlichen Kolloiden wohl am wenigsten erfüllt [76,80]. Ein Vorteil hingegen ist, dass keine Höchstdosis bei ihrer Anwendung beachtet werden muss und dass ihre Anwendung bei gestörter Nierenfunktion ohne Einschränkungen möglich ist [1].

Aus den genannten Gründen werden in Deutschland unter den künstlichen Kolloiden mittlerweile HES-Lösungen¹ bevorzugt eingesetzt [9,31]. Weiterhin ist in Europa die kombinierte Verwendung kristalloider und künstlicher kolloidaler Lösungen anerkannter Standard, während in den USA traditionell eher kristalloide Lösungen allein oder in Kombination mit Humanalbumin bevorzugt wurden. Allerdings stehen die bei uns bevorzugt eingesetzten künstlichen Kolloide in den USA auch heutzutage nur teilweise zur Verfügung. Aufgrund der hohen Rate an Unverträglichkeitsreaktionen wurden dort Gelatineprodukte 1978 vom Markt genommen [76]. Als HES-Präparation steht in den USA ausschließlich Hetastarch zur Verfügung [101]. Hierbei handelt es sich um ein hochmolekulares und hochsubstituiertes (MW 450 kDa; MS 0.7; Konzentration 6%) Stärkepräparat der ersten Generation (Handelsname in Deutschland: Plasmasteril®). Das mit dem europäischen HES 200/0.5 (z.B. HAES-Steril®) vergleichbare Pentastarch (MW 264 kDa; MS 0.45; Konzentration 10%) ist von der US-Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zur perioperativen Gabe nicht zugelassen [7,101]. Die Beschaffungskosten für kolloidale Lösungen sind zudem

¹Zu den Eigenschaften von HES-Lösungen siehe Kapitel 2.2.2 auf Seite 14.

in den Vereinigten Staaten deutlich höher als in Europa, was durch den schärferen Wettbewerb hierzulande erklärt werden kann [101, 105]. In Japan steht dagegen ausschließlich HES 70/0.5 zur Verfügung [52].

International besteht somit in der Frage, welche Volumenersatzmittel perioperativ zum Einsatz kommen sollen, bis heute kein Konsens. Seit Jahrzehnten wird über die Vor- und Nachteile von Volumenersatzmitteln intensiv geforscht und teilweise sehr emotional gestritten. Die Debatten „Kristalloide vs. Kolloide“ und „Kolloide vs. Kolloide“ fanden keinen eindeutigen Sieger [21]. Dogmatismus und die regionale Verfügbarkeit scheinen oft der Hauptgrund zu sein, sich für ein bestimmtes Volumenersatzmittel zu entscheiden.

Die Publikationen zu diesem Thema sind nahezu unübersehbar. Die in der letzten Zeit erschienenen Übersichtsarbeiten [21] und Metaanalysen [88] sind leider bei der Auswahl der Volumenersatzmittel aus mehreren Gründen wenig hilfreich. Kontrollierte, prospektive, randomisierte Studien mit ausreichend großen Patientenzahlen, um evtl. Überlebensunterschiede feststellen zu können, stehen ebenfalls nicht zur Verfügung [76]. Durch die zahlreichen Studien kam es allerdings zu einer enormen Zunahme des Wissens über alle möglichen Vor- und Nachteile der Kolloide. Vor allem wurde dadurch die Entwicklung neuer Kolloidpräparate gefördert, die immer besser den klinischen Erfordernissen angepasst werden konnten.

Die Präparate Voluven[®] (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) und Hextend[®] (BioTime, Inc., Berkeley, CA, USA) stellen zwei neuartige HES-Lösungen dar, die in den letzten Jahren auf dem europäischen (Voluven[®]) bzw. US-amerikanischen (Hextend[®]) Markt erschienen sind. Bei der Entwicklung von Voluven[®] (MW 130 kDa; MS 0.4; Konzentration 6%) wurde versucht, mittels Optimierung von Molekulargewichtsverteilung und Substitutionsmuster eine weitestgehende Homogenisierung der Abbauvorgänge zu erreichen [110, 111]. Hierdurch soll ein adäquater (mit demjenigen von HES 200/0.5 vergleichbarer) therapeutischer Effekt bei gleichzeitig (gegenüber allen anderen HES-Typen) verbessertem Eliminationsverhalten und Nebenwirkungsprofil erzielt werden [58].

Eine völlig andere Vorgehensweise wurde bei der Entwicklung von Hextend[®] (MW 670 kDa; MS 0.75; Konzentration 6%) eingeschlagen. Es stellt eine Weiterentwicklung der hochmolekularen und hochsubstituierten Stärkepräparate der ersten Generation dar. Hetastarch wird in einer Mischung aus verschiedenen Elektrolyten, Laktat und Glukose gelöst, um so eine gepufferte „physiologisch-balancierte“ HES-Lösung zu er-

halten [113], während herkömmliche HES-Präparate in isotoner Kochsalzlösung gelöst sind.

1.2 Thrombelastographie

Die Thrombelastographie ermöglicht eine schnell vorliegende Analyse des gesamten Gerinnungsvorgangs aus dem Vollblut. Sie wurde bereits in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts von Hellmut Hartert in Heidelberg entwickelt [42], konnte sich aber außerhalb der Forschung zuerst nicht etablieren. Über die klinische Anwendung während einer Lebertransplantation wurde erstmals 1966 berichtet [108]. Seit Mitte der achtziger Jahre wird die Methode bei Lebertransplantationen routinemäßig eingesetzt [53]. Nach diesen positiven Erfahrungen bewährte sich die Thrombelastographie auch in der Kardiochirurgie [94, 106]. Seitdem findet die Thrombelastographie zunehmende Verbreitung. Bewährte und mittlerweile vielfach evaluierte Anwendungsgebiete sind neben dem Einsatz in der Forschung das perioperative Gerinnungs- und Transfusionsmanagement bei orthotopen Lebertransplantationen oder kardiochirurgischen Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine [65]. Bei diesen Eingriffen kann es zu multifaktoriellen Koagulopathien kommen, sie erfordern daher eine schnelle Beurteilung der Thrombozytenfunktion, der Fibrinolyse und der globalen Gerinnungsfunktion. Die Thrombelastographie kann diese Aufgaben erfüllen. Shore-Lesserson et al. senkten mit einem TEG-gesteuerten Transfusionsalgorithmus bei kardiochirurgischen Patienten den Bedarf an Fremdblutprodukten signifikant [91]. Kang und Mitarbeiter konnten den Transfusions- und Infusionsbedarf während orthotopen Lebertransplantationen um 33 % senken, indem sie die Thrombelastographie einsetzten [53].

Die Thrombelastographie unterscheidet sich grundlegend von herkömmlichen Gerinnungsuntersuchungen wie TPZ oder PTT, da sie auf einer kontinuierlichen Aufzeichnung der Festigkeit des Blutgerinnsels („visco-elastische Eigenschaften“) gegen die Zeit beruht [65]. Sie erfasst daher die Dynamik und die Qualität des sich bildenden Blutgerinnsels und nicht nur einen statischen Endpunkt der Gerinnungskaskade. Thrombelastographische Analysen bieten somit einen Überblick über den gesamten Gerinnungsprozess von der Bildung erster Fibrinfäden bis zur eventuellen Auflösung des Gerinnsels. Grundsätzlich ist die TEG-Amplitude ein Maß für die Gerinnselfestigkeit. Die Festigkeit des Gerinnsels ist von physiologischer Bedeutung für einen dauer-

haften Wundverschluss und hängt von folgenden Faktoren ab [18]:

- Gerinnungsaktivierung.
- Thrombinbildung.
- Fibrinbildung und -polymerisation.
- Thrombozytenaktivierung.
- Fibrin-Thrombozyten-Interaktion.
- Fibrinolyse.

Die Thrombelastographie wird daher weltweit von etlichen Arbeitsgruppen verwendet, um die Einflüsse von Volumenersatzmitteln auf die Blutgerinnung zu erforschen. Hartert beschreibt die Vorzüge seiner neuen Methode in folgender Art und Weise [42]:

Alle Untersuchungsmethoden sagen also wenig oder nichts aus über das wirkliche Endprodukt der Gerinnung, das Blutgerinnsel. Ich betrachte dies von dem Standpunkt aus, daß die Festigkeit des Gerinnsels und unter gewissen Bedingungen seine Retraktivität die wirklichen Merkmale seiner Funktionstüchtigkeit sind. Die mechanischen Qualitäten des Fibringerinnsels sind es, welche den Gesunden vom Gerinnungsinsuffizienten unterscheiden. Die strukturelle Beschaffenheit des Gerinnsels, seine Elastizität, ist daher der funktionelle Gesamtausdruck der produktiven Blutgerinnung.

1.3 Fragestellung

In der Literatur findet sich bisher kein Vergleich der beiden neuentwickelten HES-Präparate Voluven[®] und Hextend[®] als perioperative Volumenersatzmittel. Ebenso wenig ist gesichert, welche Auswirkungen die ausschließliche Anwendung kristalloider Lösungen zum perioperativen Volumenersatz auf die Blutgerinnung hat. Ob es hierbei einen Unterschied zwischen isotoner Kochsalzlösung und Ringer-Laktat-Lösung gibt, ist ebenfalls nicht bekannt. In der vorliegenden Studie wurden daher verschiedene Infusionslösungen zur perioperativen Volumenthherapie in der Abdominalchirurgie unter dem Gesichtspunkt der Auswirkungen auf das Gerinnungssystem miteinander verglichen. Für die Gerinnungsanalysen kam die Thrombelastographie zum Einsatz. Folgende Fragen sollten im einzelnen untersucht werden:

1. Welchen Einfluss hat ein ausschließlich kristalloides Infusionsregimen auf die perioperative Blutgerinnung in der Abdominalchirurgie?
2. Gibt es hierbei einen Unterschied zwischen isotoner Kochsalzlösung und Ringer-Laktat-Lösung?
3. Welchen Einfluss haben die HES-Präparate Voluven® und Hextend® auf die perioperative Blutgerinnung in der Abdominalchirurgie?

2 Material und Methodik

2.1 Studiendurchführung

2.1.1 Patientengut

Nach Genehmigung der lokalen Ethikkommission wurden 84 Elektivpatienten, die sich wegen eines Malignoms einer großen abdominalchirurgischen Operation unterziehen mussten, in die vorliegende Studie eingeschlossen. Alle Patienten erteilten ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Folgende Operationen wurden eingeschlossen:

- Ösophagusresektion.
- Gastrektomie.
- OP nach Kausch-Whipple.
- Pankreasresektion.
- Colon- oder Rektum-OP.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Patienten:

- ASA-Klassifikation $> \text{III}$.
- Herzinsuffizienz (NYHA Kategorie III oder IV).
- Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $> 2 \text{ mg dl}^{-1}$).
- Leberfunktionsstörungen (ASAT $> 40 \text{ U l}^{-1}$, ALAT $> 40 \text{ U l}^{-1}$).
- Präoperative Anämie (Hämoglobin $< 10 \text{ g dl}^{-1}$).
- Präoperative Störungen der Blutgerinnung (aPTT $> 70 \text{ s}$, Thrombozytenzahl $< 100 \text{ nl}^{-1}$, Fibrinogen $< 2 \text{ g dl}^{-1}$, AT III $< 40\%$).
- Gebrauch von Cyclooxygenase-Inhibitoren, GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Vitamin-K-Antagonisten oder Corticosteroiden.
- i.v. Heparinisierung.

- Präoperative Chemotherapie.
- Bekannte Allergien auf eine der Studienlösungen.

2.1.2 Studiengruppen

Nach dem Einschluss in die Studie erfolgte eine präoperative Randomisierung, um die Patienten einer der vier Studiengruppen zuzuordnen. Hierzu wurden verschlossene Briefumschläge benutzt. In den Gruppen I und II kamen ausschließlich kristalloide Volumenersatzmittel (Kochsalzlösung bzw. Ringer-Laktat) zum Einsatz, während in den Gruppen III und IV jeweils ein HES-Präparat (Voluven® bzw. Hextend®) in Kombination mit Ringer-Laktat verwendet wurde. Folgende Studiengruppen wurden gebildet:

- Gruppe I** Infusion von NaCl 0.9% (Isotone Kochsalzlösung 0.9% Braun; B. Braun Melsungen AG, Melsungen) zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).
- Gruppe II** Infusion von Ringer-Laktat (Ringer-Laktat DAB 7 Braun; B. Braun Melsungen AG, Melsungen) zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).
- Gruppe III** Infusion von 6% HES 130/0.4 (Voluven®; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) in Kombination mit Ringer-Laktat zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).
- Gruppe IV** Infusion von 6% HES 670/0.75 in Elektrolytlösung (Hextend®; BioTime, Inc., Berkeley, CA, USA) in Kombination mit Ringer-Laktat zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).

2.1.3 Studienprotokoll

Die Patienten nahmen vor der Operation ihre übliche Medikation ein, sofern für diese keine perioperativen Kontraindikationen vorlagen. Eine standardmäßige Thromboseprophylaxe wurde mit niedermolekularem Heparin (Dalteparin s.c.) durchgeführt. Die Prämedikation der Patienten erfolgte eine Stunde präoperativ mit Midazolam per os.

Nach dem Eintreffen im Einleitungsraum wurde mit dem Standardmonitoring begonnen (NIBD, EKG, SaO_2) und eine periphervenöse Venenverweilkanüle gelegt. Nach Präoxygenierung mit Sauerstoff erfolgte die intravenöse Einleitung der Narkose mit Fentanyl $3 \mu\text{g kgKG}^{-1}$ und Thiopental 5 mg kgKG^{-1} . Zur Erleichterung der endotrachealen Intubation wurde Vecuronium 0.1 mg kgKG^{-1} appliziert. Nach erfolgter Intubation wurde nasal eine Magensonde eingeführt. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden Fentanyl, Vecuronium und Desfluran nach Bedarf verabreicht. Nach der Narkoseeinleitung erfolgte die Punktion der A. radialis zur invasiven Blutdruckmessung und die Anlage eines dreilumigen zentralen Venenkatheters (V. jugularis interna). Alle Patienten wurden mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch (Volumenanteil jeweils 50%) kontrolliert beatmet. Zur Prophylaxe von Atelektasen erfolgte eine PEEP-Beatmung ($5 \text{ cm H}_2\text{O}$). Weiterhin wurde die Beatmung pulsoxymetrisch (Ziel: $\text{SaO}_2 > 95\%$) und kapnographisch (Ziel: endexpiratorisches CO_2 zwischen 35 und 40 mmHg) gesteuert. Zusätzlich erfolgten die Messung der Körpertemperatur (ösophageal), der Urinausfuhr und regelmäßige arterielle Blutgasanalysen. Mit einem Wärmesystem (Warmtouch®; Mallinckrodt Medical) und gewärmten Infusionslösungen wurde ein Auskühlen der Patienten verhindert.

Die perioperative Volumengabe erfolgte in allen vier Gruppen ZVD-adaptiert (Zielwert: 8 - 12 mmHg). Bei einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes unter 50 mmHg trotz einem suffizienten ZVD ($\text{ZVD} > 10 \text{ mmHg}$) wurde Dopamin verabreicht. Bei einem Nichtansprechen auf Volumen- und Dopamingabe wurde Norepinephrin eingesetzt, um den MAD über 50 mmHg zu halten. Erythrozytenkonzentrate wurden bei einem Hämoglobinwert $< 8 \text{ g dl}^{-1}$ verabreicht. Gefrorenes Frischplasma wurde ausschließlich zur Erhaltung der Hämostase verwendet ($\text{aPTT} > 70 \text{ s}$, Fibrinogen $< 2 \text{ g dl}^{-1}$, AT III $< 40\%$ und beim Auftreten von Blutungen). Bei einer Thrombozytenzahl $< 30 \text{ nl}^{-1}$ erfolgte die Gabe von Thrombozytenkonzentraten. Zum Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes (Schwitzen, Magensonden und Urin) und als Lösungsmittel für Medikamente kam NaCl 0.9% (Gruppe I) bzw. Ringer-Laktat (Gruppen II, III und IV) zum Einsatz. Bei Bedarf erfolgte eine Substitution von Serumelektrolyten bzw. eine Korrektur des Säure-Basen-Haushalts mit Natriumbicarbonat ($\text{BE} < -4 \text{ mmol l}^{-1}$).

Nach dem Operationsende wurden alle Patienten in der operativen Intensivstation der Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin weiter behandelt und überwacht. Bis zum Erreichen einer stabilen Hämodynamik, einer Körpertemperatur über 36° C und einer ausreichenden Spontanatmung wurden die Patienten ggf. nach-

beatmet. Die postoperative Analgesie erfolgte mit patientengesteuerten Schmerzpumpen („patient controlled analgesia“). Bis zum Ende der Beobachtungsphase (zweiter postoperativer Tag) wurde die Volumenersatztherapie mit den Studienlösungen durchgeführt.

2.1.4 Messzeitpunkte und Probengewinnung

Folgende Messzeitpunkte wurden festgelegt:

- T0** Nach Narkoseeinleitung.
- T1** Operationsende.
- T2** 5 Stunden nach dem Operationsende.
- T3** Am Morgen des 1. postoperativen Tages.
- T4** Am Morgen des 2. postoperativen Tages.

Die Blutabnahmen wurden zu diesen Messzeitpunkten nach dem Verwerfen von 5 ml Blut aus der A. radialis durchgeführt. Die Bestimmungen von Thrombozytenzahl, Antithrombin III, Fibrinogen und aPTT erfolgten mit den Routinelabormethoden im Zentrallabor. Für die Blutgasanalysen und die Bestimmung der Elektrolyte und des Hämoglobinwerts kam ein Standardanalysegerät (Chiron Diagnostics, 865 series, Fernwald) zum Einsatz. Eine zusätzliche 5 ml-Citratmonovette (1 Teil Citrat [3.13 prozentige tri-Na-Citrat-2-hydratlösung] + 9 Teile Blut; Sarstedt, Nürnberg) wurde für die roTEG-Analysen abgenommen [12]. Die Analysen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Blutentnahme gestartet [2] und durch den selben Untersucher durchgeführt.

2.2 Verwendete Infusionslösungen

2.2.1 Kristalloide Lösungen

Allgemeines

Kristalloide Infusionslösungen sind elektrolythaltige Lösungen oder niedermolekulare Kohlenhydratlösungen, die nach ihrem Elektrolytgehalt (Voll-, 1/3- oder 2/3-Elektrolytlösungen) und ihrer Osmolarität (plasmaisoton, -hypoton oder -hyperton) eingeteilt werden [89]. Sie enthalten keine Makromoleküle und werden daher nicht onkotisch in

der Blutbahn fixiert, so dass sie frei durch Kapillarmembranen diffundieren können. Im Gegensatz zu Kolloiden verteilen sie sich nach intravenöser Infusion gleichmäßig auf den Intravasalraum (4% des KG) und das Interstitium (16% des KG) [1]. Daher verbleibt nur ungefähr ein Viertel der infundierten Menge im Gefäßsystem, so dass zum Ausgleich von Blutverlusten ca. die vierfache Menge an Kristalloiden infundiert werden muss. Die intravasale Verweilzeit ist somit sehr gering. Einen grundsätzlichen Nachteil bei der Volumentherapie mit Kristalloiden stellt die entstehende interstitielle Überwässerung dar [8,37]. Trotz dieser Nachteile stellen Kristalloide die Basis der perioperativen Volumentherapie dar und sind für die Mehrzahl aller operativen Eingriffe ohne größere Blutverluste ausreichend [89].

Isotone Kochsalzlösung 0.9%

Die bei den Patienten der Gruppe I eingesetzte isotone Kochsalzlösung (Isotone Kochsalzlösung 0.9% Braun; B. Braun Melsungen AG, Melsungen) wird den kaliumfreien Elektrolytlösungen zugerechnet. Sie enthält ausschließlich Natrium- und Chloridionen in einer unphysiologisch hohen Konzentration (Tabelle 1). Bei größeren Infusionsmengen muss mit der Ausbildung einer hyperchlorämischen, metabolischen Azidose gerechnet werden [87].

Tabelle 1: Zusammensetzung der verwendeten Infusionslösungen

	NaCl 0.9%	Ringer-Laktat	Voluven [®]	Hextend [®]
Na ⁺ (mmol l ⁻¹)	154	130	154	143
Cl ⁻ (mmol l ⁻¹)	154	112	154	124
K ⁺ (mmol l ⁻¹)	0	5	0	3
Ca ²⁺ (mmol l ⁻¹)	0	2	0	2.5
Mg ²⁺ (mmol l ⁻¹)	0	0	0	0.45
Laktat (mmol l ⁻¹)	0	27	0	28
Glukose (mg dl ⁻¹)	0	0	0	99
HES 670/0.75 (g dl ⁻¹)	0	0	0	6
HES 130/0.4 (g dl ⁻¹)	0	0	6	0

Ringer-Laktat-Lösung

Die in der Gruppe II verwendete Ringer-Laktat-Lösung (Ringer-Laktat DAB 7 Braun; B. Braun Melsungen AG, Melsungen) wird den sog. Vollelektrolytlösungen zugerechnet, da der Natriumgehalt $> 120 \text{ mmol l}^{-1}$ ist. Ihre Zusammensetzung (Tabelle 1) entspricht ungefähr der Verteilung der Elektrolyte im Plasma, somit ist auch die Osmolarität dem Plasma angeglichen. Zusätzlich enthält Ringer-Laktat-Lösung Laktat als verstoffwechselbares Anion. Es wird im menschlichen Körper von der Leber zu Bicarbonat verstoffwechselt.

2.2.2 HES-Lösungen

Produktion

Zur Produktion von HES können entweder Wachsmaisstärke oder Kartoffelstärke als Ausgangsmaterial verwendet werden [101]. Die normalerweise bevorzugte Wachsmaisstärke besteht zu über 98% aus hochmolekularem Amylopektin, einer verzweigten Kette von Glukosemolekülen [31]. Diese ist dem menschlichen Glykogen äußerst ähnlich² und besitzt somit ein geringes antigenes Potential [32]. Ein unsubstituiertes Amylopek-

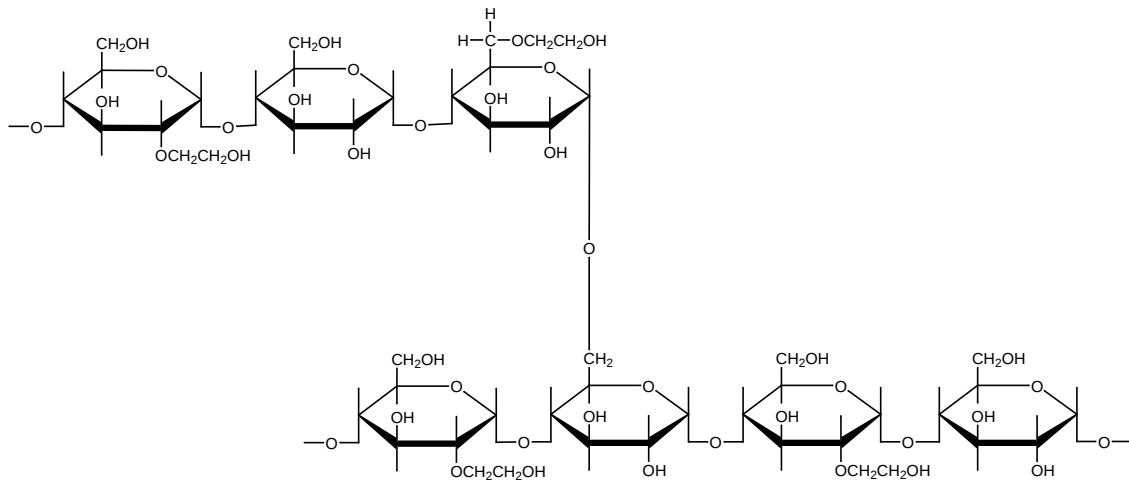


Abbildung 1: Amylopektin-Molekül aus α -1,4-glykosidisch verbundenen Glukosemolekülen und α -1,6-Seitenketten mit Hydroxyethyl-Substitution an C2 und C6 (nach [31])

²Der Verzweigungsgrad, d.h. die Länge der Kette von α -1,4-verbundenen Glukoseringen von einem Seitenarm zum nächsten, beträgt beim Glykogen 14 und beim Amylopektin 16 Glukosemoleküle [31].

tinmolekül würde durch die α -Amylase im Blut rasch gespalten werden und hätte nur eine intravasale Verweildauer von ca. 10 Minuten [101]. Durch die am C2-, am C3- oder am C6-Atom mögliche Hydroxyethylierung wird eine Abba verzögerung erreicht und die Wasserbindungskapazität erhöht. HES kann in verschiedenen Variationen von Hydroxyethylierung und Molekulargewicht (s.u.) produziert werden, was die Vielfalt der erhältlichen Produkte erklärt. Abbildung 1 zeigt das fertige Endprodukt.

Kenngößen

Bei HES-Lösungen und den anderen heute zur Verfügung stehenden künstlichen Kolloiden handelt es sich um eine Mischung von Molekülen mit unterschiedlichen Kettenlängen und Molmassen. Es liegen also polydisperse Gemische vor, während Humanalbumin mit einer einheitlichen Molekülgröße von ca. 66 kDa monodispers ist [31]. Polydisperse Gemische lassen sich über die Molekulargewichtsverteilung charakterisieren. Je nachdem, mit welchem Verfahren die Molmasse bestimmt wird, misst man unterschiedliche Mittelwerte. Typische Kenngößen polydisperser Gemische sind daher [3]:

MN Das Zahlenmittel der molaren Masse MN ist ein mittels Membranosmometrie bestimmter Molekulargewichtsmittelwert eines polydispersen Gemisches. Die Zahl der Moleküle ist dabei entscheidender als deren Größe.

$$MN = \frac{1}{N} \sum_i N_i M_i$$

In dieser Definition ist N_i die Zahl der Moleküle in der Probe mit der Masse M_i ; N ist die Gesamtzahl der Moleküle, aus denen die Probe besteht.

MW Die massengewichtete mittlere Molmasse MW ist ein mittels Streulichtmessungen bestimmter Molekulargewichtsmittelwert eines polydispersen Gemisches. Es wird von größeren Molekülen stärker beeinflusst als von kleinen.

$$MW = \frac{1}{m} \sum_i m_i M_i$$

In diesem Ausdruck ist m_i die Gesamtmasse aller Moleküle mit der Molmasse M_i und m die Gesamtmasse der Probe.

Die Substitution eines Polysaccharidmoleküls mit Hydroxyethylgruppen ist ein spezifisches Merkmal von HES-Lösungen. Da verschiedene Substitutionsmuster möglich sind, liegt bei HES nicht nur im Hinblick auf das Molekulargewicht, sondern auch im Hinblick auf die Hydroxyethylierung Polydispersität vor. Weitere relevante Kenngrößen sind daher:

MS Die molare Substitution MS ist der Quotient aus der Gesamtzahl der Hydroxyethylgruppen und der Gesamtzahl der Glukoseeinheiten. Die Hydroxyethylierung kann am C2-, am C3- oder am C6-Atom erfolgen (Abbildung 1). MS kann daher Werte zwischen 0 und 3 annehmen, wobei die erhältlichen HES-Präparationen Werte zwischen 0.4 und 0.75 aufweisen.

DS Der Substitutionsgrad DS ist der Quotient aus der Gesamtzahl der hydroxyethylierten Glukoseeinheiten und der Gesamtzahl der Glukoseeinheiten. Der maximal mögliche Wert ist 1.

C2/C6 Das C2/C6-Substitutionsverhältnis ist der Quotient aus der Anzahl der am C2-Atom und der Anzahl der am C6-Atom der Glukoseeinheiten angekoppelten Hydroxyethylgruppen.

Unter Verwendung dieser Kenngrößen lässt sich die Vielzahl der auf dem Markt erhältlichen HES-Produkte kategorisieren (Tabelle 2).

Pharmakokinetik und -dynamik

Da HES ein polydisperses Gemisch darstellt, gestalten sich Verteilungs-, Abbau- und Eliminationsvorgänge äußerst komplex [101]. Kleine Moleküle (< 60 kDa) werden glomerulär filtriert und daher zügig renal eliminiert [76]. Größere Moleküle hingegen werden durch die α -Amylase in kleinere Moleküle hydrolysiert. Dadurch wird die Molekulargewichtsverteilung schmäler und das resultierende in-vivo MW ist geringer als das der infundierten Lösung [103]. Sowohl zu kleine, primär nierengängige, als auch zu große Moleküle werden als ungünstig erachtet, da diese keinen Volumeneffekt bzw. unerwünschte Auswirkungen auf die Hämostase und die Rheologie haben [101]. Durch die stattfindende Hydrolyse erhöht sich die Anzahl der zirkulierenden Moleküle und damit die osmotische Wirksamkeit, die der Anzahl der zirkulierenden Moleküle proportional ist [101]. Die Abbaubarkeit hängt dabei von Ausmaß und Positionierung der

Hydroxyethylgruppen ab. Je höher MS, DS und C2/C6-Verhältnis sind, um schwerer können die HES-Moleküle durch die α -Amylase abgebaut werden [103, 104]. Neben dem Abbau über die α -Amylase erfolgt auch eine Abspaltung von Glukose als auch eine Speicherung in den Zellen des retikuloendothelialen Systems.

Die Daten, die über die Volumenwirksamkeit und die intravasale Verweildauer von HES-Lösungen vorliegen, sind zum Teil nur schwer vergleichbar [101]. Einige der Studien wurden an gesunden Freiwilligen durchgeführt, andere hingegen an teilweise schwerkranken Intensivpatienten. Weiterhin werden die Werte durch Infusionsvolumina und -geschwindigkeit, das zugrundegelegte pharmakokinetische Modell und die zur Bestimmung der Volumenexpansion verwendete Methode beeinflusst [1]. Unter Beachtung dieser Vorbehalte werden in der Literatur folgende Werte für Ausmaß und Dauer der Volumenwirksamkeit angegeben (Tabelle 2):

Tabelle 2: Physikochemische und pharmakodynamische Eigenschaften gebräuchlicher HES-Lösungen (modifiziert nach [10])

	HES 70/0.5	HES 130/0.4	HES 200/0.5	HES 200/0.5	HES 200/0.62	HES 450/0.7
Konzentration	6%	6%	6%	10%	6%	6%
Volumeneffekt	80 %	100 %	100 %	130-150 %	100 %	100 %
Volumen- wirkdauer (h)	kurz 1–2	mittellang 3–4	mittellang 3–4	mittellang 3–4	lang 5–6	lang 5–6
MW (kDa)	70	130	200	200	200	450
MS	0.5	0.4	0.5	0.5	0.62	0.7
C2/C6-Verhältnis	4:1	9:1	6:1	6:1	9:1	4.6:1

MW=massengewichtete mittlere Molmasse, MS=molare Substitution

Nebenwirkungen

Wie bei allen künstlichen Kolloiden können auch bei der Verwendung von HES Unverträglichkeitsreaktionen auftreten. Eine große prospektive französische Studie untersuchte 19593 Patienten, die Kolloide erhielten. Allergische Reaktionen auf HES traten in 0.058% der Fälle auf (zum Vergleich: Gelatine: 0.345%, Dextran: 0.273 %, Albumin:

0.099%) [60]. Ein Fünftel dieser Reaktionen wurde als schwer klassifiziert (Grad III oder IV). Da Antikörper gegen HES äußerst selten vorkommen [32], bleibt der genaue Mechanismus der Unverträglichkeitsreaktionen allerdings unklar.

Nach wiederholter und langandauernder HES-Anwendung kann es zur Ausbildung eines therapieresistenten Juckreizes kommen. Das Auftreten von Pruritus steht in Zusammenhang mit der HES-Dosis. Er kann daher hauptsächlich bei neurologischen und otologischen Indikationen (Hämodilutionstherapie) beobachtet werden, da hier die Gesamtmenge der verabreichten HES sehr groß ist [71]. Es liegen allerdings auch Berichte über das Auftreten von Juckreiz bei der Verwendung von HES als perioperatives Volumenersatzmittel vor [11]. Die Ätiologie ist unklar. Möglicherweise spielen zeitweilige Ablagerung von HES in den Schwannzellen der Hautnerven und die damit verbundene nervale Irritation eine Rolle [71, 96].

Sowohl bei der Anwendung kristalloider als auch kolloidaler Volumenersatzmittel kann nach der Gabe großer Volumina eine sog. Verdünnungskoagulopathie beobachtet werden [31]. Darüber hinaus verursachen alle Infusionslösungen unspezifische wie auch spezifische Veränderungen innerhalb der Hämostase [26]. Nach der Gabe von HES kann ein dem Typ I des von-Willebrand-Syndroms ähnliches Bild auftreten, d.h. es kommt neben erniedrigter Faktor VIII-Aktivität zu einer quantitativen Verminderung des vWF sowie des Faktor VIII assoziierten Ristocetin Cofaktors [28, 51].

Ein große Anzahl an Publikationen beschäftigt sich mit der Beeinflussung der Gerinnung durch HES [112]. Eine ausführliche Übersicht findet sich bei Treib und Mitarbeitern [102]. Klinisch relevante Beeinträchtigungen bzw. Berichte über Blutungskomplikationen finden sich in erster Linie bei der Anwendung von hochmolekularen und hochsubstituierten HES-Produkten (HES 480/0.7 bzw. HES 200/0.62), die schwer abbaubar sind und daher in der Blutbahn kumulieren können [25, 51, 62]. Die in Europa präferierten mittelmolekularen und mittelsubstituierten HES-Produkte (z.B. HES 200/0.5) haben geringere Auswirkungen auf die Blutgerinnung und gelten daher als klinisch sicher [1, 7, 26, 31, 98, 99, 102, 103]. Laborchemische Analysen zeigen zwar Veränderungen [28, 44, 47], Literaturberichte über schwerwiegende Blutungskomplikationen fehlen jedoch. Da die Veränderungen aber grundsätzlich dosisabhängig sind, wurden Empfehlungen für eine Maximaldosis ausgesprochen [31, 51].

Alle künstlichen Kolloide können die Nierenfunktion negativ beeinflussen. HES wird fast ausschließlich renal eliminiert, während Umverteilung in andere Gewebe und Biotransformation vernachlässigbar sind [1]. Die Anwendung von modernen mittel-

molekularen und mittelsubstituierten HES-Lösungen kann, auch bei eingeschränkter Nierenfunktion, als sicher gelten, sofern ein ausreichender Primärharnfluss vorliegt [10, 29, 52, 56]. Seit einigen Jahren wird der Einsatz von HES bei hirntoten Organspendern kontrovers diskutiert. Cittanova und Mitarbeiter berichteten über eine beeinträchtigte Nierenfunktion bei der Anwendung von HES 200/0.62 als Volumenersatzmittel [22], während andere Untersucher bei der Verwendung von HES 200/0.5 bei Organspendern keine negativen Effekte beobachten konnten [24, 30]. Der Einsatz von HES 200/0.62 bei Organtransplantationen sollte daher nur restriktiv erfolgen [80].

Voluven®

Bei Voluven® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) handelt sich um ein neues HES-Produkt (6% HES 130/0.4), das 1999 die Zulassung für Deutschland und 2000 für viele andere europäische Länder erhalten hat. Bei seiner Entwicklung wurde vom bisherigen „Goldstandard“ HES 200/0.5 ausgehend versucht, ein maßgeschneidertes Stärkepräparat herzustellen. Bei Voluven® handelt es sich um eine mittelmolekulare und niedrigsubstituierte HES-Lösung mit hohem C2/C6-Substitutionsverhältnis [52]. Die optimierten physikochemischen Eigenschaften

- Massengewichtete mittlere Molmasse $MW = 130.000$ Dalton.
- Molare Substitution $MS = 0.4$.
- C2/C6-Substitutionsverhältnis = 9:1.

sollen einen adäquaten therapeutischen Effekt bei gleichzeitig verbessertem Eliminationsverhalten und Nebenwirkungsprofil bewirken [111]. Das Verteilungsmuster der Molekulargewichte (Abbildung 2) wurde so gewählt, dass einerseits möglichst wenige primär nierengängige und somit volumenunwirksame Moleküle und andererseits wenige hochmolekulare Bestandteile, die im Plasma kumulieren und daher ungünstige Einflüsse auf Rheologie und Hämostase aufweisen, vorkommen [58, 110]. Weiterhin soll der Abbau zu nierengängigen Molekülen gleichmäßig erfolgen, so dass sich im Plasma rasch ein mittleres Molekulargewicht zwischen 60.000 und 70.000 Dalton einstellt. Die initiale Volumenwirkung beträgt ca. 100% (bezogen auf die infundierte Menge), der Volumenplateauereffekt wird für 4-6 Stunden aufrecht erhalten [110]. Im Juni 2002 wurde Voluven® von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als derzeit einzige

Hydroxyethylstärke für eine maximale Tagesdosis von 50 ml $kgKG^{-1}$ zugelassen. In der Schweiz erfolgte die Zulassung ohne Dosisbegrenzung [31].

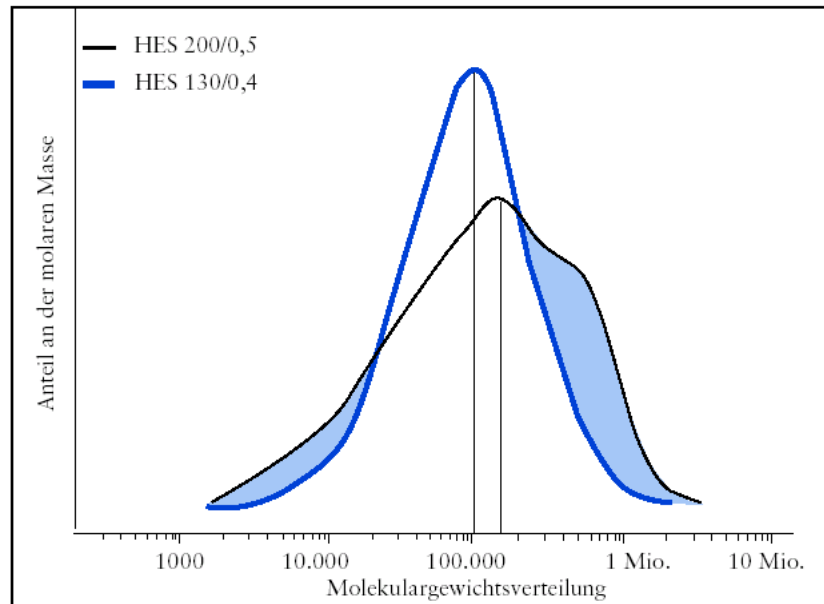


Abbildung 2: Molekulargewichtsverteilung von Voluven®

Hextend®

Eine völlig anderes Konzept wurde bei der Entwicklung von Hextend® (BioTime, Inc., Berkeley, CA, USA) gewählt. Es stellt eine Weiterentwicklung der in den USA weit verbreiteten hochmolekularen und hochsubstituierten Stärkepräparate der ersten Generation dar. Hetastarch wird in einer Mischung aus verschiedenen Elektrolyten, Laktat und Glukose gelöst (Tabelle 1), um so eine gepufferte „physiologisch-balancierte“ HES-Lösung zu erhalten, während herkömmliche HES-Präparate in isotoner Kochsalzlösung gelöst sind. Hextend® wurde im März 1999 in den USA zugelassen und weist folgende Kennzahlen auf [113]:

- Massengewichtete mittlere Molmasse $MW = 670.000$ Dalton.
- Molare Substitution $MS = 0.75$.
- C2/C6-Substitutionsverhältnis = 4.6:1.

Hextend® soll bei gleicher Sicherheit und Effektivität weniger unerwünschte Wirkungen als das konventionelle Hetastarch besitzen [113]. Trotzdem erfolgte die Zulassung mit einer empfohlenen maximalen Tagesdosis von 20 ml $kgKG^{-1}$.

2.3 Messungen mit dem roTEG Coagulation Analyzer

Der in der vorliegenden Studie eingesetzte roTEG Coagulation Analyzer (Pentapharm GmbH, München) (Abbildung 3) stellt eine neuartige Weiterentwicklung der konventionellen Thrombelastographie dar [17]. Verglichen mit konventionellen TEG-Analysesystemen wie z.B. dem Hellige Trombelastograph D kommt im roTEG System ein andersartiges Kraftübertragungssystem in Verbindung mit aktivierten Blutproben zur Anwendung. Die herkömmliche Messtechnik ist in der Literatur ausführlich beschrieben [20, 65].



Abbildung 3: roTEG Coagulation Analyzer (aus [18])

Die Festigkeit des Gerinnsels wird im roTEG Coagulation Analyzer mit folgendem Abtastverfahren (Abbildung 4) ermittelt [2, 16]: Die Blutprobe wird in eine zylindrische Einmalküvette mit 8 mm Durchmesser eingebracht. In diese Küvette taucht ein

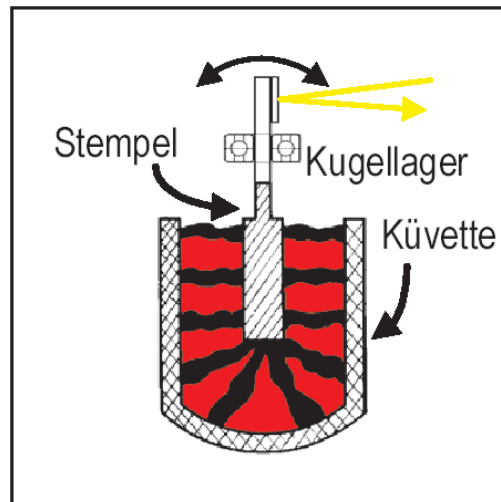


Abbildung 4: Prinzip der roTEG-Analyse (modifiziert nach [16])

zylindrischer Einmalstempel mit 6 mm Durchmesser ein, welcher am unteren Ende einer Achse befestigt ist. Diese Achse wird an ihrer Mitte durch ein Kugellager mechanisch stabil geführt, wodurch die Freiheitsgrade der Achse auf Rotation begrenzt werden. Durch ein Federsystem wird die Achse abwechselnd um jeweils $4,75^\circ$ nach rechts und links gedreht.

Solange das Blut ungeronnen ist, kann die Drehung der Achse ungehindert erfolgen. Sobald sich ein Gerinnsel bildet, haftet es an den Oberflächen von Küvette und Stempel und wirkt einer Auslenkung des Stempels entgegen. Mit zunehmender Festigkeit des Gerinnsels nimmt daher die Drehung der Achse ab. Diese Drehung wird mithilfe einer Lichtquelle und eines Spiegels optisch abgetastet. Durch ein internes 32-bit Computersystem wird die Drehung in Echtzeit auf die TEG-Amplitude umgerechnet. Eine durch das Gerinnsel ungehinderte Drehung von $4,75^\circ$ entspricht 0 mm Amplitude und 100 mm stellen ein vollständiges Festhalten des Stempels durch das Gerinnsel dar. Die Aufzeichnung der TEG-Amplitude gegen die Zeit ergibt das Thrombelastogramm (Abbildung 5). Durch die kontinuierliche Aufzeichnung der Gerinnung werden bei jeder Messung mit dem roTEG Coagulation Analyzer folgende Messwerte erfasst [2]:

CT Gerinnungszeit (coagulation time) = r (Reaktionszeit): Zeit von Beginn der Messung bis zur Detektion eines Gerinnungsereignisses. CT spiegelt die Funktion der Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Gerinnungssystems wieder.

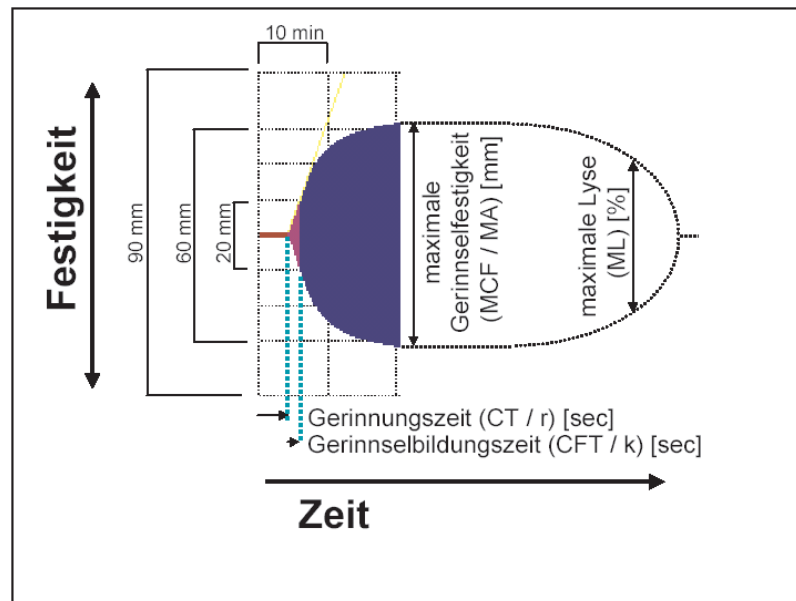


Abbildung 5: Skalierung und Parameter der roTEG-Analyse (nach [109])

CFT Gerinnungsbildungszeit (clot formation time) = k (Koagulationszeit): Zeit vom Gerinnungsbeginn bis zum Erreichen einer Amplitude von 20 mm. CFT erfasst die Dynamik der Gerinnungsbildung und gibt daher über die Geschwindigkeit der Fibrinbildung und dessen Polymerisation Auskunft. Einfluss nehmen neben den Gerinnungsfaktoren der Fibrinogenspiegel sowie die Zahl und die Funktion der Thrombozyten.

MCF Maximale Gerinnungsfestigkeit (maximum clot firmness) = MA (Maximale Amplitude): MCF gibt über die mechanischen Eigenschaften des Gerinnsels Auskunft. Daher beeinflussen die Fibrinogenkonzentration, Thrombozytenzahl und -funktion und die Faktoren VIII und XIII diesen Parameter.

Bei fibrinolytischen Vorgängen finden sich durch die schwächere Gerinnungsbildung eine geringere Maximalamplitude sowie ein Rückgang der Amplitude nach dem Erreichen von MCF.

Das in der vorliegenden Studie eingesetzte Gesamtsystem besteht aus dem eigentlichen Messgerät, einem Notebook Computer und einer elektronischen Automatikpipette (Abbildung 3) [36]. Das roTEG besitzt vier Messkanäle für parallele Bestimmungen. Mit jeder Blutprobe konnten daher vier verschiedene Modifikationen der Thrombelas-

tographie durchgeführt werden. Grundsätzlich wurde das roTEG-Gerät rechtzeitig vor Beginn der Messungen eingeschaltet und auf 37° C vorgewärmt, so dass alle Messungen unter Körpertemperaturbedingungen abliefen. Zur Gerinnungsaktivierung wurden spezifische Aktivatoren verwendet („aktivierte Thrombelastographie“). Hierdurch wird der Messvorgang beschleunigt und die Reproduzierbarkeit erhöht [19]. In einer Einküvette wurden bei jeder Messung zu 300 µl Citratblut 20 µl 0.2 M gepufferte Calciumchloridlösung (pH=7,4) (StartTEG; Nobis, Endingen) und anschließend die jeweiligen Aktivatoren zugesetzt [109].

InTEG Intrinsisch aktiviertes TEG: Zugabe von 20 µl Thromboplastin-Phospholipid aus Kaninchenhirnextrakt (InTEG-LS Aktivator; Nobis, Endingen). Das Reagenz enthält einen Kontaktaktivator und führt zur Aktivierung von Faktor XII. Die Gerinnungskaskade läuft über somit über das intrinsische System (Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, Thrombozyten) ab.

ExTEG Extrinsisch aktiviertes TEG: Zugabe von 20 µl Thromboplastin aus Kaninchenhirnextrakt (ExTEG-S Aktivator; Nobis, Endingen). Das Thromboplastinreagenz enthält Tissue Factor und aktiviert über Faktor VII das extrinsische Gerinnungssystem (Faktoren VII, X, V, II, I, Thrombozyten).

ApTEG Aprotinin TEG: ExTEG-Analyse mit zusätzlicher Zugabe von 20 KIE Aprotinin (Trasylol®; Bayer Vital GmbH, Leverkusen), um eine evtl. fibrinolytische Aktivität in vitro zu inhibieren. Durch Bildung reversibler stöchiometrischer Enzym-Inhibitor-Komplexe wirkt Aprotinin als Hemmstoff von menschlichem Trypsin, Plasmin sowie von Plasma- und Gewebe-Kallikrein (Proteaseinhibitor). Im Vergleich mit der ExTEG-Analyse kann eine Hyperfibrinolyse so innerhalb von 5 Minuten nachgewiesen werden [109].

HepTEG Heparinase TEG: InTEG-Analyse mit zusätzlicher Zugabe von 20 µl ProTEG HepTest (Nobis, Endingen). ProTEG HepTest enthält 2 U ml^{-1} Heparinase I aus Flavobakterien, um Heparineffekte auszuschalten [64]. Kommt es bei der gleichzeitigen HepTEG- und InTEG-Analyse zu einer CT-Verkürzung im HepTEG, ist der Einfluss von Heparin in der Probe spezifisch nachgewiesen.

2.4 Statistische Analysen

Die erforderliche Größe der Studiengruppen wurde vor Studienbeginn abgeschätzt. Hierzu wurden die Ergebnisse einer vergleichbaren TEG-Studie von Jamnicki et al. verwendet [48]. Als minimaler klinisch relevanter Unterschied wurde ein Anstieg der Reaktionszeit r um 50% im Vergleich zum Ausgangswert angenommen. Aus der gegebenen Standardabweichung, einem α -Fehler von 0.05 (zweiseitig) und einem Fehler zweiter Art von 0.2 wurde so eine notwendige Gruppengröße von 21 Patienten errechnet.

Die statistischen Analysen wurden mit dem SPSS für Windows Software Paket (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Sofern nicht anders angegeben erfolgt die Darstellung der Zahlenwerte als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Daten auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Daten wurden dann mit Students t-Test oder dem Scheffé-Test nach multivariater Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Falls erforderlich, wurde die Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Daten erfolgte der Gruppenvergleich mit dem Wilcoxon-Test. Bei binomialverteilten Daten kam die χ^2 -Analyse und Fishers exakter Test zur Anwendung.

Da sich die Volumengabe in den Gruppen I und II (nur kristalloide Lösungen) von der in den Gruppen III und IV (kombinierte Gabe von kristalloiden und kolloidalen Lösungen) grundsätzlich unterschied, wurden mit Ausnahme der biometrischen und perioperativen Daten jeweils nur die Gruppen I und II bzw. III und IV miteinander verglichen. Ein p-Wert unter 0.05 wurde als signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Biometrische und perioperative Daten

Nach erteilter Zustimmung wurden insgesamt 84 abdominalchirurgische Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Ihre biometrischen Daten sind in Tabelle 3 dargestellt. Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und ASA-Klassifikation unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen. Ebenso zeigten sich bezüglich Anästhesie- und OP-Dauer, Art der Operation und 7 bzw. 30 Tage-Überleben keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 3: Biometrische und perioperative Daten

	Gruppe I NaCl	Gruppe II RL	Gruppe III Volumen [®]	Gruppe IV Hextend [®]
Alter (Jahre)	63±11	66±8	60±10	62±12
Geschlecht (F/M)	11/10	12/9	10/11	14/7
Größe (cm)	172±10	173±8	173±12	171±9
Gewicht (kg)	75±11	79±12	72±11	74±11
ASA-Gruppe (I/II/III)	1/11/9	0/9/12	0/12/9	0/10/11
OP-Dauer (min)	209±75	224±58	189±70	196±78
Anästhesie-Dauer (min)	313±52	328±64	293±62	299±79
Colon-/Rektum-OP (n)	11	10	8	10
Gastrektomie (n)	3	5	6	4
OP nach Kausch-Whipple (n)	2	1	1	2
Ösophagusresektion (n)	2	4	3	2
Pankreasresektion (n)	3	1	3	3
7 Tage-Überleben (n)	21	21	21	21
30 Tage-Überleben (n)	21	20	21	21

Mittelwert ± Standardabweichung

3.2 Volumeneinfuhr, Urinproduktion und Blutverlust

Bei der infundierten Menge an kristalloiden Lösungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen I und II, da in der Gruppe I während der Studie insgesamt 17990 ± 1790 ml isotone Kochsalzlösung und in der Gruppe II insgesamt 18750 ± 1890 ml Ringer-Laktat-Lösung infundiert wurden (Tabelle 4). Signifikant unterschied sich der Bedarf an Natriumbicarbonat zum Azidoseausgleich, der in der Gruppe I bei 18 Patienten und in der Gruppe II nur bei einem Patienten erforderlich war.

Auch bei der Urinproduktion und dem Blutverlust gab es keine signifikanten Unterschiede. Die ausgeschiedene Urinmenge betrug in der Gruppe I 12940 ± 390 ml und in der Gruppe II 11450 ± 460 ml, der Blutverlust in der Gruppe I 1730 ± 390 ml bzw. in der Gruppe II 1830 ± 380 ml.

Tabelle 4: kumulative Flüssigkeitsbilanz Gruppen I&II

	T1	T2	T3	T4 (total)
Kristalloide (ml)				
Gruppe I NaCl	8230 ± 580	9550 ± 880	13790 ± 1650	17990 ± 1790
Gruppe II RL	7950 ± 950	9070 ± 920	14150 ± 1150	18750 ± 1890
Natriumbicarbonat				
Gruppe I NaCl (ml)	$135 \pm 50^*$	$165 \pm 40^*$	$195 \pm 50^*$	$215 \pm 50^*$
(n)	15 [*]	16 [*]	17 [*]	18 [*]
Gruppe II RL (ml)		100	100	100
(n)		1	1	1
Urinmenge (ml)				
Gruppe I NaCl	2250 ± 240	3920 ± 350	6950 ± 430	12940 ± 390
Gruppe II RL	1950 ± 340	4400 ± 410	7700 ± 370	11450 ± 460
Blutverlust (ml)				
Gruppe I NaCl	960 ± 290	990 ± 310	1360 ± 390	1730 ± 390
Gruppe II RL	860 ± 320	940 ± 330	1550 ± 350	1830 ± 380

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; * $p < 0.05$ signifikanter Gruppenunterschied

3 Ergebnisse

In den Gruppen III und IV gab es keinen Unterschied beim Verbrauch an kristalloiden Lösungen. Es wurden 8230 ± 550 ml Ringer-Laktat-Lösung in der Gruppe III bzw. 8150 ± 690 ml Ringer-Laktat-Lösung in der Gruppe IV infundiert (Tabelle 5). In der Gruppe III wurde allerdings ein signifikant größeres Volumen an kolloidalen Lösungen benötigt, da hier 2590 ± 260 ml Voluven® und in der Gruppe IV 1970 ± 310 ml Hextend® infundiert wurden. Ein Azidoseausgleich mit Natriumbicarbonat war in beiden Gruppen nicht erforderlich.

Die Urinmenge unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, da in der Gruppe III 5500 ± 370 ml und in der Gruppe IV 5680 ± 480 ml ausgeschieden wurden. Die Patienten der Gruppe IV zeigten jedoch zu allen postoperativen Messzeitpunkten einen signifikant höheren Blutverlust. Der gesamte Blutverlust betrug 1890 ± 260 ml im Vergleich zu 1370 ± 250 ml in der Gruppe III.

Tabelle 5: kumulative Flüssigkeitsbilanz Gruppen III&IV

	T1	T2	T3	T4 (total)
Ringer-Laktat (ml)				
Gruppe III Voluven®	2480 ± 390	3920 ± 390	5950 ± 480	8230 ± 550
Gruppe IV Hextend®	3050 ± 830	3850 ± 460	6150 ± 510	8150 ± 690
Kolloide (ml)				
Gruppe III Voluven®	1810 ± 320	$2150 \pm 350^*$	$2430 \pm 310^*$	$2590 \pm 260^*$
Gruppe IV Hextend®	1370 ± 190	1490 ± 250	1800 ± 220	1970 ± 310
Urinmenge (ml)				
Gruppe III Voluven®	610 ± 270	1850 ± 280	2990 ± 390	5500 ± 370
Gruppe IV Hextend®	790 ± 240	2050 ± 340	3050 ± 230	5680 ± 480
Blutverlust (ml)				
Gruppe III Voluven®	680 ± 220	910 ± 230	1180 ± 250	1370 ± 250
Gruppe IV Hextend®	$990 \pm 310^*$	$1290 \pm 280^*$	$1680 \pm 270^*$	$1890 \pm 260^*$

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; * $p < 0.05$ signifikanter Gruppenunterschied

3.3 Blutprodukt- und Katecholaminverbrauch

In der Studiengruppe I war bei 8 Patienten die Transfusion von insgesamt 22 Erythrozytenkonzentraten und bei 5 Patienten die Gabe von 21 Einheiten GFP erforderlich. In der Gruppe II wurden bei 9 Patienten insgesamt 24 Erythrozytenkonzentrate und bei 6 Patienten 20 Einheiten GFP benötigt, so dass keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet werden konnten. Der Einsatz von Dopamin bzw. Norepinephrin war in beiden Gruppen bei jeweils 5 Patienten erforderlich (Tabelle 6).

Tabelle 6: Blutprodukt- und Katecholaminverbrauch Gruppen I&II

	Gruppe I NaCl	Gruppe II RL
EK (Einheiten) / Patienten (n)	22 / 8	24 / 9
GFP (Einheiten) / Patienten (n)	21 / 5	20 / 6
Dopamin / Norepinephrin (n)	2 / 3	1 / 4

Bei den Patienten, die HES-Lösungen verabreicht bekamen, zeigten sich signifikante Unterschiede beim Bedarf an Blutprodukten. In der Gruppe III wurden bei 5 Patienten insgesamt 16 Erythrozytenkonzentrate sowie bei 4 Patienten insgesamt 14 Einheiten GFP transfundiert. In der Gruppe IV hingegen wurden bei 8 Patienten insgesamt 29 Erythrozytenkonzentrate sowie bei 5 Patienten insgesamt 27 Einheiten GFP transfundiert (Tabelle 7). Im Katecholaminbedarf unterschieden sich die Gruppen III und IV nicht.

Tabelle 7: Blutprodukt- und Katecholaminverbrauch Gruppen III&IV

	Gruppe III Voluven®	Gruppe IV Hextend®
EK (Einheiten) / Patienten (n)	16 / 5	29★ / 8
GFP (Einheiten) / Patienten (n)	14 / 4	27★ / 5
Dopamin / Norepinephrin (n)	1 / 0	2 / 1

★ $p < 0.05$ signifikanter Gruppenunterschied

3.4 Hämodynamik

Bei den erhobenen hämodynamischen Parametern arterieller Mitteldruck, ZVD und Herzfrequenz zeigten sich während der gesamten Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabellen 8 und 9).

Tabelle 8: Hämodynamik Gruppen I&II

	T0	T1	T2	T3	T4
MAD (mmHg)					
Gruppe I NaCl	83±11	88±10	88±11	80±11	91±9
Gruppe II RL	84±12	89±10	87±11	81±12	93±11
ZVD (mmHg)					
Gruppe I NaCl	6±3	7±3	7±2	8±2	7±3
Gruppe II RL	7±3	8±2	8±2	8±3	8±2
HF (min^{-1})					
Gruppe I NaCl	76±8	83±11	89±13	79±12	85±11
Gruppe II RL	75±10	85±12	88±15	80±11	86±13

Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 9: Hämodynamik Gruppen III&IV

	T0	T1	T2	T3	T4
MAD (mmHg)					
Gruppe III Voluven®	82±10	91±11	91±9	82±9	90±10
Gruppe IV Hextend®	81±10	90±14	88±13	79±13	91±12
ZVD (mmHg)					
Gruppe III Voluven®	6±2	9±2	10±2	9±3	9±3
Gruppe IV Hextend®	7±3	9±3	9±3	8±2	10±4
HF (min^{-1})					
Gruppe III Voluven®	77±9	82±10	86±14	81±12	84±10
Gruppe IV Hextend®	78±8	81±9	90±12	78±10	84±11

Mittelwert ± Standardabweichung

3.5 Laborwerte

Die Laborwerte der Gruppen I und II sind in Tabelle 10 dargestellt. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden. Bei den Patienten der Gruppe I fiel der Hämoglobinwert vom Ausgangswert 12.6 ± 1.1

Tabelle 10: Laborwerte Gruppen I&II

	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g dl^{-1})					
Gruppe I NaCl	12.6 ± 1.1	$11.4 \pm 1.1 \dagger$	$11.5 \pm 0.8 \dagger$	$10.2 \pm 0.9 \dagger$	$10.1 \pm 1.0 \dagger$
Gruppe II RL	12.9 ± 1.0	$11.8 \pm 1.0 \dagger$	$11.7 \pm 0.9 \dagger$	$10.8 \pm 0.8 \dagger$	$10.4 \pm 0.8 \dagger$
Thrombozytenzahl (nl^{-1})					
Gruppe I NaCl	341 ± 55	$234 \pm 55 \dagger$	$209 \pm 44 \dagger$	$221 \pm 41 \dagger$	$202 \pm 51 \dagger$
Gruppe II RL	321 ± 59	$216 \pm 47 \dagger$	$201 \pm 57 \dagger$	$206 \pm 38 \dagger$	$190 \pm 44 \dagger$
aPTT (s) (Referenzwert: 25-40 s)					
Gruppe I NaCl	32 ± 4	33 ± 3	35 ± 4	$39 \pm 5 \dagger$	$43 \pm 7 \dagger$
Gruppe II RL	31 ± 3	32 ± 4	34 ± 4	$38 \pm 5 \dagger$	$41 \pm 4 \dagger$
Fibrinogen (mg dl^{-1}) (Referenzwert: 200-500 mg dl^{-1})					
Gruppe I NaCl	516 ± 55	$317 \pm 66 \dagger$	$322 \pm 74 \dagger$	$395 \pm 58 \dagger$	549 ± 66
Gruppe II RL	498 ± 88	$297 \pm 76 \dagger$	$297 \pm 73 \dagger$	$385 \pm 65 \dagger$	530 ± 68
AT III (%) (Referenzwert: 80%-100%)					
Gruppe I NaCl	83 ± 9	$69 \pm 11 \dagger$	$70 \pm 13 \dagger$	76 ± 9	75 ± 9
Gruppe II RL	80 ± 10	$68 \pm 10 \dagger$	$71 \pm 11 \dagger$	79 ± 11	76 ± 10

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; $\dagger p < 0.05$ im Vergleich zum Ausgangswert

g dl^{-1} auf $10.1 \pm 1.0 \text{ g dl}^{-1}$ am zweiten postoperativen Tag ab. In der Gruppe II sank der Hb von $12.9 \pm 1.0 \text{ g dl}^{-1}$ auf $10.4 \pm 0.8 \text{ g dl}^{-1}$. Das Ausmaß der Hämodilution war somit in den Gruppen I und II ähnlich. Ebenso verhielt sich die Abnahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert in beiden Gruppen. Die aPTT verlängerte sich in beiden Gruppen an den Messzeitpunkten T3 und T4 signifikant in Vergleich zum Beginn der Studie. Das Fibrinogen und der AT III-Spiegel fielen in beiden Gruppen postoperativ signifikant ab und normalisierten sich wieder zum Ende

3 Ergebnisse

der Studie.

In Tabelle 11 sind die Laborwerte der Gruppen III und IV dargestellt. In der Gruppe III sank der Hämoglobinwert von $12.7 \pm 1.2 \text{ g dl}^{-1}$ bei Studienbeginn auf $10.7 \pm 0.5 \text{ g dl}^{-1}$ am Ende der Studie und in der Gruppe IV von $13.1 \pm 1.0 \text{ g dl}^{-1}$ (T0) auf $10.2 \pm 0.8 \text{ g dl}^{-1}$ (T4). Das Ausmaß der Hämodilution war somit in den Gruppen III und IV

Tabelle 11: Laborwerte Gruppen III&IV

	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g dl^{-1})					
Gruppe III Voluven®	12.7 ± 1.2	10.4 ± 1.0	10.8 ± 0.5	10.9 ± 0.9	10.7 ± 0.5
Gruppe IV Hextend®	13.1 ± 1.0	9.9 ± 1.0	10.4 ± 1.0	10.4 ± 0.5	10.2 ± 0.8
Thrombozytenzahl (nl^{-1})					
Gruppe III Voluven®	299 ± 50	222 ± 51	198 ± 44	201 ± 51	212 ± 33
Gruppe IV Hextend®	310 ± 42	212 ± 58	213 ± 43	212 ± 34	201 ± 45
aPTT (s) (Referenzwert: 25-40 s)					
Gruppe III Voluven®	31 ± 2	34 ± 3	35 ± 3	39 ± 4	39 ± 3
Gruppe IV Hextend®	32 ± 3	38 ± 3	39 ± 5	41 ± 4	41 ± 3
Fibrinogen (mg dl^{-1}) (Referenzwert: 200-500 mg dl^{-1})					
Gruppe III Voluven®	454 ± 88	255 ± 59	288 ± 55	302 ± 64	466 ± 55
Gruppe IV Hextend®	414 ± 76	244 ± 61	259 ± 54	316 ± 71	472 ± 79
AT III (%) (Referenzwert: 80%-100%)					
Gruppe III Voluven®	81 ± 11	60 ± 12	69 ± 13	73 ± 9	74 ± 11
Gruppe IV Hextend®	85 ± 9	62 ± 11	$56 \pm 10^*$	$58 \pm 10^*$	67 ± 11

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; * $p < 0.05$ signifikanter Gruppenunterschied

† $p < 0.05$ im Vergleich zum Ausgangswert

vergleichbar, da auch die Thrombozytenzahl in diesen beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert ähnlich abfiel. Die aPTT verlängerte sich in beiden Gruppen an den Messzeitpunkten T3 und T4 in Vergleich zum Beginn der Studie. Der Fibrinogenspiegel sank in beiden Gruppen postoperativ ähnlich und normalisierte sich jeweils wieder bis zum Studienende. Das AT III fiel in der Gruppe IV signifikant stärker ab als in der Gruppe III, wobei in beiden Gruppen der Referenzwert unterschritten wurde.

3.6 roTEG-Analysen

Die Ausgangswerte der analysierten roTEG-Parameter (CT, CFT, MCF) unterschieden sich in den Gruppen I und II nicht und befanden sich alle innerhalb der Referenzwerte.

Die Analyse des intrinsisch aktivierten Thrombelastogramms (Abbildung 6) zeigte eine signifikant verkürzte Gerinnungszeit CT postoperativ (T1) und 5 Stunden nach OP-Ende (T2). CT verkürzte sich in Gruppe I signifikant von 146 ± 11 s (T0) auf 129 ± 12 s (T1) bzw. 131 ± 11 s (T2), in der Gruppe II signifikant von 151 ± 14 s (T0) auf 130 ± 12 s (T1) bzw. 131 ± 14 s (T2). Signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht festgestellt. CFT und MCF blieben an allen Messzeitpunkten in beiden Gruppen recht konstant.

Das extrinsisch aktivierte Thrombelastogramm (Abbildung 7) zeigte ebenfalls eine leichte CT-Verkürzung zu den Zeitpunkten T1 und T2, ohne dass hier Signifikanzniveau erreicht wurde. Es kam allerdings zu einem signifikanten CFT-Anstieg, in der Gruppe I von 75 ± 9 s (T0) auf 99 ± 13 s (T1) bzw. 102 ± 15 s (T2) und in der Gruppe II von 80 ± 10 s (T0) auf 102 ± 14 s (T1) bzw. 105 ± 14 s (T2). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es nicht. MCF zeigte keine wesentlichen Veränderungen in beiden Gruppen.

In der ApTEG-Analyse (Abbildung 8) zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gerinnselbildungszeit CFT in beiden Gruppen. In der Gruppe I stieg CFT von 80 ± 10 s (T0) auf 108 ± 13 s (T1) bzw. 104 ± 12 s (T2) und in der Gruppe II von 85 ± 9 s (T0) auf 114 ± 12 s (T1) bzw. 116 ± 13 s (T2). Die CT und MCF-Werte zeigten in beiden Gruppen keine großen Veränderungen.

In der HepTEG-Analyse (Abbildung 9) zeigte sich eine signifikante Erhöhung von CFT postoperativ (T1) und 5 Stunden nach OP-Ende (T2). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, da CFT in Gruppe I von 58 ± 6 s (T0) auf 77 ± 10 s (T1) bzw. 73 ± 8 s (T2) und in der Gruppe II von 62 ± 7 s (T0) auf 79 ± 11 s (T1) bzw. 74 ± 10 s (T2) anstieg. CT und MCF zeigten in beiden Gruppen nur geringe Veränderungen vom Ausgangswert.

Grundsätzlich blieben in den Gruppen I und II alle roTEG-Parameter während der gesamten Studie im Referenzbereich und bewegten sich zum Ende der Studie (T4) wieder im Bereich der Ausgangswerte.

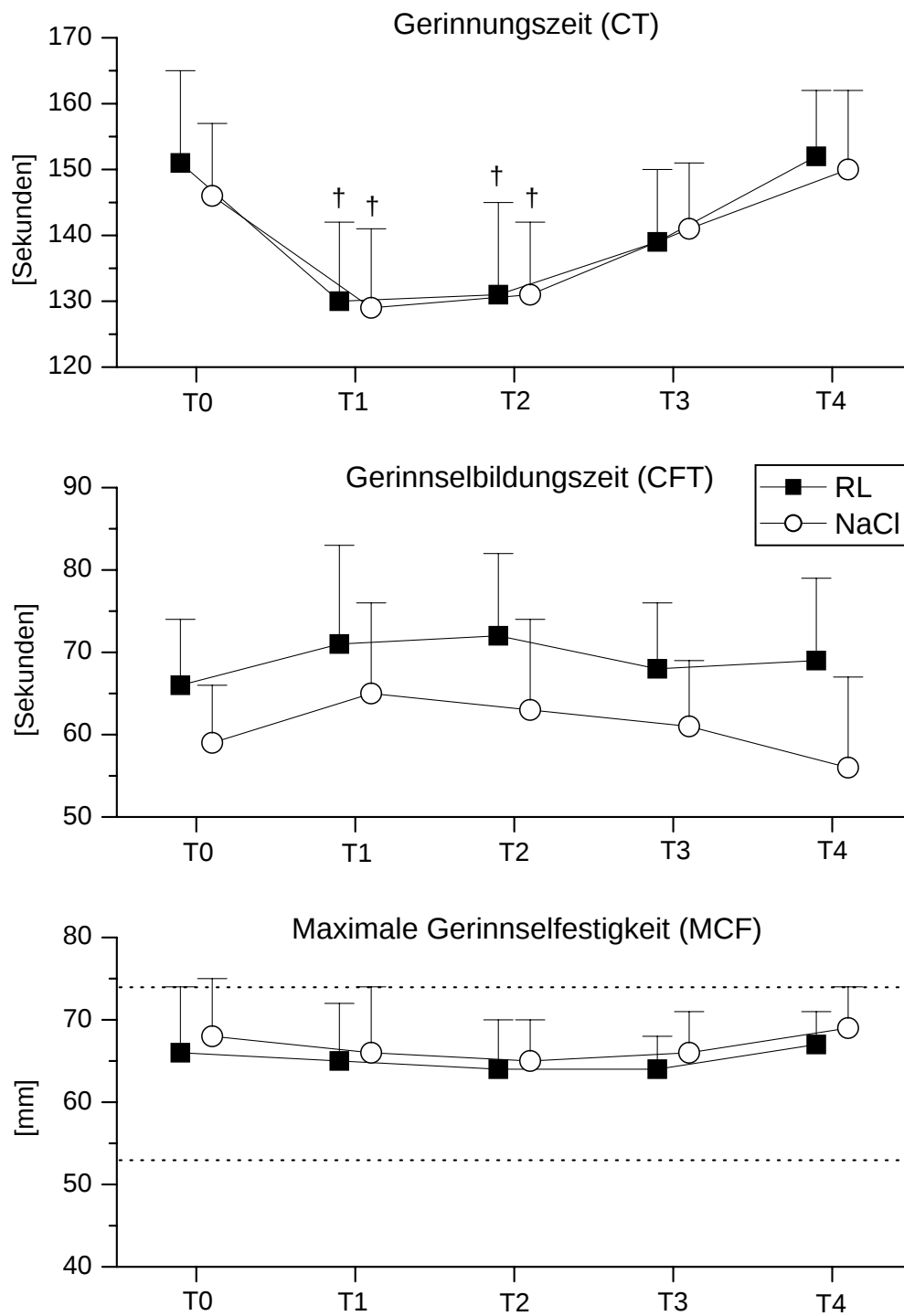


Abbildung 6: InTEG-Analyse Gruppen I&II; †p<0.05 zum Ausgangswert;
Referenzwerte: CT < 160 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

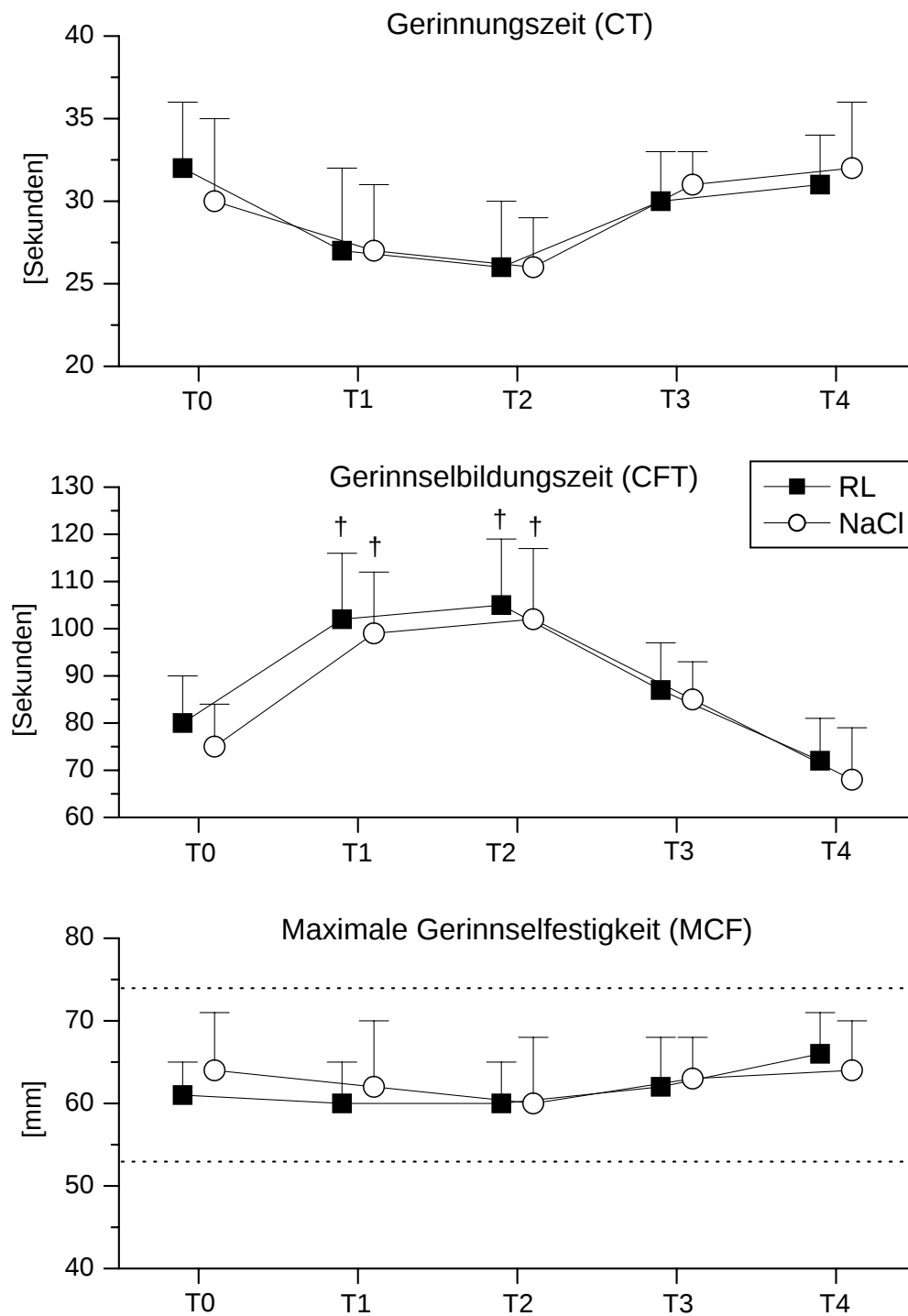


Abbildung 7: ExTEG-Analyse Gruppen I&II; †p<0.05 zum Ausgangswert;
Referenzwerte: CT < 50 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

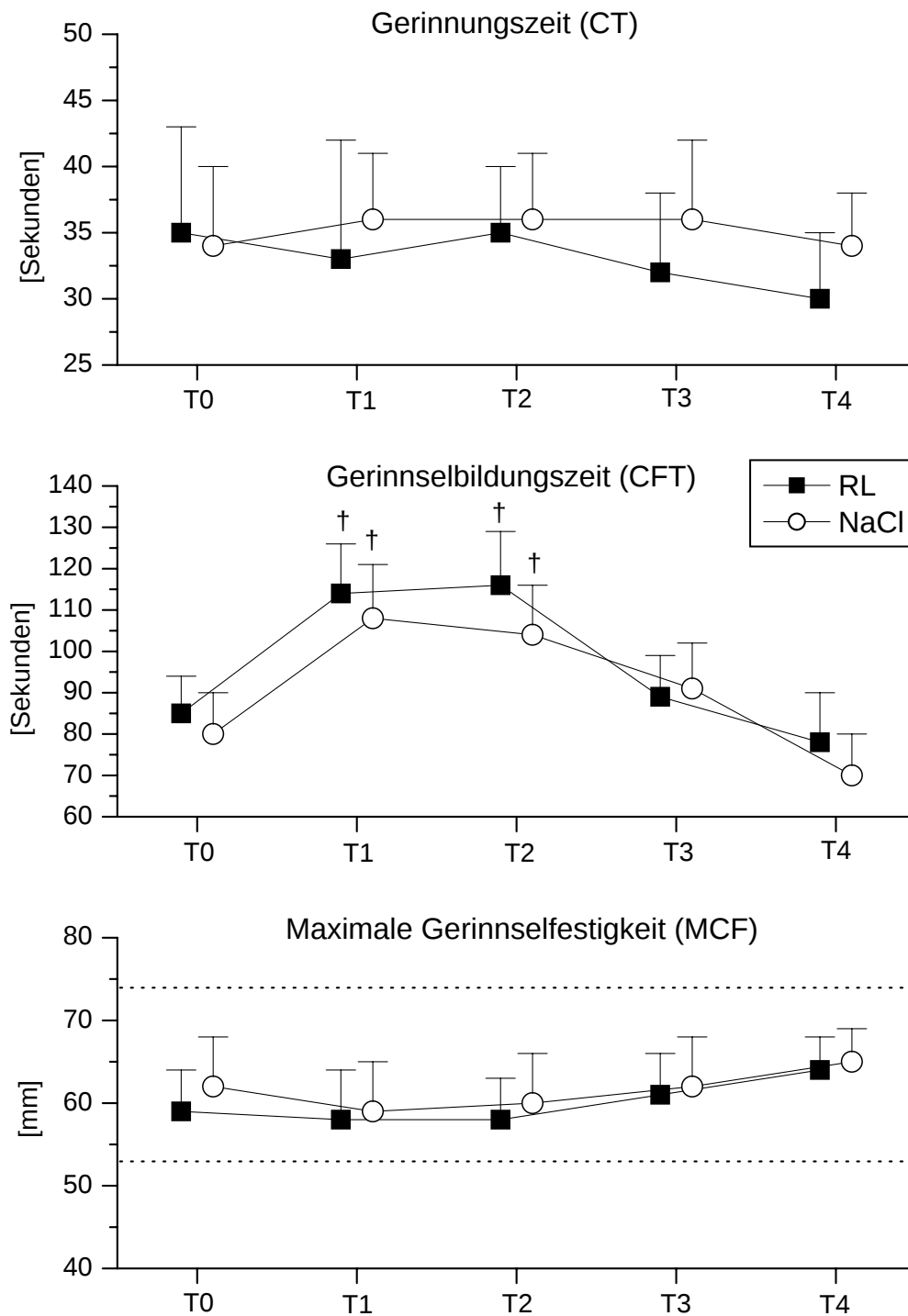


Abbildung 8: ApTEG-Analyse Gruppen I&II; †p<0.05 zum Ausgangswert;
Referenzwerte: CT < 50 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

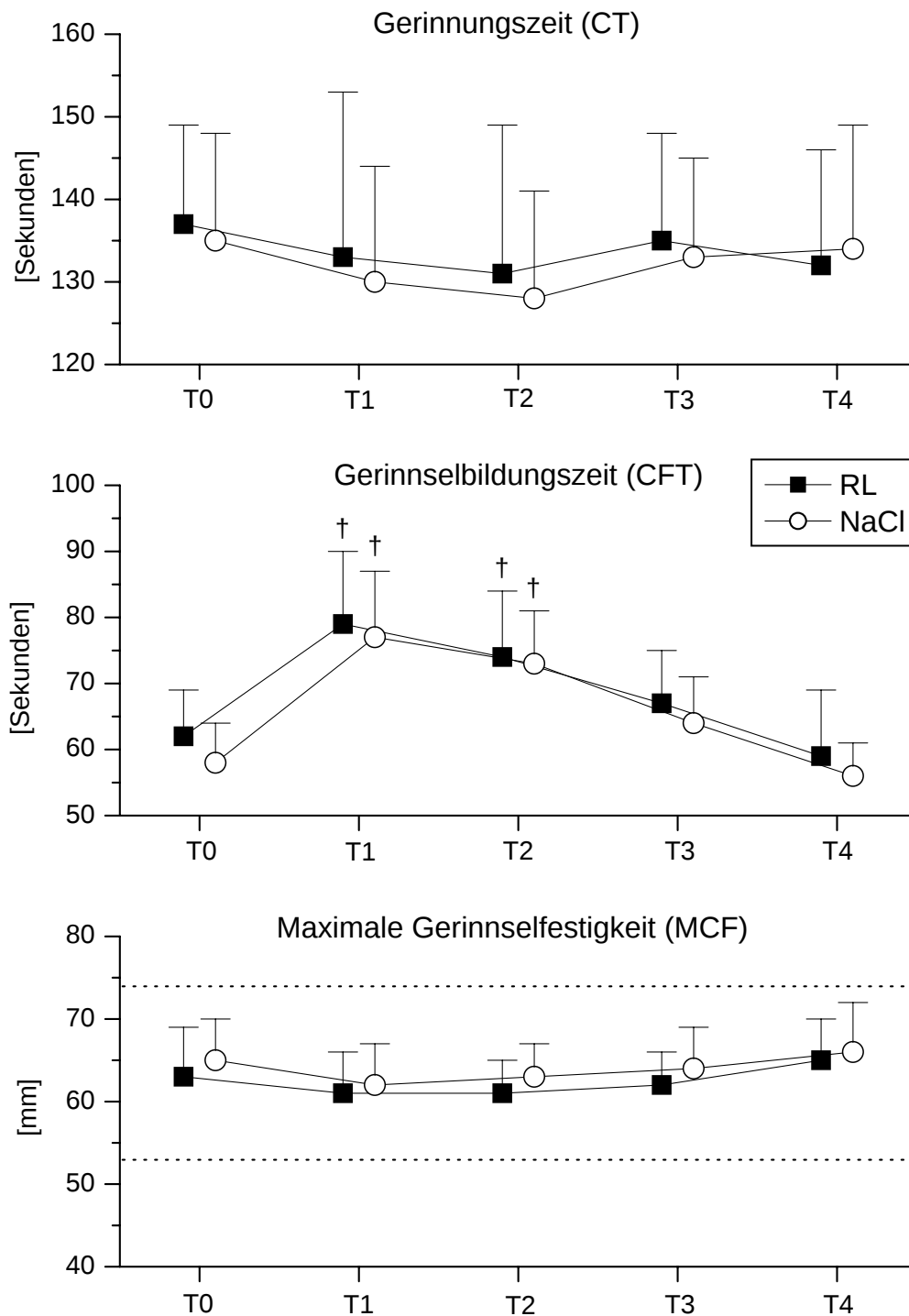


Abbildung 9: HepTEG-Analyse Gruppen I&II; †p<0.05 zum Ausgangswert;
Referenzwerte: CT < 160 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

In den Gruppen III und IV befanden sich die Ausgangswerte der analysierten roTEG-Parameter (CT, CFT, MCF) innerhalb der Referenzwerte und zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede.

In der InTEG-Analyse (Abbildung 10) zeigten sich in der Gruppe III keine großen Veränderungen der untersuchten Parameter. In der Gruppe IV kam es zu einem signifikanten Anstieg der Gerinnungszeit CT und der Gerinnselbildungszeit CFT postoperativ (T1), 5 Stunden nach OP-Ende (T2) und am ersten postoperativen Tag (T3) im Vergleich zum Ausgangswert und im Gruppenvergleich. Auch am zweiten postoperativen Tag (T4) zeigten sich höhere Werte für CT und CFT, ohne dass hier Signifikanzniveau erreicht wurde. Weiterhin kam es zu einem leichten, aber nicht signifikanten MCF-Abfall an den Messzeitpunkten T1, T2 und T3.

In der ExTEG-Analyse (Abbildung 11) kam es in der Gruppe III zu keinen großen Veränderungen bei CT und MCF, während die Gerinnselbildungszeit CFT postoperativ (T1, T2 und T3) im Vergleich zum Ausgangswert signifikant anstieg. Bei den Patienten der Gruppe IV zeigte sich eine signifikante CT-Verlängerung im Vergleich zum Ausgangswert (T1, T2 und T3) und im Gruppenvergleich (T1 und T2). Ebenfalls kam es zu einer signifikanten CFT-Verlängerung im Vergleich zum Ausgangswert und im Gruppenvergleich (T1, T2 und T3). An den Messzeitpunkten T1 und T2 konnte ein signifikanter MCF-Abfall unter den Referenzwert im Vergleich zum Ausgangswert und im Gruppenvergleich beobachtet werden.

In der ApTEG-Analyse (Abbildung 12) zeigten sich in der Gruppe III keine entscheidenden Veränderungen im Bezug auf die Parameter CT und MCF, während es zu einem signifikanten CFT-Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert an den Messzeitpunkten T1 und T2 kam. Bei den Patienten der Gruppe IV kam es zu einem leichten, aber nicht signifikanten CT-Anstieg. CFT stieg zu den Messzeitpunkten T1, T2 und T3 signifikant im Vergleich zum Ausgangswert und im Gruppenvergleich an, während MCF leicht, aber nicht signifikant abfiel (T1, T2 und T3).

Die HepTEG-Analyse (Abbildung 13) zeigte in der Gruppe III keine entscheidenden Veränderungen von CT und MCF, während es zu einem signifikanten CFT-Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert kam (T1 und T2). In der Gruppe IV verlängerte sich die Gerinnungszeit CT signifikant im Vergleich zum Ausgangswert und im Gruppenvergleich (T1 und T2), ebenso kam es zu einer signifikanten CFT-Verlängerung im Vergleich zum Ausgangswert und im Gruppenvergleich (T1, T2 und T3). MCF fiel im Verlauf leicht, aber nicht signifikant ab (T1, T2 und T3).

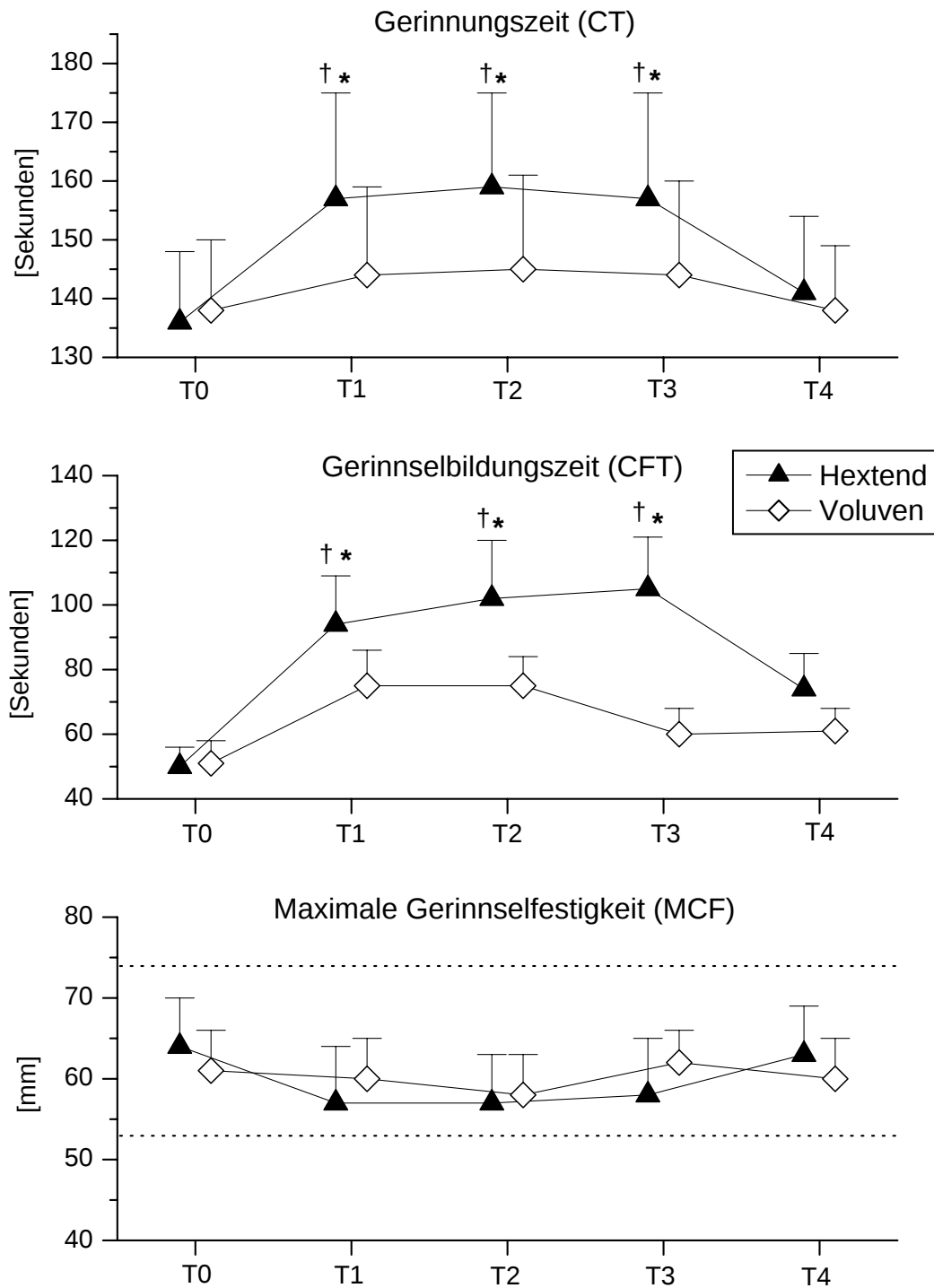


Abbildung 10: InTEG-Analyse Gruppen III&IV; †p<0.05 zum Ausgangswert;
 * p<0.05 im Gruppenvergleich
 Referenzwerte: CT < 160 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

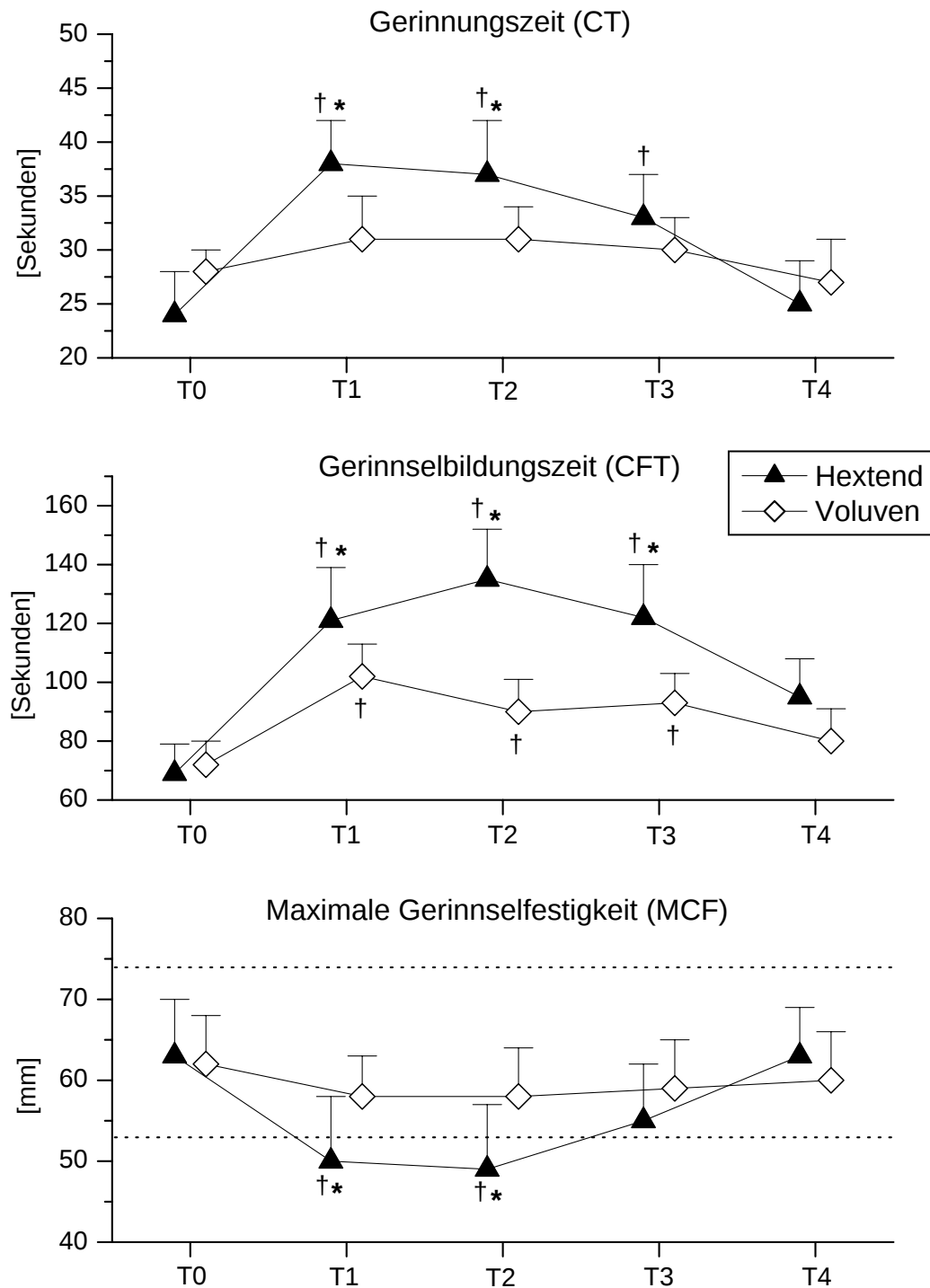


Abbildung 11: ExTEG-Analyse Gruppen III&IV; †p<0.05 zum Ausgangswert;
 * p<0.05 im Gruppenvergleich
 Referenzwerte: CT < 50 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

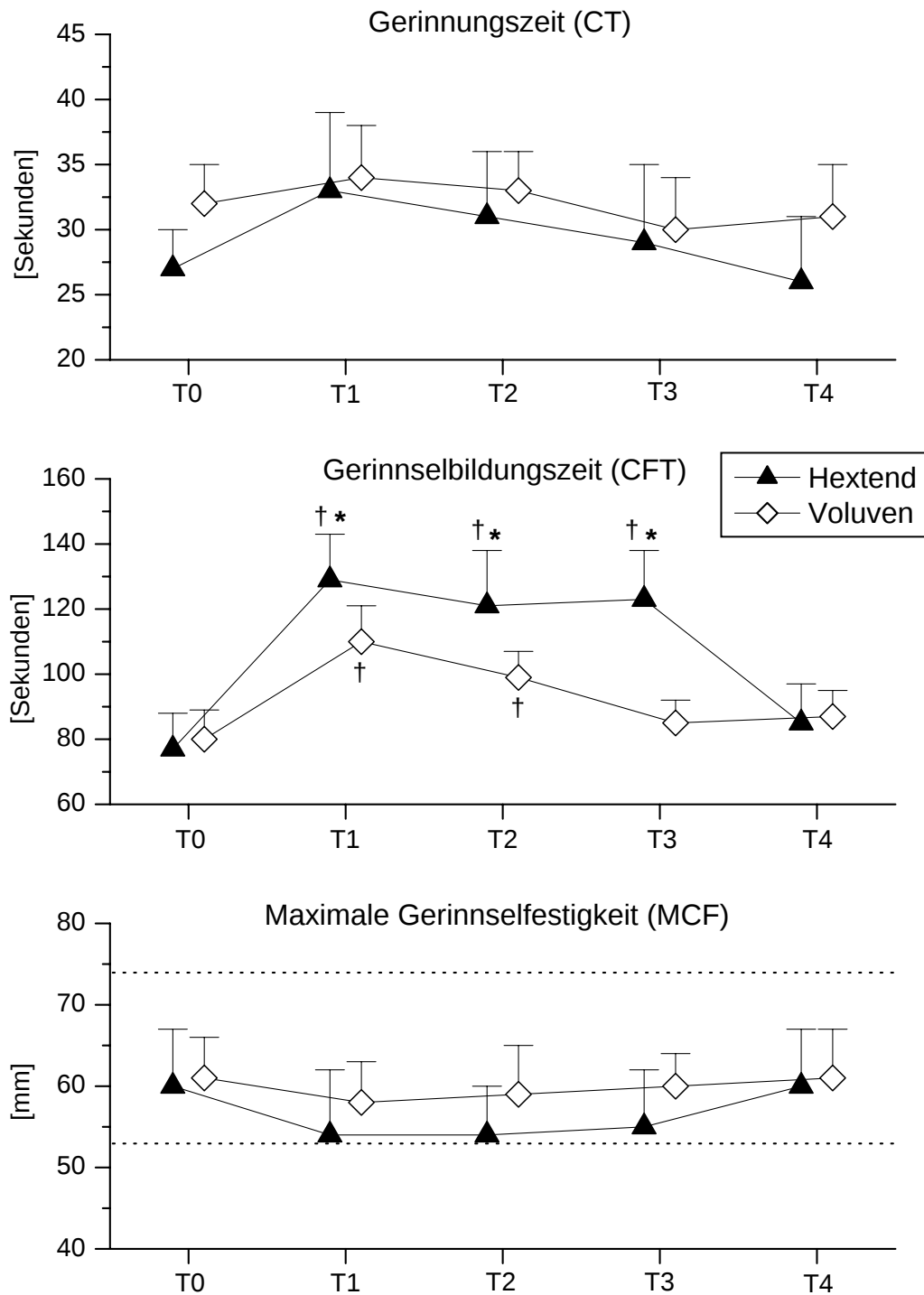


Abbildung 12: ApTeg-Analyse Gruppen III&IV; †p<0.05 zum Ausgangswert;
 * p<0.05 im Gruppenvergleich
 Referenzwerte: CT < 50 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

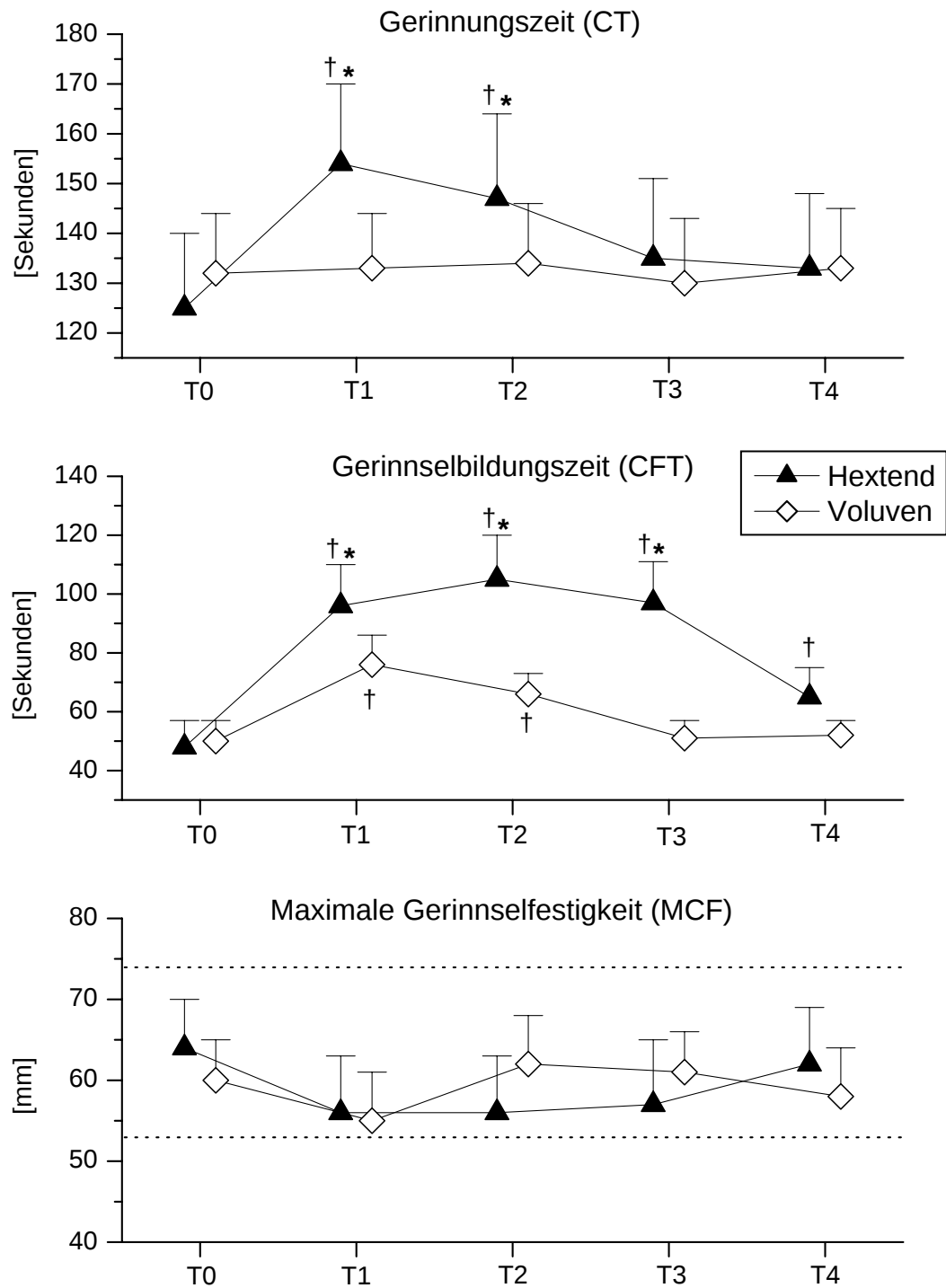


Abbildung 13: HepTEG-Analyse Gruppen III&IV; †p<0.05 zum Ausgangswert;
 * p<0.05 im Gruppenvergleich
 Referenzwerte: CT < 160 s, CFT < 180 s, MCF 53-74 mm

3.7 Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt

Im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt (Tabelle 12) gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen I und II. Es kam in der Gruppe I postoperativ zu einer signifikanten Natriumerhöhung im Gruppenvergleich und zum Ausgangswert an den Messzeitpunkten T1 und T2. Ebenso kam es zur Ausbildung einer hyperchlorämischen

Tabelle 12: Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt Gruppe I&II

	T0	T1	T2	T3	T4
Na^+ (mmol l^{-1}) (Referenzwert: 135-148 mmol l^{-1})					
Gruppe I NaCl	134±3	141±3†*	140±3†*	136±4	135±4
Gruppe II RL	136±2	134±2	134±3	133±3	133±3
Cl^- (mmol l^{-1}) (Referenzwert: 98-106 mmol l^{-1})					
Gruppe I NaCl	104±2	113±4†*	111±3†*	111±3†*	106±5
Gruppe II RL	105±2	104±3	105±3	102±2	102±3
BE (mmol l^{-1})					
Gruppe I NaCl	0.2±0.2	-5.6±2.1†*	-4.2±1.9†*	-2.8±1.1†*	0.3±1.5*
Gruppe II RL	0.5±0.2	-0.5±0.6	-1.0±1.2	2.0±0.5	2.9±1.1
Ca^{2+} (mmol l^{-1}) (Referenzwert: 1.13-1.32 mmol l^{-1})					
Gruppe I NaCl	1.12±0.03	0.97±0.03†*	0.94±0.04†*	1.00±0.04†*	1.09±0.05
Gruppe II RL	1.14±0.03	1.13±0.04	1.14±0.04	1.08±0.05	1.10±0.05

Mittelwert ± Standardabweichung; †p<0.05 im Vergleich zum Ausgangswert

* p<0.05 signifikanter Gruppenunterschied

Azidose, da es einerseits zu einer signifikanten Chloriderhöhung über den Referenzwert im Gruppenvergleich und im Vergleich zum Ausgangswert kam (T1, T2 und T3) und andererseits der Base Excess im Verlauf signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (T1, T2 und T3) und im Gruppenvergleich (T1, T2, T3 und T4) abfiel. Weiterhin fiel in der Gruppe I der Calciumspiegel signifikant im Vergleich zum Ausgangswert und im Gruppenvergleich ab (T1, T2 und T3).

In den Gruppen III und IV kam es während der gesamten Studiendauer zu keinen wesentlichen Veränderungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. Die Einzelwerte sind daher nicht dargestellt.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Fragestellung

Perioperativer Volumenersatz wird häufig mit kristalloiden Infusionslösungen durchgeführt, da diese als kostengünstig und nebenwirkungsarm gelten [21]. Es finden sich in der Literatur allerdings Berichte über mögliche Nebenwirkungen beim Einsatz von kristalloiden Volumenersatzmitteln. Scheingraber und Mitarbeiter konnten in einem gynäkologischen Patientengut zeigen, dass die ausschließliche Infusion von Kochsalzlösung in einer Dosis von $30 \text{ ml kgKG}^{-1} \text{h}^{-1}$ eine hyperchlorämische metabolische Azidose auslöst, die bei der Gabe von Ringer-Laktat in gleicher Dosis nicht auftrat [87]. Weiterhin gibt es Publikationen, die einen prokoagulatorischen Einfluss von Kristalloiden auf die Blutgerinnung nachweisen [83,85]. Es ist allerdings unklar, welche klinische Relevanz diese Beobachtungen haben. Weiterhin ist es bisher nicht bekannt, ob sich die zur Verfügung stehenden kristalloiden Infusionslösungen im Hinblick auf die Blutgerinnung beim Menschen unterscheiden.

Berichte über Koagulopathien dienen immer wieder als Argument gegen die Verwendung von HES-Produkten als perioperatives Volumenersatzmittel [112]. In der Literatur finden sich zahlreiche Veröffentlichungen, die über eine beeinträchtigte Blutgerinnung und einen erhöhten perioperativen Blutverlust beim Einsatz von hochmolekularen bzw. hochsubstituierten Stärkepräparaten berichten [25,51,62]. In der letzten Zeit sind zwei HES-Produkte auf dem Markt erschienen, die mit dem Ziel entwickelt wurden, geringere Beeinträchtigungen der Blutgerinnung auszulösen. Bei der Entwicklung dieser HES-Produkte wurden unterschiedliche Konzepte umgesetzt. Bei Voluven® wurden Molekulargewichtsverteilung und Substitutionsmuster optimiert, um so ein verbessertes Eliminationsverhalten und Nebenwirkungsprofil zu erzielen [58,110,111]. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei Hextend® um eine Modifikation der hochmolekularen und hochsubstituierten HES-Produkte der ersten Generation. Hetastarch wird in einer Mischung aus verschiedenen Elektrolyten, Laktat und Glucose gelöst, um so eine „physiologisch-balancierte“ HES-Lösung zu erhalten [113]. Bei konventionellen HES-Lösungen wird isotone Kochsalzlösung als Trägersubstanz verwendet. In der Literatur findet sich bisher kein Vergleich dieser beiden Volumenersatzmittel.

In der vorliegenden Studie wurden daher die Einflüsse verschiedener Volumenersatzmittel auf die Blutgerinnung in der Abdominalchirurgie untersucht.

4.2 Diskussion der Methodik

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Auswirkungen von verschiedenen Volumenersatzmitteln auf die Blutgerinnung zu analysieren. Die Verwendung von Routine-labormethoden zur Beurteilung der Gerinnung wie TPZ oder PTT erscheint nicht geeignet, diese komplexe Aufgabe zu erfüllen. Gleiches gilt für die Messung von Plasmakonzentrationen der einzelnen Proteine der Gerinnungskaskade oder von anderen Laborparametern. Daher wurde in der vorliegenden Studie eine Modifikation der 1948 von Hartert vorgestellten Thrombelastographie eingesetzt, die auf einer kontinuierlichen Aufzeichnung der Festigkeit des Blutgerinnsels gegen die Zeit beruht, um so die Dynamik und die Qualität des sich bildenden Blutgerinnsels zu erfassen [42]. Herkömmliche Labormethoden zur Beurteilung der Blutgerinnung erfassen weder den Polymerisationsprozess, die Quervernetzung oder die Fibrin-Thrombozyten-Interaktion, sondern nur einen statischen Endpunkt der Gerinnungskaskade, genauer gesagt die Bildung erster Fibrinmonomere [18].

Verschiedene Hersteller bieten Geräte für thrombelastographische Messungen an. In dieser Untersuchung wurde der roTEG Coagulation Analyzer (Pentapharm GmbH, München) eingesetzt, der im Gegensatz zu den konventionellen TEG-Systemen über ein andersartiges Kraftübertragungssystem verfügt. Da die Mechanik der Messvorrichtung über ein Kugellager geführt wird, ist der roTEG Coagulation Analyzer gegenüber Erschütterung, Bewegung oder Vibration unempfindlich und kann daher transportiert und z.B. direkt im Operationssaal eingesetzt werden [18]. Herkömmliche TEG-Systeme sind äußerst stoßempfindlich und müssen horizontal justiert werden [20]. Die im roTEG-System integrierte Automatikpipette erleichtert die Handhabung insbesondere für Bediener ohne Laborerfahrung und vermeidet Fehler beim Pipettieren [35,109]. Die Messwerte korrelieren gut mit dem konventionellen Messverfahren [15], sind präzise und reproduzierbar [36]. Ein weiterer Vorteil beim Einsatz des roTEG Coagulation Analyzer liegt in der Anwärmung der Messzelle auf 37° C, die sowohl in der Messposition als auch in der Pipettierposition (Vorwärmblock) erfolgt und daher temperaturbedingte Messfehler vermeidet.

In der vorliegenden Studie kam die aktivierte Thrombelastographie zur Verwendung, während die konventionelle Thrombelastographie mit nichtaktivierten Blutproben arbeitet. Der Ablauf des Gerinnungsprozesses im Körper kann so exakter imitiert werden. Weiterhin liegen die Messergebnisse schneller vor und lassen sich besser re-

produzieren [19]. Folgende Aspekte werden bei der aktivierten Thrombelastographie im einzelnen erfasst [18]:

- Gerinnungsaktivierung durch die plasmatischen Gerinnungsfaktoren.
- Thrombozytenfunktion.
- Interaktionen zwischen plasmatischen und zellulären Blutbestandteilen.
- Fibrinolyse.
- Dynamik des Gerinnungsprozesses.
- Quervernetzung durch Faktor XIII.
- Polymerisationsstörungen (Kolloide, Fibrinspaltprodukte, etc.).

Zusammenfassend bietet die Verwendung des roTEG Coagulation Analyzer und der aktivierten Thrombelastographie diverse Vorzüge gegenüber der klassischen Thrombelastographie [18, 109]:

- Reduzierte Störanfälligkeit gegenüber äußeren Einflüssen wie Erschütterung, Bewegung oder Vibration.
- Möglichkeit der point-of-care-Diagnostik.
- Standardisierung durch die Automatikpipette und die computergestützte Auswertung.
- Schnelle Verfügbarkeit der Analyseergebnisse aus dem Vollblut.
- Möglichkeit der Differenzierung verschiedener Gerinnungsstörungen, um eine zielgerichtete Behandlung mit Blutprodukten, Antikoagulanzen oder Antifibrinolytika durchführen zu können.

Neben den hier verwendeten besteht noch eine weitere interessante Modifikation der aktivierten Thrombelastographie. Verschiedene Autoren verwenden den monoklonalen Antikörper Abciximab als TEG-Zusatz. Abciximab bindet an den GP IIb/IIIa-Rezeptor auf der Oberfläche der Blutplättchen und hemmt so die Thrombozytenaggregation und die Thrombozyten-Fibrinogen-Interaktion. Durch die Thrombozyteninaktivierung wird es möglich, zwischen dem Beitrag der Plättchen und dem des Fibrinogens zur Gerinnselfestigkeit zu differenzieren [39, 64].

Die durchgeführte HepTEG-Analyse erbrachte in der vorliegenden Studie keine wesentlichen Zusatzinformationen im Vergleich zur InTEG-Analyse und erscheint daher verzichtbar. Eine mögliche Erklärung liegt im untersuchten Patientengut und im Studienprotokoll, da in der Abdominalchirurgie im Gegensatz zur Gefäß- oder Kar-diochirurgie normalerweise keine i.v.-Heparinisierung erfolgt. Auch mit dem roTEG Coagulation Analyzer wäre es möglich gewesen, eine ExTEG-Analyse mit Abciximab als Zusatz durchzuführen (FibTEG) [18], um so weitere Erkenntnisse über die Auswirkungen der untersuchten Volumenersatzmittel auf die plasmatische Blutgerinnung zu erhalten.

Innerhofer et al. verwendeten 6% HES 200/0.5 oder 4% Gelatine in Kombination mit Ringer-Laktat oder Ringer-Laktat alleine zum perioperativen Volumenersatz in einem orthopädischen Patientengut. Der Einfluss auf die Gerinnung wurde u.a. anhand einer ExTEG-Analyse mit Abciximab als Zusatz (FibTEG-Analyse) untersucht. Es konnte so differenziert werden, inwieweit die verwendeten Infusionslösungen zu einer beeinträchtigten Fibrinogenpolymerisation führen [46].

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 NaCl (Gruppe I) versus Ringer-Laktat (Gruppe II)

In der vorliegenden Studie konnten wir bei rein kristalloider Infusionstherapie temporär eine leichte postoperative Hyperkoagulabilität im Sinne einer signifikant verkürzten Gerinnungszeit CT in der InTEG-Analyse nachweisen. In der ExTEG-, ApTEG-, und HepTEG-Analyse kam es zu einer Verlängerung der Gerinnselbildungszeit CFT, welche die Dynamik der Gerinnselbildung erfasst. Eine gesteigerte Maximalamplitude MCF konnten wir nicht beobachten. Im Hinblick auf die Blutgerinnung gab es keine Unterschiede zwischen isotoner Kochsalzlösung und Ringer-Laktat als perioperatives Volumenersatzmittel.

Grundsätzlich ist es schon lange bekannt, dass es als Folge kristalloider Hämodilution zu einer Hyperkoagulabilität kommen kann, wobei der Mechanismus nicht vollständig aufgeklärt ist. Bereits 1951 berichteten Tocantins et al., dass Blut oder Plasma schneller gerinnt, wenn es mit isotoner Kochsalzlösung verdünnt wird [100].

Monkhouse untersuchte 1959 die Beziehung zwischen Antithrombin- und Thrombinspiegeln im Plasma und Serum [69]. Bei einer Verdünnung von Plasma im Verhältnis 1:1 mit isotoner Kochsalzlösung erhöhte sich die Thrombinaktivität der Mischung

auf das Zwei- bis Dreifache, während sich der Antithrombinspiegel entsprechend erniedrigte. Der Autor erklärt die Hyperkoagulabilität durch diese Imbalance zwischen Initiatoren und Hemmstoffen der Gerinnung.

Janvrin et al. konnten ebenfalls eine Hyperkoagulabilität als Folge kristalloider Hämodilution nachweisen [49]. Bei abdominalchirurgischen Patienten wurde die perioperative Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen durchgeführt. In der Vergleichsgruppe erfolgte perioperativ keine Infusionstherapie. Neben einer Hyperkoagulabilität kam es bei den infundierten Patienten postoperativ zu einem gehäuften Auftreten von tiefen Venenthrombosen. Die Autoren stellen daher den routinemäßigen Einsatz einer intravenösen Flüssigkeitstherapie in Frage. Es erfolgte allerdings keine perioperative Thromboseprophylaxe.

In einer in-vitro TEG-Studie konnten Ruttman und Mitarbeiter zeigen, dass es durch Hämodilution per se zu einer gesteigerten Koagulabilität im Vollblut kommt, die sich in verkürzten r- und k-Werten und einer größeren Maximalamplitude ausdrückt [85]. Dieser Effekt war in mit Kochsalzlösung verdünnten Blutproben stärker ausgeprägt als in mit Gelatinelösung verdünnten Proben. In einer an gesunden Freiwilligen durchgeführten in-vivo Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Die Autoren führen eine gesteigerte Thrombinbildung mit konsekutiv erniedrigten Spiegeln von Antithrombin III und Fibrinogen als Erklärung an, da die beobachteten Antithrombin-Spiegel stärker abfielen, als durch Hämodilution per se erklärbar [83].

Zur genaueren Abklärung verdünnten Ruttman und Mitarbeiter in-vitro Blutproben von Freiwilligen zu 20% mit isotoner Kochsalzlösung und fügten anschließend zwei Einheiten Antithrombin III zu, um so den AT III-Spiegel trotz der Verdünnung im Referenzbereich zu halten [84]. In den Kontrollgruppen erfolgte keine Zugabe von Antithrombin III bzw. keine Hämodilution. Durch die Zugabe von AT III konnte die hämodilutionsbedingte Hyperkoagulabilität (Verkürzung der r- und k-Werte) abgeschwächt bzw. aufgehoben werden. Interessanterweise kam es im Gegensatz zu den Vorarbeiten der gleichen Arbeitsgruppe [85] zu keinen Veränderungen der Maximalamplitude.

In einer weiteren in-vitro Untersuchung analysierten Ruttman und James thrombelastographisch, welchen Einfluss die dreitägige orale Einnahme von Acetylsalicylsäure auf die hämodilutionsbedingte Hyperkoagulabilität hat [82]. Die Autoren folgern, dass die Hyperkoagulabilität nicht durch eine thrombozytäre-endotheliale Interakti-

on vermittelt wird, da die Gerinnungsaktivierung vor und nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure gleichermaßen ausgeprägt ist. Vielmehr soll die gesteigerte Thrombinbildung über eine positive Rückkopplung zu einer intrinsisch vermittelten Gerinnungsstimulation führen.

Innerhofer et al. berichten über die ausschließliche Verwendung von Ringer-Laktat als perioperatives Volumenersatzmittel bei Patienten, die sich der Implantation einer Knie-Endoprothese unterziehen mussten [46]. Wie in der vorliegenden Studie wurden die Einflüsse auf die Blutgerinnung mit dem roTEG Coagulation Analyzer und der aktivierten Thrombelastographie untersucht. Analog zu unseren Ergebnissen kam es in der InTEG-Analyse zu einer CT-Verkürzung, ohne dass eine gesteigerte Maximalamplitude beobachtet werden konnte.

Eine weitere in-vivo Untersuchung führten Ng und Mitarbeiter durch [74]. Abdominalchirurgischen Patienten wurde präoperativ 30% des Blutvolumens entzogen und zum Ausgleich im Verhältnis 1:2 mit isotoner Kochsalzlösung ersetzt. In der Kontrollgruppe erfolgte keine Infusion. Vor Operationsbeginn wurden thrombelastographische Analysen durchgeführt, die bei den hämodiluierten Patienten verkürzte r- und k-Werte ergaben. Da diese Veränderungen in der Kontrollgruppe ausblieben, führen die Autoren die beobachteten Veränderungen ausschließlich auf die Hämodilution zurück.

Vergleichbare Ergebnisse wurden von Martin et al. publiziert [68]. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie wurde in einem gemischt-chirurgischen Patientengut die perioperative Volumentherapie ausschließlich mit Ringer-Laktat (5964 ± 1909 ml) durchgeführt. Dies führte in der postoperativ durchgeführten Thrombelastographie zu einer Verkürzung der r- und k-Werte. Diese Hyperkoagulabilität konnte am ersten postoperativen Tag noch ausgeprägter beobachtet werden.

Andere Untersucher hingegen kommen zu konträren Ergebnissen. In einer in-vitro TEG-Studie von Petroianu und Mitarbeitern führte lediglich ausgeprägte Hämodilution (10:10) mit Ringer-Laktat zu verlängerten k-Werten und einer geringeren Maximalamplitude, wohingegen sich die r-Werte nicht signifikant veränderten [78].

Roche et al. führten ebenfalls eine in-vitro Untersuchung über die hämodilutionsbedingten Veränderungen der Gerinnung durch [81]. Vollblut und Ringer-Laktat wurden in steigenden Verdünnungen vermischt und anschließend thrombelastographische Analysen durchgeführt. Im Vergleich zur Kontrolle (unverdünntes Vollblut) kam es bei Hämodilution mit Ringer-Laktat zu keinen signifikanten Veränderungen der r-Werte, die k-Werte zeigten erst bei der stärksten Verdünnung (75%) eine signifikante

Verlängerung. Ein signifikanter Abfall der Maximalamplitude wurde nur bei einem Verdünnungsgrad von 60% bzw. 75% beobachtet.

Beim Einsatz von isotoner Kochsalzlösung als perioperatives Volumenersatzmittel konnten wir die Ausbildung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose nachweisen. In einer Studie von Scheingraber und Mitarbeitern war das Auftreten einer derartigen Azidose mit einem höheren Blutverlust assoziiert [87]. In unserer Studie zeigten sich keine Unterschiede beim Blutverlust oder beim Verbrauch an Fremdblutprodukten zwischen den Patienten, die isotone Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat erhielten. Eine mögliche Erklärung liegt in der Korrektur des Säure-Basen-Haushalts mit Natriumbicarbonat, der in unserer Studie bei einem $BE < -4 \text{ mmol l}^{-1}$ durchgeführt wurde, so dass die hyperchlorämische Azidose bei unseren Patienten nicht lange andauerte.

4.3.2 6% HES 130/0.4 (Gruppe III) versus 6% HES 670/0.75 in gepufferter Elektrolytlösung (Gruppe IV)

Die mit der aktivierten Thrombelastographie durchgeführten Analysen der Blutgerinnung zeigten, dass beim Einsatz von Hextend® (6% HES 670/0.75 in gepufferter Elektrolytlösung) die perioperative Blutgerinnung stärker beeinträchtigt wird als beim Einsatz von Voluven® (6% HES 130/0.4). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zeigte sich in einem geringeren Blutverlust und im niedrigeren Bedarf an Fremdblutprodukten in der Voluven®-Gruppe.

Diese Ergebnisse widersprechen aus dem anglo-amerikanischen Sprachraum stammenden in-vitro und in-vivo Untersuchungen, die beim Einsatz von Hextend® keinen negativen Einfluss auf die Blutgerinnung nachweisen konnten:

Gan und Mitarbeiter verglichen in einer klinischen Phase-III-Studie Hextend® und Hetastarch in einem prospektiv-randomisierten und doppelblinden Design [38]. Die Patienten erhielten durchschnittlich $1596 \pm 923 \text{ ml}$ Hextend® bzw. $1428 \pm 1094 \text{ ml}$ Hetastarch in Kombination mit Kristalloiden und Blutprodukten als perioperatives Volumenersatzmittel. Bei den Patienten, die mehr als 20 ml kgKG^{-1} Hetastarch erhielten, zeigten die durchgeführten konventionellen thrombelastographischen Analysen eine signifikante Verlängerung der r-Werte und der k-Werte verglichen mit den Patienten, die mehr als 20 ml kgKG^{-1} Hextend® erhielten. Es kam allerdings in beiden Gruppen zu einem Abfall der Maximalamplitude. In einer Subgruppenanalyse bei den Patienten, die Erythrozytenkonzentrate benötigten, kam es unter Hextend® zu einem

signifikant geringerem Blutverlust. Da es in beiden Gruppen zu keinen signifikanten Veränderungen des vWF-Spiegels kam, führen die Autoren intraoperative Veränderungen des plasmatischen Calciumspiegels als Erklärung an, da es durch die Transfusion von citrathaltigen Erythrozytenkonzentraten zu einem Abfall des Calciumspiegels kommen kann.

Martin et al. führten eine prospektive randomisierte Studie durch, in der Patienten neben Ringer-Laktat entweder Hetastarch oder Hextend® zur perioperativen Volumentherapie erhielten [68]. Die Blutgerinnung wurde mit der Thrombelastographie beurteilt. Die Gabe von Hetastarch (in Kochsalzlösung gelöst) führte zu postoperativer Hypokoagulabilität (Verlängerung der r- und k-Werte, Reduktion der Maximalamplitude MA), während es bei Hextend®-Gabe zu einer weniger ausgeprägten Beeinträchtigung der Gerinnung (r- und k-Werte fast unverändert, geringere Reduktion der Maximalamplitude MA) postoperativ und zu einer leichten Hyperkoagulabilität am ersten postoperativen Tag kam. Die Gabe von Fremdblutprodukten und der Blutverlust unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen den Studiengruppen, so dass die beobachteten Unterschiede der TEG-Parameter keine klinischen Konsequenzen für die Patienten hatten. Eine mögliche Erklärung sehen die Autoren im höheren Calcium- und niedrigeren Chloridgehalt von Hextend® im Vergleich zu Hetastarch.

In einer anderen in-vitro Untersuchung, in der Plasma und Hextend® in verschiedenen Verdünnungen (bis zu 25% Plasma und 75% Hextend®) vermischt wurden, zeigte sich keine Beeinträchtigung der Blutgerinnung, sondern eher ein möglicherweise positiver Einfluss auf Prothrombinzeit und PTT sowie auf Faktor X, Fibrinogen und den Faktor VIII-vWF-Komplex [5].

Roche et al. führten eine in-vitro Hämodilution mit Blut von freiwilligen Probanden durch [81]. Das Blut wurde in steigenden Verdünnungsgraden (20% bis 75 %) entweder mit Hextend® oder Hetastarch vermischt und anschließend thrombelastographisch analysiert. Hier zeigte sich ein biphasisches Reaktionsmuster, da es bei den geringeren Verdünnungsgraden zu einer Hyperkoagulabilität, bei den stärkeren allerdings zu einer Hypokoagulabilität kam. 30% Hämodilution mit Hextend® führte zu signifikant verkürzten r-Werten, während Verdünnungen größer als 40% keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert erbrachten. Ähnlich verkürzten sich die k-Werte bei den Verdünnungen 20%, 30% und 40%, während bei den Verdünnungen 50% und 60% keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert auftraten. Bei einem Verdünnungsgrad > 40% kam es zu einem signifikanten Abfall

der Maximalamplitude. Im Vergleich hierzu führte die Hämodilution mit Hetastarch bei höheren Verdünnungen zu einer signifikant stärkeren Beeinträchtigung der TEG-Parameter.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen finden sich in der Literatur zahlreiche Veröffentlichungen, die über klinisch relevante Blutungs- und Gerinnungskomplikationen beim Einsatz von hochmolekularen und hochsubstituierten HES-Produkten berichten:

Cully et al. beschreiben Gerinnungskomplikationen mit Ausbildung einer intracerebralen Blutung nach dem Einsatz von 2000 ml Hetastarch während einer neurochirurgischen Operation [25].

Eine französische Arbeitsgruppe berichtet über neun Patienten, bei denen es zu Komplikationen während einer Hämodilutionstherapie mit 6% HES 200/0.62 kam [51]. Bei sechs Patienten konnte ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom Typ I diagnostiziert werden, bei den anderen drei Patienten kam es zu einer aPTT-Verlängerung, ohne dass die Faktor VIII- oder vWF-Spiegel bestimmt wurden.

Lockwood und Mitarbeiter schildern den Fall eines 13 jährigen Mädchens, das im Rahmen einer orthopädischen Operation insgesamt 2000 ml Hetastarch erhielt [62]. Neben einer starken Nachblutung fielen eine verkürzte Thrombinzeit, eine Verlängerung der Prothrombinzeit und der aPTT sowie ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom Typ I auf.

Strauss et al. verglichen die Einflüsse von Hetastarch (6% HES 450/0.7) und Pentastarch (10% HES 264/0.45) auf die Blutgerinnung [99]. Es zeigte sich, dass bei vergleichbaren HES-Plasmakonzentrationen Pentastarch laborchemische Gerinnungsanalysen weniger beeinträchtigt als Hetastarch.

Bei neurologischen Patienten führten Treib und Mitarbeiter eine Hämodilutionstherapie über 10 Tage entweder mit 10% HES 200/0.5 oder 6% HES 200/0.62 durch [103]. HES 200/0.62 wurde aufgrund des höheren Substitutionsgrades langsamer gespalten und ausgeschieden, was zu einem höheren in-vivo MW (120 vs. 84 kDa), erhöhten Serumkonzentrationen und zur Akkumulation von HES führte. Die Infusion von 10% HES 200/0.5 hatte keinen über den Dilutionseffekt hinausgehenden Einfluss auf die Blutgerinnung, während 6% HES 200/0.62 zu einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom Typ I, einer stärkeren Verkürzung der Prothrombin- und Thrombinzeiten und zu einer größeren aPTT-Verlängerung führte.

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte in einer ähnlichen Studie den Effekt des

C2/C6-Substitutionsverhältnisses auf die Rheologie, die Blutgerinnung und die Eliminationskinetik [104]. Eine zehntägige Hämodilutionstherapie wurde entweder mit 10% HES 200/0.5 ($C2/C6 = 13.4:1$) oder 10% HES 200/0.5 ($C2/C6 = 5.7:1$) durchgeführt. Das höhere C2/C6-Substitutionsverhältnis führte zu einem höheren in-vivo MW (95 vs. 84 kDa), einer höheren Serumkonzentration und zur Akkumulation von HES. In den laborchemischen Analysen fiel eine größere aPTT-Verlängerung und ein stärkerer Abfall des Faktor VIII/vWF-Komplexes auf.

Eine vWF-Erniedrigung beeinträchtigt die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenfunktion, da der vWF für die Hämostase mehrere entscheidende Funktionen hat [54]:

- Der vWF ermöglicht die Thrombozytenadhäsion an das Subendothel der verletzten Gefäßwand.
- Der vWF vermittelt die Thrombozytenagglutination über die Anheftung an Glykoprotein-Ib-Rezeptoren auf der Thrombozytenmembran. Auf diese Weise wird die Fließgeschwindigkeit der Thrombozyten vermindert und so die Stabilisierung eines Thrombus an subepitheliales Kollagen begünstigt.
- Mit dem plasmatischen Faktor VIII bildet der vWF einen Komplex (FVIII:C) und schützt diesen so vor Inaktivierung, wodurch die Halbwertszeit auf bis zu 20 h verlängert wird.
- Für den Gerinnungsfaktor VIII kann der vWF eine Art „Transportfunktion“ übernehmen und diesen so am Ort der Gefäßschädigung platzieren, wo er für die Fibrinbildung und die Stabilisierung des initial gebildeten Thrombozytenpfropfes von entscheidender Bedeutung ist.

Der Mechanismus der HES-induzierten vWF-Erniedrigung ist noch nicht völlig aufgeklärt. Da sie in-vitro nicht reproduzierbar ist, scheint es zu einer beschleunigten Elimination des vWF zu kommen, da sich Kolloide an den vWF anlagern [26].

Zusammenfassend ist heute allgemein anerkannt, dass das Molekulargewicht, der Substitutionsgrad und das C2/C6-Substitutionsverhältnis entscheidend für den Einfluss von HES-Produkten auf das Gerinnungssystem sind [99, 103, 104]. Verschiedene Autoren kommen daher in Übersichtsarbeiten zu der Schlussfolgerung, dass mittelmolekulare HES mit mittlerem Substitutionsgrad im Hinblick auf die Blutgerinnung als

sicher einzustufen ist [7, 31, 102, 112]. Erste klinische Untersuchungen mit dem neuentwickelten Voluven[®] stufen niedrigsubstituierte mittelmolekulare HES bezüglich der Blutgerinnung ebenfalls als unbedenklich ein.

Haisch und Mitarbeiter führten sowohl in einem abdominalchirurgischen [40] als auch in einem kardiochirurgischen [41] Patientengut einen Vergleich von 6% HES 130/0.4 und Gelatine als perioperatives Volumenersatzmittel durch. Die Funktion des Gerinnungssystems wurde mit der aktivierten Thrombelastographie untersucht. In beiden Studien zeigte sich, im Vergleich zu Gelatine, kein negativer Einfluss von 6% HES 130/0.4 auf die Blutgerinnung.

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie verglich die Arbeitsgruppe um Langeron 6% HES 130/0.4 und 6% HES 200/0.5 als perioperatives Volumenersatzmittel bei großen orthopädischen Operationen [58]. Bei vergleichbarer Effektivität führte HES 130/0.4 zu einer weniger beeinträchtigten Blutgerinnung und zu einem signifikant verringerten Verbrauch von homologen Blutprodukten.

Neff et al. berichten über den Einsatz von 6% HES 130/0.4 in einem neurotraumatologischen Patientengut [73]. Um einen adäquaten cerebralen Perfusionsdruck zu gewährleisten wurden über mehrere Tage bis zu 70 ml $kgKG^{-1}d^{-1}$ HES 130/0.4 verabreicht. Primäre Endpunkte der Studie waren die Einflüsse auf das Gerinnungssystem und die Nierenfunktion. In der Vergleichsgruppe wurde 6% HES 200/0.5 bis zur empfohlenen Höchstdosis von 33 ml $kgKG^{-1}d^{-1}$ und anschließend 5% Humanalbumin bis zu einer Gesamtmenge von 70 ml $kgKG^{-1}d^{-1}$ infundiert. Im Hinblick auf Mortalität, Nierenfunktion, Blutungskomplikationen und den Verbrauch von Blutprodukten zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Auch die umfangreiche Gerinnungsanalytik inklusive Thrombelastographie und Platelet Function Analysis (PFA-100, Dade Behring, Liederbach) zeigte keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Zu einigen Messzeitpunkten kam es in der HES 130/0.4-Gruppe sogar zu einem größeren Anstieg der Faktor-VIII-Aktivität, des vWF-Antigens und der Aktivität des Ristocetin Cofaktors im Vergleich zum Ausgangswert. Die Autoren folgern daher, dass der mehrtägige Einsatz von HES 130/0.4 in hohen Dosen bis zu 70 ml $kgKG^{-1}d^{-1}$ bei neurotraumatologischen Patienten u.a. hinsichtlich der Blutgerinnung sicher ist.

Verschiedene Untersuchungen, die über Gerinnungsanalysen nach in-vitro Blutverdünnung mit modernen HES-Produkten berichten, kommen dagegen zu diskrepanten Ergebnissen:

Entholzner et al. untersuchten die Auswirkungen einer 30%igen in-vitro Hämodiluti-

on mit Kochsalzlösung, HES 130/0.4, HES 200/0.5 und HES 450/0.7 auf die aktivierte Thrombelastographie (InTEG-, ExTEG-Analyse) und plasmatische Gerinnungsanalysen [34]. In der ExTEG-Analyse zeigte sich, dass alle untersuchten HES-Präparationen zu einer signifikanten Verlängerung der Reaktionszeit r , der Gerinnselbildungszeit k und zu einem signifikanten Abfall der maximalen Amplitude MA führten. Die InTEG-Analyse ergab bei keiner der untersuchten Lösungen eine Veränderung der Reaktionszeit r , es kam jedoch zu einer signifikanten Verlängerung der Gerinnselbildungszeit k und zu einem signifikanten Abfall der maximalen Amplitude MA . Von den untersuchten HES-Produkten hatte HES 130/0.4 den geringsten Einfluss auf die untersuchten TEG-Parameter.

Egli und Mitarbeiter verglichen die Effekte einer in-vitro Hämodilution (30% und 60%) mit HES 200/0.5, Gelatine, Humanalbumin und Kochsalzlösung auf die Blutgerinnung mithilfe der Thrombelastographie [33]. Alle untersuchten Kolloide führten zu einer Beeinträchtigung der TEG-Parameter, die unter HES 200/0.5 am stärksten ausgeprägt war.

Die gleiche Arbeitsgruppe verglich die Effekte einer in-vitro Hämodilution mit Kochsalzlösung, HES 130/0.4 und HES 200/0.5 nach dem gleichen Studienprotokoll [48]. Erneut fand sich eine Beeinträchtigung der TEG-Parameter durch HES, wobei kein Unterschied zwischen HES 130/0.4 und HES 200/0.5 festgestellt werden konnte. Das verwendete HES 130/0.4-Produkt wies jedoch ein C2/C6-Substitutionsverhältnis von 11.2:1 auf.

Petroianu et al. untersuchten den Einfluss von verschiedenen Volumenersatzmitteln bei progressiver in-vitro Hämodilution (10:2; 10:4 und 10:10) auf die Blutgerinnung [78]. Zur Blutverdünnung wurden zwei Gelatine-, zwei Dextran-, fünf HES-Produkte (6% HES 70/0.5; 3% HES 200/0.5; 6% HES 200/0.5; 10% HES 200/0.5 und 6% HES 450/0.7) und Ringerlösung eingesetzt. Ab einem Verdünnungsverhältnis $> 10:4$ erzeugten alle Kolloide eine Beeinträchtigung der analysierten TEG-Parameter. Während Gelatine den geringsten und 10% Dextran 40 den größten Effekt auf die Blutgerinnung hatte, unterschieden sich die untersuchten HES-Produkte nicht wesentlich.

Zur weiteren Abklärung untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe den Einfluss einer in-vitro Hämodilution (10:4 und 10:10) mit 10% HES 200/0.5, 10% Dextran 40, Kochsalz- und Ringerlösung auf die Aktivität von plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Standardgerinnungsanalysen [79]. Hämodilution mit 10% HES 200/0.5 und 10% Dextran 40 im Verhältnis 10:4 hatte keinen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Gerinnungs-

faktoren. Bei Verdünnung im Verhältnis 10:10 war die Abnahme der Faktoraktivitäten geringer als durch Hämodilution per se erwartet. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die zuvor beobachteten Effekte kolloidaler Hämodilution auf die TEG-Parameter in vitro [78] nicht durch Veränderung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren in vitro erklärt werden können.

Konrad et al. führte eine in-vitro Hämodilution (33% und 66%) mit 6% HES 70/0.5, 6% HES 130/0.4 oder 6% HES 200/0.5 durch [55]. Als Vergleichssubstanz diente Ringer-Laktat. Die Auswirkungen auf die Blutgerinnung wurde mit Standardlaborparametern und dem SONOCLOT-System (Sienco Inc., Wheat Ridge, CO, USA) analysiert. Der SONOCLOT-Analyzer misst die Resonanzfrequenz des Gerinnsels und erfasst über die visco-elastischen Eigenschaften sowohl die zelluläre als auch die plasmatische Gerinnung [13]. Die Ergebnisse sind mit denen der Thrombelastographie vergleichbar. Alle untersuchten HES-Lösungen führten zu einer Beeinträchtigung der Blutgerinnung, die jedoch unter 6% HES 130/0.4 am schwächsten ausgeprägt war.

4.3.3 Vergleich zwischen in-vivo und in-vitro Untersuchungen

Es ist auffällig, dass in-vivo und in-vitro Untersuchungen zum Einfluss kristalloider und kolloidaler Hämodilution auf die Blutgerinnung widersprüchliche Resultate erbringen. Leider finden sich in der Literatur nur sehr wenige Studien, in den direkt der Einfluss einer in-vivo Hämodilution mit in-vitro Ergebnissen verglichen wurde.

Nielsen und Baird führten bei Hasen eine starke isovolämische Hämodilution (75% des Blutvolumens) sowohl in-vitro als auch in-vivo durch und untersuchten die Effekte auf die Blutgerinnung thrombelastographisch [75]. Im Vergleich zeigte sich, dass sich die Effekte von in-vitro und in-vivo Hämodilution auf die Blutgerinnung voneinander unterscheiden, da es in-vivo zu verkürzten r-Werten, in-vitro allerdings zu verlängerten r-Werten kam. Die k-Werte blieben in-vivo unverändert, verlängerten sich aber in-vitro. Die Autoren kommen zur Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse von in-vitro Untersuchungen nicht auf in-vivo Bedingungen übertragbar sind.

Asskali und Mitarbeiter untersuchten die Effekte einer in-vitro Hämodilution mit verschiedenen HES-Lösungen (6% HES 130/0.4 und 6% HES 200/0.5) im Vergleich zu in-vivo Hämodilution bei gesunden Probanden [2]. Neben der konventionellen Gerinnungsanalytik wurde die aktivierte Thrombelastographie verwendet. Die in-vitro Hämodilution wurde anhand der Hb-Konzentration bis zum in-vivo erreichten Verdün-

nungsgrad durchgeführt, um vergleichbare Ergebnisse zu gewährleisten. Im Vergleich der TEG-Parameter zeigte sich, dass die in-vitro beobachteten Veränderungen der Blutgerinnung mit den Veränderungen in-vivo nicht vergleichbar sind.

Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen in-vivo und in-vitro Untersuchungen ist, dass in-vitro die Reaktionen des Endothels auf die sich abspielende Hämodilution völlig unberücksichtigt bleiben. Das Endothel interagiert mit Gefäßen, Thrombozyten und dem plasmatischen Gerinnungs- und Fibrinolyse-System und kann so das Gerinnungssystem entweder anti- oder prothrombotisch beeinflussen [4]. Insbesondere die bei generalisierten Entzündungsprozessen (SIRS, Sepsis) ablaufende Gerinnungsaktivierung und mögliche Gerinnungsstörung ist endothelial vermittelt [61].

Weiterhin werden bei in-vitro Untersuchungen die im Körper ablaufenden Eliminations- und Abbauvorgänge von HES nicht berücksichtigt [2]. Treib et al. haben in ihren Untersuchungen bewiesen, dass die in-vivo Molekülmasse von HES entscheidender für den Einfluss auf die Hämostase ist als die massengewichtete mittlere Molmasse der infundierten Lösung [102].

Unabhängig davon sind bei in-vitro Gerinnungsanalysen die Einflüsse des chirurgischen Eingriffs nicht präsent. Stress, Gewebetrauma, Schmerzen, endogene Katecholaminproduktion und auch die Anästhesie per se können Auswirkungen auf die Blutgerinnung haben [13]. Payen und Mitarbeiter untersuchten moderne Gerinnungsparameter (Prothrombinfragment 1+2, Thrombin-Antithrombin III-Komplex, Plasmin-Antiplasmin-Komplex, D-Dimere) bei Patientinnen, die sich einer Mammaréduktionsplastik unterziehen mussten [77]. Es zeigte sich, dass es selbst bei diesen relativ kleinen Eingriffen bereits intraoperativ zu einer Gerinnungsaktivierung kommen kann, die die Autoren auf das chirurgische Trauma und den Blutverlust zurückführen.

Die konventionellen TEG-Analysen werden entweder nativ oder mit intrinsischer Aktivierung durchgeführt. Insbesondere die Arbeitsgruppe um Ruttman führt ihre TEG-Analysen ohne extrinsische Aktivierung durch [82, 85]. Diese Tatsache ist eine weitere Erklärung für Diskrepanzen zwischen in-vivo und in-vitro Messungen, da in-vivo die Reaktion des Gerinnungssystems hauptsächlich über das extrinsische System vermittelt wird [45].

Zusammenfassend muss daher der Stellenwert von in-vitro Gerinnungsanalysen und die klinische Relevanz ihrer Ergebnisse kritisch hinterfragt werden [2, 75].

5 Zusammenfassung

Da perioperative Hypovolämie zu erhöhter Morbidität und Mortalität in der Abdominalchirurgie führt, muss bei größeren operativen Eingriffen zwingend eine Infusionstherapie durchgeführt werden, um so Normovolämie aufrecht zu erhalten. Es gibt allerdings eine lebhafte Debatte darüber, welche der zur Verfügung stehenden Infusionslösungen zum Einsatz kommen sollen, da sowohl beim Einsatz von kristalloiden als auch von kolloidalen Infusionslösungen unerwünschte Wirkungen beobachtet werden können.

In die vorliegende prospektiv-randomisierte Studie wurden 84 Patienten, die sich einem großen abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, eingeschlossen. Der perioperative Volumenersatz erfolgte entweder mit NaCl 0.9% (n=21), Ringer-Laktat (n=21), Voluven® (6% HES 130/0.4) in Kombination mit RL (n=21) oder Hextend® (6% HES 670/0.75 in gepufferter Elektrolytlösung) in Kombination mit RL (n=21). Die Volumengabe begann nach Narkoseeinleitung und wurde bis zum zweiten postoperativen Tag mit den Studienlösungen durchgeführt, um den zentralvenösen Druck zwischen 8 und 12 mmHg zu halten. In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss der o.g. Volumenersatzmittel auf die Blutgerinnung untersucht werden.

Zur Analyse der Blutgerinnung wurde die aktivierte Thrombelastographie mit dem roTEG Coagulation Analyzer durchgeführt. Verschiedene Gerinnungsaktivatoren (extrinsisch bzw. intrinsisch) und Zusätze (Heparinase bzw. Aprotinin) kamen zum Einsatz, um den Start der Gerinnungsbildung (CT = coagulation time), die Kinetik des Gerinnungsvorgangs (CFT = clot formation time) und die mechanische Festigkeit des Gerinnsels (MCF = maximum clot firmness) zu messen. Die Messungen erfolgten nach Einleitung der Narkose (T0), direkt nach dem Ende der Operation (T1), 5 h nach OP-Ende (T2) sowie am Morgen des ersten (T3) bzw. zweiten (T4) postoperativen Tages.

NaCl versus Ringer-Laktat

Bei ausschließlicher Infusion von kristalloiden Lösungen waren große Volumenmengen (17990 ± 1790 ml NaCl bzw. 18750 ± 1890 ml RL) erforderlich, um den ZVD stabil zu halten. Die Infusion von isotoner Kochsalzlösung in diesen großen Mengen führte zur Ausbildung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose, die den Einsatz von Natriumbicarbonat erforderlich machte. Die roTEG-Analyse zeigte keine Unterschiede zwischen Kochsalzlösung und Ringer-Laktat, da es in beiden Gruppen temporär zu

einer leichten Hyperkoagulabilität (postoperative Verkürzung der Gerinnungszeit CT in der InTEG-Analyse) kam. Im Verlauf kam es jedoch rasch zu einer Normalisierung auf das Niveau der Ausgangswerte. Auch im Blutverlust bzw. im Bedarf an Fremdblutprodukten zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Aus den vorliegenden Daten kann daher gefolgert werden, dass sich die untersuchten kristalloiden Infusionslösungen (isotone Kochsalzlösung bzw. Ringer-Laktat) in den Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt, aber nicht in Hinblick auf die Blutgerinnung in der Abdominalchirurgie unterscheiden.

Voluven® versus Hextend®

Die Patienten, die Kolloide in Kombination mit Ringer-Laktat erhielten, benötigten mehr Voluven® (2590 ± 260 ml) als Hextend® (1970 ± 310 ml) im Studienzeitraum. Sowohl der Blutverlust (1890 ± 260 ml vs. 1370 ± 250 ml) als auch der Bedarf an Blutprodukten war beim Einsatz von Hextend® signifikant größer. Auch in den thrombelastographischen Analysen zeigte sich, dass Hextend® die roTEG-Parameter und somit die Blutgerinnung stärker beeinträchtigt als Voluven®. Die vorliegenden Daten lassen somit den Schluss zu, dass die Modifikation der hochmolekularen und hochsubstituierten Stärkelösungen der ersten Generation mittels Zugabe von Elektrolyten, Glucose und Laktat zu keiner Verbesserung des Nebenwirkungsprofils führt. Dagegen führt eine Erniedrigung der mittleren Molmasse und des Substitutionsgrades zu geringeren Beeinträchtigungen der Blutgerinnung. Dieser Unterschied ist auch klinisch relevant, da der Blutverlust und der Bedarf an Fremdblutprodukten geringer ausgeprägt waren. Bis zum Ende der Studie normalisierten sich die roTEG-Parameter wieder auf das Niveau der Ausgangswerte, so dass die beobachteten Veränderungen nicht von langer Dauer waren.

6 Summary

Hypovolemia is an important avoidable cause of organ dysfunction and death during abdominal surgery. For that reason adequate volume replacement therapy appears to be a cornerstone for successful management of patients undergoing major surgery. Besides with crystalloids fluid resuscitation can be performed with natural and synthetic colloids. Despite a lot of research activity on this topic there is still a lively debate on perioperative fluid therapy as all of the obtainable solutions can cause undesirable side effects.

In this study we prospectively investigated the impact of different solutions for volume replacement on coagulation. 84 patients undergoing major abdominal surgery were allocated randomly to receive 0.9% saline solution (SS) (n=21), lactated Ringer's solution (RL) (n=21), Hextend[®], a modified, high-molecular weight, highsubstituted HES preparation (6% HES 670/0.75 in buffered and balanced electrolyte solution) in combination with RL (n=21) or Voluven[®], a HES preparation with a medium molecular weight and a low degree of substitution (6% HES 130/0.4) in combination with RL (n=21). Fluid therapy was initiated after induction of anaesthesia and was carried out goal-directed over 48 hours to maintain central venous pressure between 8 and 12 mmHg.

Activated thrombelastography (TEG) performed on a four-channel TEG analyzer (roTEG Coagulation Analyzer) was used to assess coagulation. TEG measurements were made after adding different activators and additives to the blood sample (intrinsic TEG, extrinsic TEG, heparinase TEG, aprotinin TEG). We measured onset of coagulation (CT = coagulation time), the kinetics of clot formation (CFT = clot formation time) and maximum clot firmness (MCF). Measurements were performed after induction of anesthesia (T0), immediately after surgery (T1), 5 h after surgery (T2) and on the morning of the first (T3) and second (T4) postoperative days.

Saline solution versus lactated Ringer's solution

Large amounts of crystalloids (17990 ± 1790 ml SS respectively 18750 ± 1890 ml RL) were necessary to maintain central venous pressure during the study period. Hyperchloremic acidosis was observed in the SS-treated group. Differences in TEG data from normal baseline were seen only immediately after surgery and 5 h thereafter, indicating mild and temporary hypercoagulability. There were no differences in coagulation

between RL- and SS-treated patients. Blood loss and the demand for allogenic blood products did not differ between the groups. It can be concluded that in major abdominal surgery fluid resuscitation with two different kinds of crystalloids, RL and SS, causes only moderate and abbreviated changes in coagulation monitored by activated TEG.

Voluven® versus Hextend®

Significantly more HES 130/0.4 (2590 ± 260 ml) than Hextend® (1970 ± 310 ml) was given in addition to RL during the study period. As well blood loss (1890 ± 260 ml vs. 1370 ± 250 ml) as the demand for blood products was significantly greater in the Hextend®-group in comparison to Voluven®-treated patients. In both groups baseline TEG data were similar and within the normal range. CT and CFT were significantly greater in the Hextend®-group immediately after surgery, 5 h after surgery and on the first postoperative day. ExTEG MCF also changed significantly in the Hextend® postoperative patients indicating impaired strength of the clot. Data from this study suggest that modification of first-generation high-molecular weight HES with a high degree of substitution by addition of electrolytes, dextrose and lactate (Hextend®) does not eliminate adverse effects on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. Reducing the molecular weight and the degree of substitution (HES 130/0.4) causes less adverse effects on coagulation when assessed by activated TEG and therefore reduces blood loss and the demand for allogenic blood products.

7 Literatur

- [1] Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G (1998): Volumenersatzmittel - Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 33: 2-17.
- [2] Asskali F, Lehmann G, Forster H (2002): Thrombelastographische Gerinnungsanalyse nach in-vitro und in-vivo Hämodilution mit Hydroxyethylstärke (HES). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 37: 258-66.
- [3] Atkins PW (1996): *Physikalische Chemie*. 2. Auflage. Weinheim; New York; Basel: VCH, 740-41.
- [4] Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S (2000): Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol*; 89: 160-7.
- [5] Bick RL (1995): Evaluation of a new hydroxyethyl starch preparation (Hex-tend®) on selected coagulation parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*; 1: 215-29.
- [6] Boldt J (2000): The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth Analg*; 91: 887-95.
- [7] Boldt J (2000): Volume replacement in the surgical patient—does the type of solution make a difference? *Br J Anaesth*; 84: 783-93.
- [8] Boldt J, Kling D, von Bormann B, Hempelmann G (1989): Präoperative normovolämische Hämodilution in der Herzchirurgie. Pulmonale Veränderungen bei Anwendung neuerer Techniken. *Anaesthesist*; 38: 294-301.
- [9] Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M (1998): Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med*; 24: 147-51.
- [10] Boldt J, Priebe HJ (2003): Intravascular volume replacement therapy with synthetic colloids: is there an influence on renal function? *Anesth Analg*; 96: 376-82.

- [11] Bothner U, Georgieff M, Vogt NH (1998): Assessment of the safety and tolerance of 6% hydroxyethyl starch (200/0.5) solution: a randomized, controlled epidemiology study. *Anesth Analg*; 86: 850-5.
- [12] Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G (2000): The use of citrated whole blood in thromboelastography. *Anesth Analg*; 90: 1086-8.
- [13] Brazil EV, Coats TJ (2000): Sonoclot coagulation analysis of in-vitro haemodilution with resuscitation solutions. *J R Soc Med*; 93: 507-10.
- [14] Brittenham GM, Klein HG, Kushner JP, Ajioka RS (2001): Preserving the national blood supply. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*; 422-32.
- [15] Calatzis A, Calatzis A, Fritzsche P, Kling M, Hipp R, Stemberger A (1996): An analysis of the correlation of the roTEG Coagulation Analyser and the Hellige Thrombelastograph D. *Ann Haematol*; 72 Suppl 1: P 87 (abstract).
- [16] Calatzis A, Fritzsche P, Calatzis A, Kling M, Hipp R, Stemberger A (1996): A comparison of the technical principle of the roTEG coagulation analyser and conventional thrombelastographic systems. *Ann Haematol*; 72 Suppl 1: P 90 (abstract).
- [17] Calatzis A, Fritzsche P, Calatzis A, Stemberger A, Blümel G (1995): roTEG Coagulation Analyzer - a new approach to whole blood coagulation analysis. *Ann Haematol*; 70 Suppl 1: P 263 (abstract).
- [18] Calatzis A, Haas S, Gödje O, Calatzis A, Hipp R, Walenga J (2000): Thromboelastographic coagulation monitoring during cardiovascular surgery with the roTEG coagulation analyser. In: Pifarré R (Hrsg), *Management of bleeding in Cardiovascular surgery*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 215-26.
- [19] Calatzis A, Kling M, Calatzis A, Mielke L, Hipp R, Stemberger A (1996): Fast and specific coagulation monitoring through modified thrombelastography. *Ann Haematol*; 72 Suppl 1: P 92 (abstract).
- [20] Chandler WL (1995): The thromboelastograph and the thromboelastograph technique. *Semin Thromb Hemost*; 21 Suppl 4: 1-6.

- [21] Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ (1999): Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*; 27: 200-10.
- [22] Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P (1996): Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet*; 348: 1620-2.
- [23] Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998): Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj*; 317: 235-40.
- [24] Coronel B, Mercatello A, Martin X, Lefrancois N (1997): Hydroxyethylstarch and renal function in kidney transplant recipients. *Lancet*; 349: 884.
- [25] Cully MD, Larson CP, Jr., Silverberg GD (1987): Hetastarch coagulopathy in a neurosurgical patient. *Anesthesiology*; 66: 706-7.
- [26] de Jonge E, Levi M (2001): Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med*; 29: 1261-7.
- [27] de Jonge E, Levi M, Berends F, van der Ende AE, ten Cate JW, Stoutenbeek CP (1998): Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost*; 79: 286-90.
- [28] de Jonge E, Levi M, Büller HR, Berends F, Kesecioglu J (2001): Decreased circulating levels of von Willebrand factor after intravenous administration of a rapidly degradable hydroxyethyl starch (HES 200/0.5/6) in healthy human subjects. *Intensive Care Med*; 27: 1825-9.
- [29] Dehne MG, Mühling J, Sablotzki A, Dehne K, Sucke N, Hempelmann G (2001): Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *J Clin Anesth*; 13: 103-11.
- [30] Deman A, Peeters P, Sennesael J (1999): Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multi-centre analysis. *Nephrol Dial Transplant*; 14: 1517-20.
- [31] Dieterich HJ (2001): Kolloide in der Intensivmedizin. *Anaesthesist*; 50: 54-68.

- [32] Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C, Laubenthal H, Schimetta W, Pölz W, Gerlach E, Peter K (1998): Hydroxyethyl starch antibodies in humans: incidence and clinical relevance. *Anesth Analg*; 86: 1123-6.
- [33] Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR (1997): Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth*; 78: 684-9.
- [34] Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR (2000): Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand*; 44: 1116-21.
- [35] Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W (2002): The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thrombelastograph[®] coagulation analysis (ROTEG[®]). *Anesth Analg*; 94: 1280-7.
- [36] Fritzsche P, Calatzis A, Stemberger A, Calatzis A (1998): The roTEG-4 coagulation analyzer - technology and precision. *Ann Haematol*; 76 Suppl 1: P 241 (abstract).
- [37] Funk W, Baldinger V (1995): Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology*; 82: 975-82.
- [38] Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, Wakeling H, Moskowitz DM, Olufolabi Y, Konstadt SN, Bradford C, Glass PS, Machin SJ, Mythen MG (1999): Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesth Analg*; 88: 992-8.
- [39] Gottumukkala VNR, Sharma SK, Philip J (1999): Assessing platelet and fibrinogen contribution to clot strength using modified thromboelastography in pregnant women. *Anesth Analg*; 89: 1453-5.

- [40] Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A (2001): The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg*; 92: 565-71.
- [41] Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S, Lehmann A, Isgro F (2001): Influence of a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 15: 316-21.
- [42] Hartert H (1948): Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wschr*; 26: 577-83.
- [43] Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E (1999): A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*; 340: 409-17.
- [44] Hüttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H (2000): Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth*; 85: 417-23.
- [45] Innerhofer P, Fries D, Klingler A, Streif W (2002): In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation. *Br J Anaesth*; 89: 934.
- [46] Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, Oswald E, Salner E, Frischhut B, Schobersberger W (2002): The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg*; 95: 858-65.
- [47] Jamnicki M, Bombeli T, Seifert B, Zollinger A, Camenzind V, Pasch T, Spahn DR (2000): Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology*; 93: 1231-7.
- [48] Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR (1998): Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anesth Analg*; 87: 989-93.

- [49] Janvrin SB, Davies G, Greenhalgh RM (1980): Postoperative deep vein thrombosis caused by intravenous fluids during surgery. *Br J Surg*; 67: 690-3.
- [50] Jensen LS, Grunnet N, Hanberg-Sorensen F, Jorgensen J (1995): Cost-effectiveness of blood transfusion and white cell reduction in elective colorectal surgery. *Transfusion*; 35: 719-22.
- [51] Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Gruel Y (2001): Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med*; 345: 622-3.
- [52] Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF (2002): The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg*; 95: 544-51.
- [53] Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Jr., Starzl TE, Winter PM (1985): Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*; 64: 888-96.
- [54] Kleinschmidt S, Fuchs-Buder T, Wilhelm W, Seyfert UT, Mörsdorf S (2002): Die perioperative Therapie des Von-Willebrand-Syndroms. *Anaesthesist*; 51: 825-34.
- [55] Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, Schmeck J, Gerber HR (2000): In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using SONOCLOT. *Anesth Analg*; 90: 274-9.
- [56] Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S (1999): The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg*; 89: 1124-30.
- [57] Landow L, Andersen LW (1994): Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand*; 38: 626-39.
- [58] Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P (2001): Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes

- fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg*; 92: 855-62.
- [59] Laubenthal H (1997): BSE und Heparin- bzw. Gelatinepräparate. *Anaesthesist*; 46: 253-4.
- [60] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L (1994): Réactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: Incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquête prospective multicentrique française. *Ann Fr Anesth Réanim*; 13: 301-10.
- [61] Levi M, ten Cate H, van der Poll T (2002): Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med*; 30 Suppl: S220-4.
- [62] Lockwood DN, Bullen C, Machin SJ (1988): A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in a Jehovah's Witness. *Anaesthesia*; 43: 391-3.
- [63] MacKnight C (2001): Clinical implications of bovine spongiform encephalopathy. *Clin Infect Dis*; 32: 1726-31.
- [64] Mahla E, Lang T, Vicenzi MN, Werkgartner G, Maier R, Probst C, Metzler H (2001): Thromboelastography for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesth Analg*; 92: 572-7.
- [65] Mallett SV, Cox DJ (1992): Thrombelastography. *Br J Anaesth*; 69: 307-13.
- [66] Mardel SN, Saunders FM, Allen H, Menezes G, Edwards CM, Ollerenshaw L, Baddeley D, Kennedy A, Ibbotson RM (1998): Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth*; 80: 204-7.
- [67] Mardel SN, Saunders F, Ollerenshaw L, Edwards C, Baddeley D (1996): Reduced quality of in-vitro clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Lancet*; 347: 825.
- [68] Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, El-Moalem H, Robertson K, Kucmeroski D, Gan TJ (2002): A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated

- Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 16: 441-6.
- [69] Monkhouse FC (1959): Relationship between antithrombin and thrombin levels in plasma and serum. *Am J Physiol*; 197: 984-8.
- [70] Moore FA (1999): The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg*; 178: 449-53.
- [71] Murphy M, Carmichael AJ, Lawler PG, White M, Cox NH (2001): The incidence of hydroxyethyl starch-associated pruritus. *Br J Dermatol*; 144: 973-6.
- [72] Mythen MG, Webb AR (1994): Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med*; 20: 99-104.
- [73] Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R (2003): Repetitive Large-Dose Infusion of the Novel Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in Patients with Severe Head Injury. *Anesth Analg*; 96: 1453-9.
- [74] Ng KF, Lam CC, Chan LC (2002): In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*; 88: 475-80.
- [75] Nielsen VG, Baird MS (2000): Extreme hemodilution in rabbits: an in vitro and in vivo Thrombelastographic analysis. *Anesth Analg*; 90: 541-5.
- [76] Nolan J (1999): Fluid replacement. *Br Med Bull*; 55: 821-43.
- [77] Payen JF, Baruch M, Horvilleur E, Richard M, Gariod T, Polack B (1998): Changes in specific markers of haemostasis during reduction mammoplasty. *Br J Anaesth*; 80: 464-6.
- [78] Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF (2000): The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastograph®. *Anesth Analg*; 90: 795-800.
- [79] Petroianu GA, Maleck WH, Koetter KP, Liu J, Schmitt A (2003): Effect of in vitro hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran on the activity of plasma clotting factors. *Crit Care Med*; 31: 250-4.

- [80] Ragaller MJ, Theilen H, Koch T (2001): Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*; 12: S33-9.
- [81] Roche AM, James MF, Grocott MP, Mythen MG (2002): Coagulation effects of in vitro serial haemodilution with a balanced electrolyte hetastarch solution compared with a saline-based hetastarch solution and lactated Ringer's solution. *Anaesthesia*; 57: 950-5.
- [82] Ruttmann TG, James MF (1999): Pro-coagulant effect of in vitro haemodilution is not inhibited by aspirin. *Br J Anaesth*; 83: 330-2.
- [83] Ruttmann TG, James MF, Aronson I (1998): In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth*; 80: 612-6.
- [84] Ruttmann TG, James MF, Lombard EH (2001): Haemodilution-induced enhancement of coagulation is attenuated in vitro by restoring antithrombin III to pre-dilution concentrations. *Anaesth Intensive Care*; 29: 489-93.
- [85] Ruttmann TG, James MF, Viljoen JF (1996): Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth*; 76: 412-4.
- [86] Schadt JC, Ludbrook J (1991): Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol*; 260: H305-18.
- [87] Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U (1999): Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*; 90: 1265-70.
- [88] Schierhout G, Roberts I (1998): Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Bmj*; 316: 961-4.
- [89] Schumacher J, Klotz KF (2001): Perioperative Infusionstherapie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 36: 225-42.
- [90] Sharma AD, Sreeram G, Erb T, Grocott HP, Slaughter TF (2000): Leukocyte-reduced blood transfusions: perioperative indications, adverse effects, and cost analysis. *Anesth Analg*; 90: 1315-23.

- [91] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA (1999): Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*; 88: 312-9.
- [92] Sinclair S, James S, Singer M (1997): Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Bmj*; 315: 909-12.
- [93] Spahn DR, Casutt M (2000): Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology*; 93: 242-55.
- [94] Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, Ivankovich AD (1987): Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit*; 3: 25-30.
- [95] Spöhr F, Böttiger BW (2002): Fremdblut sparende Maßnahmen. *Anaesthesist*; 51: 221-33.
- [96] Ständer S, Bone HG, Machens HG, Aberle T, Burchard W, Prien T, Luger TA, Metze D (2002): Hydroxyethyl starch does not cross the blood-brain or the placental barrier but the perineurium of peripheral nerves in infused animals. *Cell Tissue Res*; 310: 279-87.
- [97] Standl T (2001): Albumin. In: Boldt J (Hrsg), *Volumenersatztherapie*. Stuttgart; New York: Thieme, 39-61.
- [98] Strauss RG (1981): Review of the effects of hydroxyethyl starch on the blood coagulation system. *Transfusion*; 21: 299-302.
- [99] Strauss RG, Stansfield C, Henriksen RA, Villhauer PJ (1988): Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion*; 28: 257-60.
- [100] Tocantins LM, Carroll RT, Holburn RH (1951): The clot accelerating effect of dilution on blood and plasma. Relation to the mechanisms of coagulation of normal and haemophilic blood. *Blood*; 6: 720-39.
- [101] Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG (1999): An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med*; 25: 258-68.

- [102] Treib J, Haass A, Pindur G (1997): Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost*; 78: 974-83.
- [103] Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K (1996): All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrhheologic conditions, and coagulation. *Transfusion*; 36: 450-5.
- [104] Treib J, Haass A, Pindur G, Seyfert UT, Treib W, Grauer MT, Jung F, Wenzel E, Schimrigk K (1995): 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: 1452-6.
- [105] Treib J, Haass A, Schimrigk K (1997): European hydroxyethyl starch: a safe and inexpensive alternative to albumin. *Anesth Analg*; 85: 709.
- [106] Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD (1989): Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*; 69: 69-75.
- [107] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D (2002): Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama*; 288: 1499-507.
- [108] Von Kaulla KN, Kaye H, von Kaulla E, Marchioro TL, Starzl TE (1966): Changes in blood coagulation, before and after hepatectomy or transplantation in dogs and man. *Arch Surg*; 92: 71-9.
- [109] Vorweg M, Hartmann B, Knüttgen D, Jahn MC, Doehn M (2001): Management of fulminant fibrinolysis during abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 15: 764-7.
- [110] Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Fackelmayer A, Boldt J (1999): Effect of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [6% HES (130/0.4)] on blood and plasma volumes after bleeding in 12 healthy male volunteers. *Clin Drug Invest*; 17: 119-125.

- [111] Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Müller M, Baron JF (1998): Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [HES (130/0.4)] after single-dose infusion of 6% or 10% solutions in healthy volunteers. *Clin Drug Invest*; 16: 151-160.
- [112] Warren BB, Durieux ME (1997): Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth Analg*; 84: 206-12.
- [113] Wilkes NJ, Woolf RL, Powanda MC, Gan TJ, Machin SJ, Webb A, Mutch M, Bennett-Guerrero E, Mythen M (2002): Hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution (Hextend®)—pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in healthy volunteers. *Anesth Analg*; 94: 538-44.

8 Tabellarischer Anhang

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gerinnungsanalytik mit dem roTEG Coagulation Analyzer in tabellarischer Form aufgeführt. Die Darstellung der Messwerte erfolgt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Zum besseren Verständnis zuvor die Erklärung der Studiengruppen, Messzeitpunkte und TEG-Parameter:

Gruppe I Infusion von NaCl 0.9% zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).

Gruppe II Infusion von Ringer-Laktat zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).

Gruppe III Infusion von 6% HES 130/0.4 in Kombination mit Ringer-Laktat zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).

Gruppe IV Infusion von 6% HES 670/0.75 in Elektrolytlösung in Kombination mit Ringer-Laktat zum perioperativen Volumenersatz (21 Patienten).

T0 Nach Narkoseeinleitung.

T1 Operationsende.

T2 5 Stunden nach dem Operationsende.

T3 Am Morgen des 1. postoperativen Tages.

T4 Am Morgen des 2. postoperativen Tages.

CT Gerinnungszeit (coagulation time): Zeit von Beginn der Messung bis zur Detektion eines Gerinnungsereignisses. CT spiegelt die Funktion der Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Gerinnungssystems wieder.

CFT Gerinnselbildungszeit (clot formation time): Zeit vom Gerinnungsbeginn bis zum Erreichen einer Amplitude von 20 mm. CFT erfasst die Dynamik der Gerinnselbildung und gibt daher über die Geschwindigkeit der Fibrinbildung und dessen Polymerisation Auskunft. Einfluss nehmen neben den Gerinnungsfaktoren der Fibrinogenspiegel sowie die Zahl und die Funktion der Thrombozyten.

MCF Maximale Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness): MCF gibt über die mechanischen Eigenschaften des Gerinnsels Auskunft. Daher beeinflussen die Fibrinogenkonzentration, Thrombozytenzahl und -funktion und die Faktoren VIII und XIII diesen Parameter.

Tabelle 13: InTEG-Analyse Gruppen I&II

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <160 s)					
Gruppe I NaCl	146±11	129±12†	131±11†	141±11	150±12
Gruppe II RL	151±14	130±12†	131±14†	139±11	152±10
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe I NaCl	59±7	65±11	63±11	61±8	56±11
Gruppe II RL	66±8	71±12	72±10	68±8	69±10
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe I NaCl	68±7	66±8	65±5	66±5	69±5
Gruppe II RL	66±8	65±7	64±6	64±4	67±4

†p<0.05 zum Ausgangswert

Tabelle 14: ExTEG-Analyse Gruppen I&II

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <50 s)					
Gruppe I NaCl	30±5	27±4	26±3	31±2	32±4
Gruppe II RL	32±4	27±5	26±4	30±3	31±3
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe I NaCl	75±9	99±13†	102±15†	85±8	68±11
Gruppe II RL	80±10	102±14†	105±14†	87±10	72±9
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe I NaCl	64±7	62±8	60±8	63±5	64±6
Gruppe II RL	61±4	60±5	60±5	62±6	66±5

†p<0.05 zum Ausgangswert

Tabelle 15: ApTEG-Analyse Gruppen I&II

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <50 s)					
Gruppe I NaCl	34±6	36±5	36±5	36±6	34±4
Gruppe II RL	35±8	33±9	35±5	32±6	30±5
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe I NaCl	80±10	108±13†	104±12†	91±11	70±10
Gruppe II RL	85±9	114±12†	116±13†	89±10	78±12
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe I NaCl	62±6	59±6	60±6	62±6	65±4
Gruppe II RL	59±5	58±6	58±5	61±5	64±4

†p<0.05 zum Ausgangswert

Tabelle 16: HepTEG-Analyse Gruppen I&II

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <160 s)					
Gruppe I NaCl	135±13	130±14	128±13	133±12	134±15
Gruppe II RL	137±12	133±20	131±18	135±13	132±14
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe I NaCl	58±6	77±10†	73±8†	64±7	56±5
Gruppe II RL	62±7	79±11†	74±10†	67±8	59±10
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe I NaCl	65±5	62±5	63±4	64±5	66±6
Gruppe II RL	63±6	61±5	61±4	62±4	65±5

†p<0.05 zum Ausgangswert

Tabelle 17: InTEG-Analyse Gruppen III&IV

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <160 s)					
Gruppe III Voluven®	138±12	144±15	145±16	144±16	138±11
Gruppe IV Hextend®	136±12	157±18†*	159±16†*	157±18†*	141±13
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe III Voluven®	51±7	75±11	75±9	60±8	61±7
Gruppe IV Hextend®	50±6	94±15†*	102±18†*	105±16†*	74±11
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe III Voluven®	61±5	60±5	58±5	62±4	60±5
Gruppe IV Hextend®	64±6	57±7	57±6	58±7	63±6

†p<0.05 zum Ausgangswert; * p<0.05 im Gruppenvergleich

Tabelle 18: ExTEG-Analyse Gruppen III&IV

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <50 s)					
Gruppe III Voluven®	28±2	31±4	31±3	30±3	27±4
Gruppe IV Hextend®	24±4	38±4†*	37±5†*	33±4†	25±4
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe III Voluven®	72±8	102±11†	90±11†	93±10†	80±11
Gruppe IV Hextend®	69±10	121±18†*	135±17†*	122±18†*	95±13
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe III Voluven®	62±6	58±5	58±6	59±6	60±6
Gruppe IV Hextend®	63±7	50±8†*	49±8†*	55±7	63±6

†p<0.05 zum Ausgangswert; * p<0.05 im Gruppenvergleich

Tabelle 19: ApTEG-Analyse Gruppen III&IV

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <50 s)					
Gruppe III Voluven®	32±3	34±4	33±3	30±4	31±4
Gruppe IV Hextend®	27±3	33±6	31±5	29±6	26±5
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe III Voluven®	80±9	110±11†	99±8†	85±7	87±8
Gruppe IV Hextend®	77±11	129±14†*	121±17†*	123±15†*	85±12
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe III Voluven®	61±5	58±5	59±6	60±4	61±6
Gruppe IV Hextend®	60±7	54±8	54±6	55±7	60±7

†p<0.05 zum Ausgangswert; * p<0.05 im Gruppenvergleich

Tabelle 20: HepTEG-Analyse Gruppen III&IV

	T0	T1	T2	T3	T4
CT (s) (Referenzwert: <160 s)					
Gruppe III Voluven®	132±12	133±11	134±12	130±13	133±12
Gruppe IV Hextend®	125±15	154±16†*	147±17†*	135±16	133±15
CFT (s) (Referenzwert: <180 s)					
Gruppe III Voluven®	50±7	76±10†	66±7†	51±6	52±5
Gruppe IV Hextend®	48±9	96±14†*	105±15†*	97±14†*	65±10†
MCF (mm) (Referenzwert: 53-74 mm)					
Gruppe III Voluven®	60±5	55±5	62±6	61±5	58±6
Gruppe IV Hextend®	64±6	56±7	56±7	57±8	62±7

†p<0.05 zum Ausgangswert; * p<0.05 im Gruppenvergleich

9 Tabellenverzeichnis

1	Zusammensetzung der verwendeten Infusionslösungen	13
2	Physikochemische und pharmakodynamische Eigenschaften gebräuchlicher HES-Lösungen	17
3	Biometrische und perioperative Daten	26
4	kumulative Flüssigkeitsbilanz Gruppen I&II	27
5	kumulative Flüssigkeitsbilanz Gruppen III&IV	28
6	Blutprodukt- und Katecholaminverbrauch Gruppen I&II	29
7	Blutprodukt- und Katecholaminverbrauch Gruppen III&IV	29
8	Hämodynamik Gruppen I&II	30
9	Hämodynamik Gruppen III&IV	30
10	Laborwerte Gruppen I&II	31
11	Laborwerte Gruppen III&IV	32
12	Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt Gruppe I&II	43
13	InTEG-Analyse Gruppen I&II	75
14	ExTEG-Analyse Gruppen I&II	75
15	ApTEG-Analyse Gruppen I&II	76
16	HepTEG-Analyse Gruppen I&II	76
17	InTEG-Analyse Gruppen III&IV	77
18	ExTEG-Analyse Gruppen III&IV	77
19	ApTEG-Analyse Gruppen III&IV	78
20	HepTEG-Analyse Gruppen III&IV	78

10 Abbildungsverzeichnis

1	Amylopektin-Molekül	14
2	Molekulargewichtsverteilung von Voluven®	20
3	roTEG Coagulation Analyzer	21
4	Prinzip der roTEG-Analyse	22
5	Skalierung und Parameter der roTEG-Analyse	23
6	InTEG-Analyse Gruppen I&II	34
7	ExTEG-Analyse Gruppen I&II	35
8	ApTEG-Analyse Gruppen I&II	36
9	HepTEG-Analyse Gruppen I&II	37
10	InTEG-Analyse Gruppen III&IV	39
11	ExTEG-Analyse Gruppen III&IV	40
12	ApTEG-Analyse Gruppen III&IV	41
13	HepTEG-Analyse Gruppen III&IV	42

11 Lebenslauf

Personalien

Name: Alexander Schellhaaß
Geburtsdatum: 26. März 1977
Geburtsort: Landau i. d. Pfalz
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig

Schulbildung

1983 - 1987 Grundschohle
1987 - 1996 Leibniz-Gymnasium Neustadt/Weinstraße
28.06.1996 Abitur

Zivildienst

1996 - 1997 DRK Rettungsdienst KV Neustadt/Weinstraße

Studium

WS 1997/98 Beginn des Studiums der Medizin an der Universität
Heidelberg / Fakultät für klinische Medizin Mannheim
16.09.1999 Ärztliche Vorprüfung
29.08.2000 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.09.2002 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2002-09/2003 Praktisches Jahr
Theresienkrankenhaus Mannheim: Innere Medizin, Anästhesie
Bezirksspital Brugg / Schweiz: Chirurgie
12.11.2003 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit / AIP

Seit 01.01.2004 Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin,
Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Boldt für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können. Weiterhin danke ich ihm für die wissenschaftliche Anleitung und die stetige Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation.

Für die Einarbeitung in die Thematik und die Messmethodik bedanke ich mich bei Herrn Günter Haisch.

Bei den Mitarbeitern der Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung während der Durchführung des praktischen Teils der Arbeit bedanken.