

Hämostase im Schock*

Teil 4: Spezielle pathophysiologische Aspekte

Zusammenfassung

Azidose, Hypothermie, Hypokalziämie und Hämodilution können die Hämostase klinisch relevant beeinträchtigen, während Gifte kaum eine Rolle spielen. Darüber hinaus kann jede Infusionstherapie zum Flüssigkeits- oder Volumenersatz die Hämostase stören. Während die Auswirkungen von Kristalloiden (wie 0,9% NaCl und plasmaadaptierten Lösungen) sowie von Humanalbumin weitgehend auf den Dilutionseffekt begrenzt bleiben, kommen im Fall der künstlichen Kolloide darüber hinaus gehende spezifische Effekte hinzu. Hier hat Dextran die stärksten und Gelatine die geringsten negativen Effekte. Die negativen Hämostaseeffekte von Hydroxyethylstärke haben bei 6% HES 130/0,4 gegenüber älteren Präparationen deutlich an Relevanz verloren.

Abstract

Clinically relevant influential factors on haemostasis are acidosis, hypothermia, hypocalcaemia and haemodilution, whereas the relevance of poisons is very limited. Each infusion therapy for fluid or volume replacement has potentially negative effects on haemostasis. While the effects of crystalloids (such as physiological saline and plasma-adapted solutions) or human albumin are mainly restricted to the dilutional effect, artificial colloids elicit additional specific effects. Here, dextran produces the strongest, gelatine the least negative effects on haemostasis. Negative haemo-

Haemostasis in shock

Part 4: Special pathophysiological aspects

A. Gänsslen · H.A. Adams · G. Baumann · I. Cascorbi · M. Emmel · D. Fischer · S. Flohé · D. Fries · S. Geiger · A.R. Heller · F. Hildebrand · E. Klar · H.J. Klippe · L. Lampl · H. Prange · U. Rolle · A. Sarrafzadeh · R.E. Scharf · T. Standl · W. Teske · G. Werner · R. Zander – Sektion Schock der DIVI

static effects of HES have lost relevance, as becomes obvious when HES 130/0.4 is compared with older preparations.

Klinisch führende Einflussfaktoren

Grundlagen

Zu einer Hämostasestörung tragen – mit absteigender Intensität – insbesondere folgende klinisch relevante Einflussfaktoren bei (Abb. 1):

- Azidose,
- Hypothermie,
- Hypokalziämie und
- Hämodilution (erniedrigter Hämatokrit).

Die Literatur zu diesen Einflussfaktoren, die für sich allein oder in Kombination zu einer Hämostasestörung beitragen, ist kaum überschaubar und in ihren Aussagen teilweise widersprüchlich, so dass hier nur eine zusammenfassende Darstellung erfolgt.

Azidose

Die Azidose hat negative Effekte sowohl auf die Thrombozyten als auch auf die plasmatische Hämostase.

Eine Azidose geht mit einer Abnahme der zirkulierenden Thrombozyten und damit der **Thrombozytenzahl** einher [1,2] und hemmt die **Thrombozytenaggregation** [3,4,5]. Neben strukturellen Veränderungen der Thrombozyten

* Hämostase im Schock

Teil 1: Historische Aspekte (Anästh Intensivmed 2014;55:181-189)

Teil 2: Physiologie der Hämostase (Anästh Intensivmed 2014;55:272-281)

Teil 3: Allgemeine Pathophysiologie der Hämostase (Anästh Intensivmed 2016;57:14-23)

Schlüsselwörter

Hämostase – Azidose – Hypothermie – Hypokalziämie – Hämodilution – Kristalloide – Kolloide

Keywords

Haemostasis – Acidosis – Hypothermia – Hypocalcaemia – Haemodilution – Crystalloids – Colloids

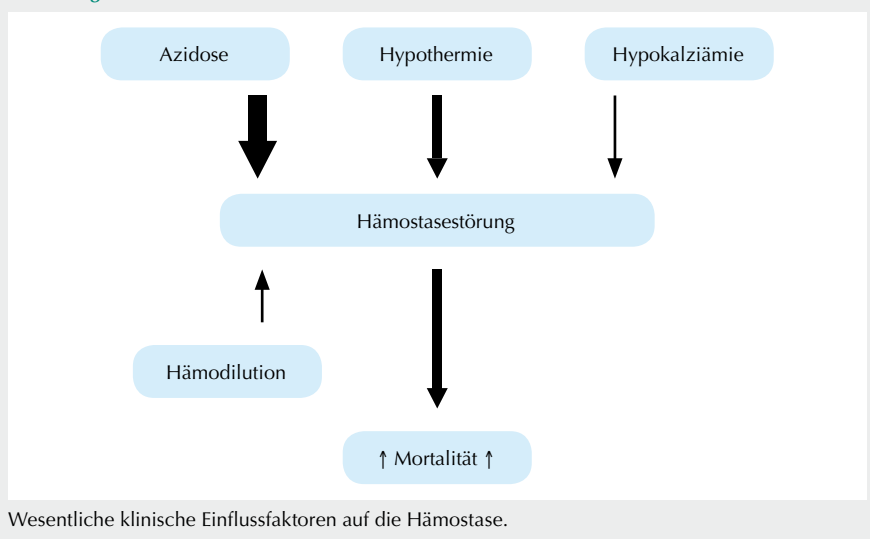
fanden sich auch Hinweise auf eine verstärkte Inflammation [5]. Die verminderte Aktivität der **Gerinnungsfaktoren** bei Azidose ist

hinreichend belegt [2,6,7]; zusätzlich wird eine Gerinnungsinhibition durch azidosebedingte Protein-C-Aktivierung diskutiert [8,9].

Weiter sind folgende Einzelbefunde zu erwähnen:

- Eine starke Azidose verlängert die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und vermindert den Quick-Wert [10].
- In der Analyse mittels TEG (Thrombelastographie) oder ROTEM (Rotationsthrombelastometrie) hatte eine Azidose negative Effekte auf verschiedene Parameter der Gerinnungsbildung und Gerinnselfestigkeit [10,11,12]. Einige Parameter wie die CT (Clotting Time) und die MCF (Maximum Clot Firmness) wurden jedoch erst bei sehr niedrigen pH-Werten [2,10,11,13] – teils bis pH 6,8 [12] – oder begleitender Hypothermie [13] relevant beeinflusst.
- Da Erythrozytenkonzentrate mit zunehmender Lagerungsdauer einen BE (base excess, Basendefizit) bis -50 mmol/l aufweisen, kann deren Transfusion eine Azidose verstärken [14].

Abbildung 1



Es gibt Hinweise, dass die negativen Effekte der Azidose auf die Hämostase nicht oder nur unvollständig reversibel sind.

In *vitro* war die Azidose-Wirkung auf diverse Parameter der Hämostase reversibel [11,15]. In *vivo* war der Effekt einer metabolischen Azidose nach HCl-Infusion beim Schwein mit nachfolgender Pufferung dagegen nicht vollständig reversibel [1,2] – so verblieben die Fibrinogen-Konzentration bei etwa 70% und die Thrombozytenzahl bei etwa 50% des Ausgangswertes [1].

Hypothermie

Hypothermie ist in der Traumatologie als Körperkerntemperatur (KKT) <35 °C definiert [16]; sie hat negative Effekte auf Thrombozyten und plasmatische Hämostase sowie die Morbidität und Mortalität bestimmter Patientengruppen.

Die differenzierten Effekte der Hypothermie auf die Thrombozyten und die plasmatische Hämostase treten ab einer KKT <34 °C [6,10,17,18] deutlicher auf – während eine Verminderung der KKT auf 35 °C keinen relevanten Einfluss hat [19].

Eine Hypothermie geht mit einer Abnahme der **Thrombozytenzahl** [20, 21,22] sowie einer Störung der **Thrombozytenadhäsion** und **-aggregation** einher [17].

Bezüglich der **plasmatischen Hämostase** müsste schon aus theoretischen Überlegungen jede Temperaturabnahme um 1 °C eine Minderung der Aktivität der beteiligten Enzyme um 4-10% bedingen [23].

- Verschiedene Autoren haben hypothermiebedingte Effekte auf Laborwerte wie aPTT und Quick untersucht. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich. In mehreren Studien [24,25,26] wurde eine Verlängerung der aPTT und ein Abfall des Quick-Werts gezeigt – während sich diese Werte in einer weiteren Studie [21] nicht relevant änderten oder be-

stimmte TEG-Parameter nur dann, wenn die Analysen nicht bei 37 °C erfolgten, sondern das Messgerät auf die verminderte KKT eingestellt wurde.

- Klinische Untersuchungen mittels TEG oder ROTEM [10,13,17,21,27] zeigten eine verzögerte Gerinnungsbildung, aber nicht zwingend eine Verminderung der MCF.
- Bei unterschiedlichen Graden der Hypothermie wurden u. a. eine herabgesetzte Interaktion des von-Willebrand-Faktors (vWF) mit dem Glykoprotein (GP)-Ib-IX-V-Komplex [28] und eine verminderte Aktivität verschiedener Gerinnungsfaktoren [6,17] beschrieben.

Der Einfluss der Hypothermie auf das **fibrinolytische System** ist weitgehend unklar. Es wurden sowohl eine Hyperfibrinolyse [20] als auch fehlende Effekte auf die Fibrinolyse [13] beschrieben.

Die Effekte der Hypothermie auf die Hämostase sind generell reversibel [4,13,29]. Dies ist sowohl für die akzidentelle Hypothermie als auch für die therapeutische Hypothermie relevant.

Der klinische Einfluss der akzidentellen Hypothermie zeigt sich v. a. bei Traumapatienten – sie wurde in diesem Kollektiv als unabhängiger Faktor der Letalität identifiziert [30,31,32]. Auch bei chirurgischen Patienten außerhalb der Akuttraumatologie führt bereits eine milde Hypothermie von 34-36 °C zu einem Anstieg des intraoperativen Blutverlustes und erhöht den Transfusionsbedarf [33].

In der klinischen **Routinediagnostik** werden temperaturbedingte Einflüsse auf die Hämostase oft nicht erfasst, da die Messungen meist bei einer auf 37 °C eingestellten Proben temperatur erfolgen und hypothermiebedingte Effekte dann nicht zur Geltung kommen können. Umgekehrt gilt, dass bei hypothermen Patienten die Erhöhung der Proben temperatur auf 37 °C – wegen der konsekutiv verminderten Löslichkeit von CO₂ mit

steigendem Partialdruck in der Probe – eine respiratorische Azidose erzeugt, was als azidosebedingte Hämostasestörung fehlinterpretiert werden kann [34].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine Hypothermie ab einer KKT <34 °C eine kombinierte Störung der thrombozytären und plasmatischen Hämostase induziert.

Kombinierte Effekte von Azidose und Temperatur

Die negativen Hämostaseeffekte der Azidose werden durch eine Hypothermie verstärkt.

Dazu tragen verschiedene Einflussgrößen bzw. deren Kombination bei [13,35]. Weiter ist sowohl bei Hypothermie als auch bei Azidose die Verfügbarkeit von Fibrinogen vermindert [36]. Die Kombination von Azidose und Hypothermie tritt vor allem bei Traumapatienten auf und kann deren Prognose relevant beeinträchtigen [37,38,39].

Kalzium

Die normale Kalzium-Konzentration des Plasmas beträgt etwa 2,5 mmol/l, wovon knapp die Hälfte an Protein (vornehmlich Albumin) gebunden ist. Für die Hämostase ist die Konzentration des ionisierten (freien) Ca²⁺ entscheidend; hier beträgt der Normalbereich 1,1 - 1,3 mmol/l.

Bei etwa 10% der Traumapatienten liegt eine schwere Hypokalziämie (Ca²⁺ <0,9 mmol/l) vor, wobei die Ursache offen ist [40]. Wegen der pH-Abhängigkeit der Proteinbindung nimmt die Ca²⁺-Konzentration bei Azidose zwar geringfügig zu; dieser günstige Effekt kann die negativen Effekte der Azidose auf die Hämostase jedoch vermutlich nicht kompensieren. In Bezug auf die Verminderung des freien Kalziums wird eine Ca²⁺-Bindung durch Laktat (Chelatbildung) und auch durch Kolloide diskutiert:

- Bezüglich Laktat [41] kann eine lineare Abnahme der Ca^{2+} -Konzentration um etwa 0,05 mmol/l pro 1 mmol/l Laktat-Anstieg angenommen werden [42], was bei einer Laktat-Konzentration von 10 mmol/l eine Reduktion des ionisierten Kalziums von 1,20 auf eine therapiebedürftige Konzentration von 0,70 mmol/l bedeutet – wobei hier auch das in Erythrozytenkonzentraten mit der Lagerungsdauer zunehmend vorhandene Laktat zu beachten ist [14].
- Von den künstlichen Kolloiden kann nur die negativ geladene Gelatine Kalzium binden [40], was aber wegen der relativ geringen Bindungskapazität und der eingesetzten Infusionsvolumina klinisch nicht relevant erscheint.

Auch Blutprodukte können eine Hypokalzämie begünstigen. Gefrierplasma und Thrombozytenkonzentrate (weniger Erythrozytenkonzentrate) enthalten kalziumbindendes Zitrat zur Gerinnungshemmung. Zitrat wird rasch hepatisch metabolisiert und das gebundene Kalzium wieder freigesetzt; dieser Metabolismus kann bei Patienten mit hepatischer Insuffizienz – z. B. im Schock – jedoch deutlich eingeschränkt sein [43].

Hämodilution

Es gibt Hinweise, dass die Thrombozyten bei einem normalen Hämatokrit durch die Masse der Erythrozyten im Strömungsprofil des Blutes an den Rand gedrängt werden und diese Lateralisierung zirkulierender Thrombozyten den Kontakt zur Gefäßwand und damit die primäre Hämostase begünstigt [44,45,46].

In diesem Zusammenhang wurde bei anämischen bzw. polyzythämischen Patienten gezeigt, dass sich die Blutungszeit verlängerte bzw. verkürzte [47].

Darüber hinaus wird auch die **plasmatische Hämostase** – schon durch den Verdünnungseffekt – beeinträchtigt. Eine Hämodilution auf einen Hämatokrit

<18 oder einen Hämoglobin (Hb)-Wert <6,0 g/dl entspricht bereits rechnerisch einer verbleibenden plasmatischen Faktorenkonzentration <30% – damit nimmt der Quick-Wert entsprechend ab und die aPTT wird verlängert. In der ROTEM- bzw. TEG-Analyse [48,49] resultierten eine signifikante Abnahme der MCF, eine signifikante Abnahme des α -Winkels als Hinweis auf eine verlangsamte Gerinnelbildung sowie eine verlängerte CFT (Clot Formation Time, Gerinnelbildung) als Hinweis auf eine eingeschränkte Thrombozyten-Fibrinogen-Interaktion, was mit einer verminderten Fibrinogen-Konzentration und Thrombozytenzahl einherging. Weitere Dilutionsansätze mit verschiedenen Infusionslösungen haben vorwiegend eine Hypokoagulabilität [50,51] belegt. Die in einigen Studien im Rahmen der Hämodilution beobachtete Hyperkoagulabilität [52,53] dürfte methodisch bedingt sein [54,55].

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass eine akute Hämodilution auf einen Hämatokrit <18 bzw. eine Hb-Konzentration <6 g/dl sowohl die primäre Hämostase als auch die plasmatische Hämostase beeinträchtigt.

Gifte

Schlangengifte

In Schlangengiften enthaltene Proteine können die Hämostase massiv aktivieren oder auch hemmen. Meist handelt es sich bei den Schlangengiften um Gemische verschiedener Wirkstoffe.

Hämostaseaktivierende Schlangengifte können bestimmte Gerinnungsfaktoren direkt aktivieren, diesen Faktoren ähnlich sein oder mit Thrombozyten interagieren.

- Das Gift von Lanzenottern sowie bestimmter Vipern- und Kobra-Arten enthält Proteasen, die spezifisch den

F V aktivieren. Vipern und Grubenottern bilden F X-Aktivatoren, von denen die Metalloproteinase RVV-X der Kettenviper **Vipera russelli** als der stärkste F X-Aktivator gilt.

- Weiter sind in vielen Schlangengiften Prothrombin-Aktivatoren enthalten. So wirkt das Gift der in Australien vorkommenden Östlichen Braunschlange **Pseudonaja textilis**, das einen Komplex von F X und F V enthält, als Prothrombin-Protease und kann Prothrombin in Thrombin überführen [56]. Neben Prothrombin-Aktivatoren gibt es auch Thrombin-artige Proteasen wie Venombin A, B und A/B, die z. B. im Gift der südamerikanischen Lanzenotter **Bothrops jararaca** enthalten sind.
- In vielen Schlangengiften wurden C-Typ-Lectine gefunden, die mit Oberflächenrezeptoren von Thrombozyten wie GP Ib oder den Kollagenrezeptoren $\alpha_2\beta_1$ und GP VI interagieren und so die Thrombozyten aktivieren. Im Gegensatz zu multimeren C-Typ-Lectinen (wie Aggretin und Bilinexin) hemmen heterodimere C-Typ-Lectine (wie Echicetin) die Thrombozytenaggregation [57].

Hämostasefördernde Schlangengifte können die plasmatische Hämostase bis hin zur Verbrauchskoagulopathie aktivieren. Der gemeinsame Effekt der Prothrombin-Aktivatoren und der Thrombin-artigen Proteasen der Schlangengifte besteht in der Überführung von Fibrinogen in Fibrin, was letztlich Thrombosen und Embolien mit tödlichem Verlauf auslösen kann.

Hämostasehemmende Schlangengifte wirken vor allem auf F IX und F X sowie auf Prothrombin.

Bothrojaracin aus der bereits erwähnten Lanzenotter **Bothrops jararaca** hemmt die Thrombin-vermittelte Thrombozytenaktivierung und die Bindung von Thrombin an Fibrinogen und Thrombomodulin. Die Protein-C-Aktivierung wird dagegen vermindert.

- Gifte von Grubenottern, Vipern und Giftnattern enthalten Metalloproteinasen und Serin-Proteasen mit fibrin(ogen)olytischer Aktivität.
- Weiterhin wurden in den Giften vieler Schlangenarten Phospholipase A₂-Inhibitoren gefunden, die ebenfalls die Hämostase hemmen.

Die starke fibrinolytische Wirkung von Schlangengiften ist für die Entwicklung von Arzneistoffen zur Behandlung von Thrombosen interessant [58]. **Alfimeprase**, eine rekombinante, genetisch modifizierte Variante der Metalloproteinase Fibrolase aus dem Nordamerikanischen Kupferkopf (**Agkistrodon contortrix contortrix**), wurde klinisch erprobt, die Entwicklung aber nicht weiter verfolgt. Ancrod aus dem Gift der Malaien-Mokassinotter (**Calloselasma rhodostoma**) befindet sich in klinischer Prüfung.

Bestimmte C-Typ-Lectine (siehe oben) und eine Vielzahl von Disintegrinen hemmen speziell die **Thrombozytenaggregation**. Die Substanzen sind effektive Hemmstoffe der GP IIb/IIIa-Rezeptoren, des Vitronectin-Rezeptors $\alpha\beta_3$ und des Fibronectin-Rezeptors $\alpha_5\beta_1$ [59].

Pflanzliche Gifte

Die in **Sauerampfer** enthaltene Oxalsäure kann bei zu hoher Aufnahme Hämostasestörungen auslösen. Oxalsäure wirkt als Chelatbildner von Ca²⁺-Ionen und hemmt – neben weiteren Effekten – damit die Aktivierung der F II, VII, IX und X [60]. Waldmeister enthält ca. 1% Cumarin und kann daher ebenfalls die Hämostase hemmen.

Antikoagulanzen als Rattengift

Bei den in Deutschland verwendeten Rattengiften handelt es sich meist um die Vitamin-K-Antagonisten Warfarin oder Dicumarol. Warfarin findet in der Humanmedizin breite Anwendung und ist in zugelassenen Arzneimitteln enthalten. Die Cumarin-Derivate inhibieren den Vitamin-K-Zyklus und verhindern hierdurch die Glutamylcarboxylierung der F II, VII, IX und X. Durch Zusatz zu Getreideködern nehmen Ratten eine hohe Dosis auf und verbluten an den Folgen der massiven Gerinnungsstörung.

Effekte von Kristalloiden und Kolloiden

Jede Infusionstherapie zum Flüssigkeits- oder Volumenersatz [61,62] hat potenziell negative Effekte auf die Hämostase. Während die Auswirkungen von plasmaadaptierten Kristalloiden sowie von Humanalbumin weitgehend auf den Dilutionseffekt begrenzt bleiben, kommen im Fall der künstlichen Kolloide spezifische Effekte hinzu.

Die Effekte verschiedener **Kristalloide** auf die Hämostase wurden von Orbezo Cortés et al. mittels einer strukturierten Literaturanalyse [63] ausgewertet. Für plasmaadaptierte Lösungen, Ringer-Laktat und 0,9% NaCl konnten bei größeren Eingriffen bezüglich Blutverlust und Transfusionsbedarf keine relevanten Unterschiede gezeigt werden. Allenfalls bei Hochrisikopatienten fanden sich leichte Nachteile für 0,9% NaCl [63] – wobei im Fall von 0,9% NaCl nicht nur die Dilution der Gerinnungsfaktoren, sondern bei Infusion größerer Mengen zusätzlich die durch fehlende Bikarbonatbildner entstehende metabolische Dilutionsazidose [61] sowie die durch die unphysiologisch hohe Cl-Konzentration bedingte hyperchlorämische Azidose [64] zum Tragen kommen.

Über die Effekte der künstlichen Kolloide Gelatine, Dextran und Hydroxyethylstärke (HES) sowie des natürlichen Kolloids Humanalbumin (HA) auf die Hämostase liegen zahlreiche, teils widersprüchliche Befunde vor. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Untersuchungsansätzen und methoden, unter denen die (Rotations-)Thrombelastographie (TEG) bzw. Thrombelastometrie (TEM) in den letzten Jahren dominieren, während die Gerinnungstests in den Hintergrund getreten sind. Hier soll nur eine zusammenfassende Bewertung erfolgen.

Unter den künstlichen Kolloiden hat das klinisch obsolet gewordene **Dextran** die stärksten hämostasehemmenden Effekte [65]; sie nehmen mit dem mittleren Mo-

lekulargewicht (mMG) und dosisabhängig zu [66]. Die Substanz beeinträchtigt die Adhäsion der Thrombozyten durch Umhüllung (**coating**) und reduziert darüber hinaus die Aktivität der F II, V und VIII [67,68].

Die über den Dilutionseffekt hinausgehenden Effekte von **Gelatine** auf die Hämostase gelten im Vergleich zu HES als insgesamt gering und klinisch kaum relevant, so dass für Gelatinelösungen keine hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis (HEMD) angegeben wird [69,70]. Neuere Untersuchungen mittels TEG/TEM haben dieses Bild, hier insbesondere im Vergleich mit HES, weiter differenziert.

HES vermindert die Aktivität des vWF und von F VIII [71,72] und beeinträchtigt die Thrombozytenfunktion, Fibrin-Polymerisation und Thrombusstabilität durch Blockade von GP IIb/IIIa-Rezeptoren [73]. Die Effekte sind bei Patienten mit der Blutgruppe 0 besonders ausgeprägt [74,75] – zur Erklärung kann dienen, dass diese Menschen dispositionell erniedrigte vWF-Plasmaspiegel mit konsekutiver Herabsetzung der F VIII-Aktivität aufweisen. Da die F VIII-Aktivität durch Infusion von 0,3 µg/kg KG Desmopressin (DDAVP) erhöht werden kann, besteht damit eine gewisse Therapieoption für eine HES-induzierte Hämostasestörung [76].

Die Frage, welche speziellen Eigenschaften des HES-Moleküls – mMG, Substitutionsgrad oder Substitutionsmuster – für die negativen Hämostaseeffekte verantwortlich sind, ist derzeit nicht eindeutig zu beantworten. Insgesamt scheinen die negativen Hämostaseeffekte mit dem Substitutionsgrad [77] und dem mMG [78] zuzunehmen, während der Effekt des Substitutionsmusters (C2:C6-Verhältnis) kein eigenständiger Faktor zu sein scheint [77].

Nachdem die älteren HES-Präparationen klinisch obsolet geworden sind, sind derzeit nur die hämostaseologischen Effekte von HES 130 – dies vor allem im Vergleich mit Kristalloiden, Gelatine-Präparaten und HA – relevant. Erste vergleichende In-vitro-Untersuchungen nach Hämodilution mit 6% HES 200/0,5

und 6% HES 130/0,4 zeigten zunächst keine Unterschiede in der TEG [79] und bei orthopädischen Patienten [80] keine klinisch relevanten Unterschiede in den untersuchten Hämostaseparametern. In einer weiteren TEG-Studie wurde von Fries et al. [81] gezeigt, dass nach einer In-vitro-Hämodilution von 20%, 40% und 60% mit Ringer-Laktat, 4% succinylierter Gelatine (SC-GEL) 30, 6% HES 130/0,4 sowie 6% HES 200/0,5 die negativen Effekte auf verschiedene Parameter der TEG in der Reihenfolge Ringer-Laktat, SC-GEL, HES 130 und HES 200 zunahmen. Dies war auch bei einer Verdünnung der Kolloidproben mit Ringer-Laktat im Verhältnis 1 : 1 der Fall, was durchaus der klinischen Praxis entspricht. Van der Linden et al. [82] fanden dann beim Einsatz von 6% HES 130/0,4 und 4% SC-GEL 30 bei kardiochirurgischen Patienten vergleichbare Werte für Quick, aPTT, Thrombozytenzahl, Blutverlust und Fremdblutbedarf.

Von den künstlichen Kolloiden hat Dextran die stärksten und Gelatine die geringsten negativen Effekte auf die Hämostase. Die negativen Hämostaseeffekte von 6% HES 130/0,4 haben mit einer HEMD von 3 g/kg Körpergewicht und Tag gegenüber älteren HES-Präparationen deutlich an klinischer Relevanz verloren.

Literatur

- Martini WZ, Dubick M, Pusateri A, Park M, Ryan K, Holcomb J: Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma* 2006;61:99-106
- Martini WZ, Dubick M, Wade C, Holcomb J: Evaluation of tris-hydroxymethylaminomethane on reversing coagulation abnormalities caused by acidosis in pigs. *Crit Care Med* 2007;35:1568-1574
- Marumo M, Suehiro A, Kakishita E, Groschner K, Wakabayashi I: Extracellular pH affects platelet aggregation associated with modulation of store-operated Ca⁺⁺ entry. *Thromb Res* 2001;104:353-360
- Hanke A, Dellweg C, Kienbaum P, Weber C, Görlinger K, Rahe-Meyer N: Effects of desmopressin on platelet function under conditions of hypothermia and acidosis: An in vitro study using multiple electrode aggregometry. *Anaesthesia* 2010;65:688-691
- Etulain J, Negrotto S, Carestia A, Pozner RG, Romaniuk MA, D'Atri LP, et al: Acidosis downregulates platelet haemostatic functions and promotes neutrophil proinflammatory responses mediated by platelets. *Thromb Haemost* 2012;107:99-110
- Meng Z, Wolberg A, Monroe DI, Hoffman M: The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: Implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55:886-891
- Martini WZ, Pusateri A, Uscilowicz J, Delgado A, Holcomb J: Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma* 2005;58:1002-1009
- Brohi K, Cohen M, Ganter M, Matthay M, Mackersie R, Pittet J: Acute traumatic coagulo-pathy: Initiated by hypoperfusion: Modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007;245:812-818
- Cohen M, Call M, Nelson M, Calfee C, Esmo C, Brohi K, et al: Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 2012;255:379-385
- Ramaker A, Meyer P, van der Meer J, Struys M, Lisman T, van Oeveren W, et al: Effects of acidosis, alkalosis, hyperthermia and hypothermia on haemostasis: Results of point-of-care testing with the thromboelastography analyser. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:436-439
- Engström M, Schött U, Romner B, Reinstrup P: Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. *J Trauma* 2006;61:624-628
- Viuff D, Lauritzen B, Pusateri A, Andersen S, Rojkaer R, Johansson P: Effect of haemodilution, acidosis, and hypothermia on the activity of recombinant factor VIIa (NovoSeven). *Br J Anaesth* 2008;101:324-331
- Dirkmann D, Hanke A, Gørlinger K, Peters J: Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 2008;106:1627-1631
- Zander R, Sümpelmann R: Säure-Basen-Status gelagerter und gewaschener Erythrozyten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(Suppl 1):25-30
- Engstrom M, Schott U, Nordstrom CH, Romner B, Reinstrup P: Increased lactate levels impair the coagulation system – A potential contributing factor to progressive hemorrhage after traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;18:200-204
- ATLS: Advanced Trauma Life Support for Doctors – Student Course Manual. American College of Surgeons 2012
- Downing L, Ramsay M, Swygert T, Hicks K, Hein H, Gunning T, et al: Temperature corrected thrombelastography in hypothermic patients. *Anesth Analg* 1995;81:608-611
- Wolberg A, Meng Z, Monroe DM 3rd, Hoffman M: A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56:1221-1228
- Polderman KH: Hypothermia and coagulation. *Crit Care* 2012; 6(Suppl 2):28-30
- Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H: Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia. *Thromb Res* 1985;37:503-512
- Kettner S, Sitzwohl C, Zimpfer M, Kozek S, Holzer A, Spiss C, et al: The effect of graded hypothermia (36 degrees C - 32 degrees C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma. *Anesth Analg* 2003;96:1772-1776
- Martini WZ, Cortez D, Dubick M, Park M, Holcomb J: Thrombelastography is better than PT, aPTT, and activated clotting time in detecting clinically relevant clotting abnormalities after hypothermia, hemorrhagic shock and resuscitation in pigs. *J Trauma* 2008;65:535-543
- Lier H, Kampe S, Schröder S: Rahmenbedingungen für eine intakte Hämostase. Was muss am Unfallort, im Schockraum und intraoperativ beachtet werden? *Anästhesist* 2007;56:239-251
- Ferrara A, MacArthur J, Wright H, Modlin I, McMillen M: Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg* 1990;160:515-518
- Rohrer M, Natale A: Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20:1402-1405
- Darlington D, Kremenevskiy I, Pusateri AE, Scherer MR, Fedyk CG, Kheirabaldi BS, et al: Effects of in vitro hemodilution, hypothermia and rFVIIa addition on coagulation in human blood. *Int J Burn Trauma* 2012;2:42-50
- Rundgren M, Engstrom M: A thromboelastometric evaluation of the effects of

Review Articles

Emergency Medicine

- hypothermia on the coagulation system. *Anesth Analg* 2008;107:1465-1468
28. Kermodé J, Zheng Q, Milner E: Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 1999;94:199-207
 29. Hanke A, Dellweg C, Schöchel H, Weber CF, Jüttner B, Johanning K, et al: Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis – An in vitro study using rotation thrombelastometry. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:292-298
 30. Gentilello L, Jurkovich G, Stark M, Hassantash S, O’Keefe G: Is hypothermia in the victim of major trauma protective and harmful? A randomized prospective study. *Ann Surg* 1997;226:642-647
 31. Shafi S, Elliott A, Gentilello L: Is hypothermia simply a marker of shock and injury severity or an independent risk factor for mortality in trauma patients? Analysis of a large national trauma registry. *J Trauma* 2005;59:1081-1085
 32. Wang H, Callaway C, Peitzman A, Tisherman S: Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med* 2005;33:1296-1301
 33. Rajagopalan S, Mascha E, Sessler D: The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108:71-77
 34. Zander R: Optimierung des Säuren-Basen-Haushalts unter Hypothermie. *Anaesthesist* 2007;56:912-916
 35. Martini WZ: Coagulopathy by hypothermia and acidosis: Mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009;67:202-209
 36. Martini WZ, Holcomb J: Acidosis and coagulopathy: The differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg* 2007;246:831-835
 37. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al: The coagulopathy of trauma: A review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65:748-754
 38. Wafaisade A, Wutzler S, Lefering R, Tjardes T, Banerjee M, Paffrath T, et al: Trauma Registry of DGU: Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: A multivariate analysis of 1987 patients. *Emerg Med J* 2010;27:934-939
 39. Maegele M, Paffrath T, Bouillon B: Akute trauma-assoziierte Gerinnungsstörung beim Schwerverletzten. *Dtsch Arztebl* 2011;108:827-835
 40. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, et al: Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005;33:1946-1952
 41. Cooper DJ, Walley KR, Dodek PM, Rosenberg F, Russell JA: Plasma ionized calcium and blood lactate concentration are inversely associated in human lactic acidosis. *Intensive Care Med* 1992;18:286-289
 42. Zander R: Association between plasma ionized calcium and lactate concentration. *Intensive Care Med* 1993;19:362
 43. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD: Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med* 2008;36:S325-S339
 44. Aarts PA, van den Broek SA, Prins GW, Kuiken GD, Sixma JJ, Heethaar RM: Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood. *Arteriosclerosis* 1988;8:819-882
 45. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP, et al: Anemia-induced increase in the bleeding time: Implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001;41:977-983
 46. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M: Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:578-589
 47. Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD: Contribution of the haematocrit of the bleeding time. *Haemostasis* 1983;13:379-384
 48. Weiss G, Lison S, Spannagl M, Heindl B: Expressiveness of global coagulation parameters in dilutional coagulopathy. *Br J Anaesth* 2010;105:429-436
 49. Darlington DN, Delgado AV, Kheirabadi BS, Fedyk CG, Scherer MR, Pusateri AE, et al: Effect of hemodilution on coagulation and recombinant factor VIIa efficacy in human blood in vitro. *J Trauma* 2011;71:1152-1163
 50. Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR: Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 1997;78:684-689
 51. Tobias MD, Wambold D, Pilla MA, Greer F: Differential effects of serial hemodilution with hydroxyethylstarch, albumin, and 0.9% saline on whole blood coagulation. *J Clin Anesth* 1998; 10:366-371
 52. Iselin BM, Willmann PF, Seifert B, Casutt M, Bombeli T, Zalunardo MP, et al: Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. *Br J Anaesth* 2001;87: 246-249
 53. Ruttman TG, Roche AM, Gasson J, James MFM: The effects of a one unit blood donation on auto-haemodilution and coagulation. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:40-43
 54. Fries D, Steif W, Haas T, Kühbacher G: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:745-750
 55. Ruttman TG, James MF, Wells KF: Effect of 20% in vitro haemodilution with warmed buffered salt solution and cerebrospinal fluid on coagulation. *Br J Anaesth* 1999;82:110-111
 56. Lechtenberg BC, Murray-Rust TA, Johnson DJ, Adams TE, Krishnaswamy S, Camire RM, et al: Crystal structure of the prothrombinase complex from the venom of *Pseudonaja textilis*. *Blood* 2013;122:2777-2783
 57. Arlinghaus FT, Eble JA: C-type lectin-like proteins from snake venoms. *Toxicon* 2012; 60: 512-519
 58. Swenson S, Markland FS Jr: Snake venom fibrin(ogen)olytic enzymes. *Toxicon* 2005; 45: 1021-1039
 59. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ: Snake venoms and hemostasis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1791-1799
 60. Rahman MM, Abdullah RB, Wan Khadijah WE: A review of oxalate poisoning in domestic animals: Tolerance and performance aspects. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2013;97:605-614
 61. Zander R: Flüssigkeitstherapie. 2. Aufl. Melsungen: Bibliomed 2009
 62. Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Dodt C, Ebener-Rothärmel C, Emmel M et al: Interdisziplinäre Behandlungspfade Hypovolämischer Schock – Eine Empfehlung der IAG Schock der DIVI unter Berücksichtigung von spezifischen Arzneimittelwirkungen und interaktionen in der Akuttherapie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2010
 63. Orbegozo Cortés D, Rayo Bonor A, Vincent JL: Isotonic crystalloid solutions: A structured review of the literature. *Br J Anaesth* 2014;112:968-981
 64. O’Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al: A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer’s solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005;100:1518-1524
 65. Mortier E, Ongenaes M, De Baerdemaeker L, Herregods L, Den Blauwen N, Van Aken J,

- et al: In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6%, modified fluid gelatin 4% and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thrombelastography. *Anaesthesia* 1997;52:1061-1064
66. Köhler H, Zschiedrich H, Clasen R, Linfante A, Gamm H: Blutvolumen, kolloidosmotischer Druck und Nierenfunktion von Probanden nach Infusion mittelmolekularer 10% Hydroxyäthylstärke 200/0,5 und 10% Dextran 40. *Anaesthesist* 1982;31:61-67
67. Harke H, Thoenies R, Margraf I, Momsen W: Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombocytenfunktion während und nach operativen Eingriffen. *Anaesthesist* 1976;25:366-373
68. Harke H, Pieper C, Meredig J, Rahmann S, Rüssler P: Rheologische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen nach Infusion von HÄS 200/0,5 und Dextran 40. *Anaesthesist* 1980;29:71-77
69. Adams HA: Volumen- und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz. Teil I. *Anästh Intensivmed* 2007;48:448-460
70. Adams HA: Volumen- und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz. Teil II. *Anästh Intensivmed* 2007;48:518-540
71. Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R: Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985;25:349-354
72. Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schimrigk K: All medium starches are not the same: Influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 1996;36:450-455
73. Chen G, Yan M, Lu QH, Gong M: Effects of two different hydroxyethyl starch solutions (HES 200/0.5 vs. HES 130/0.4) on the expression of platelet membrane glycoprotein. *Acta Anaesth Scand* 2006;50:1089-1094
74. Huraux C, Ankri A, Eyraud D, Sevin O, Ménégau F, Coriat P, et al: Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch: The influence of ABO blood group. *Anesth Analg* 2001;92:1396-1401
75. Kang JG, Ahn HJ, Kim GS, Hahm TS, Lee JJ, Gwak MS, et al: The hemostatic profiles of patients with type O and non-O blood after acute normovolemic hemodilution with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4). *Anesth Analg* 2006;103:1543-1548
76. Conroy JM, Fishman RL, Reeves ST, Pinosky ML, Lazarchick J: The effects of desmopressin and 6% hydroxyethyl starch on factor VIII:C. *Anesth Analg* 1996;83:804-807
77. von Roten I, Madjdpour C, Frascarolo P, Burmeister M-A, Fisch A, Schramm S, et al: Molar substitution and C2/C6 ratio of hydroxyethyl starch: Influence on blood coagulation. *Br J Anaesth* 2006;96:455-463
78. Thyges C, Madjdpour C, Frascarolo P, Buclin T, Bürki M, Fisch A, et al: Effect of high- and low-molecular-weight low-substituted hydroxyethyl starch on blood coagulation during acute normovolemic hemodilution in pigs. *Anesthesiology* 2006;105:1228-1237
79. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR: Compromised blood coagulation: An in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0,4 and hydroxyethyl starch 200/0,5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998;87:989-993
80. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P: Voluven®, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-862
81. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, et al: 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 (ROTEC®). *Anesth Analg* 2002;94:1280-1287
82. Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, Cromheecke S, De Decker K, De Paep R, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: The effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 2005;101:629-634.

Korrespondenz- adresse



Dr. med.
Axel Gänslen

Klinik für Unfallchirurgie,
Orthopädie und Handchirurgie
Klinikum der Stadt Wolfsburg
Sauerbruchstraße 7
38440 Wolfsburg, Deutschland
Tel.: 05361 80-1241
E-Mail: dr.gaensslen@gmx.de