



# QualiTest

## Appell

### Gerinnungsdiagnostik

Der Einfluss von Temperatur und Säure-Basen-Status auf die Gerinnung bzw. Fibrinolyse muss bei der Diagnostik berücksichtigt werden

## Editorial

Wenn Diagnostik und Therapie neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen hinterherhinken, sind hoffentlich nur ökonomische Zwänge der medizintechnischen und pharmazeutischen Industrie dafür verantwortlich. Für diesen Fall muss der Arzt, als Anwender von Diagnostika und Therapeutika, an diese Firmen appellieren, endlich im Sinne des Fortschritts tätig zu werden.

Aktuelles Beispiel liefert ein ungewöhnlicher Appell zur Bereitstellung einer optimalen Infusionslösung für die Pädiatrie: „Medical companies, please provide us with this special perioperative infusion fluid as it will definitely have the potential of saving lives!“ [10].

Ein vergleichbarer Appell wird mit dieser Ausgabe von QualiTest an die Firmen der Gerinnungsdiagnostik im weitesten Sinne gerichtet, also patientennahe Sofortdiagnostik (Point of Care, POC) wie auch Labordiagnostik, ihre

Produkte zu verbessern. Dass diese einige deutliche Mängel aufweisen, sollte nicht weiter ignoriert werden dürfen.

Konkret: Neben der Temperatur ist der Einfluss des Säure-Basen-Status auf die Gerinnung bzw. Fibrinolyse eines Patienten aktuell so bedeutsam geworden, dass das Überleben bei größerer Blutung nur dann gesichert werden kann, wenn jegliche Azidose verhindert wird: Koagulopathie, metabolische Azidose und Hypothermie gelten heute für den Patienten als „letale Trias“ [9]. Noch deutlicher: Die durch Hypothermie und Azidose bedingte Gerinnungsstörung limitiert das Überleben. Die Diagnostik der Blutgerinnung hat damit eine Bedeutung erlangt, die nicht nur Störungen wie Hypo- und Hyper-Koagulopathien erkennen, sondern auch einen medikamentösen Therapieerfolg beurteilen soll. Damit richtet sich dieser Appell auch an Firmen, die Gerinnungstherapeutika anbieten. RZ

**Heft 11**  
**Oktober 2009**

## Kodex

An Systeme im Bereich der medizinischen Diagnostik sind besonders hohe Anforderungen zu stellen, was die Sicherheit und Funktionstüchtigkeit der Geräte einerseits und die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der damit erhobenen Befunde andererseits betrifft. Das diagnostische und therapeutische Handeln des Arztes zum Wohle seiner Patienten wird entscheidend von diesen Kriterien bestimmt.

Diese Anforderungen können nur erfüllt werden, wenn das fertige Gerät einer laufenden objektiven internen und externen Qualitätskontrolle unterworfen wird.

Das Gebot der Wirtschaftlichkeit verlangt darüber hinaus, dass die Kosten des Geräteeinsatzes, der laufenden Wartung und Qualitätskontrolle im günstigen Verhältnis zur erwarteten Diagnostik und möglichen Therapie stehen.

Der Wettbewerb zwischen den Herstellern findet dort seine Grenze, wo wissent-

lich Qualitätsverluste zum Nachteil des Patienten in Kauf genommen werden.

Eine externe Qualitätskontrolle durch das Testlabor kann nur dann Erfolg haben, wenn maximale Transparenz bezüglich der Art der durchgeführten Prüfung, der Deklaration des „goldenen Standards“, der beauftragten Gutachter sowie der veröffentlichten Ergebnisse hergestellt wird.

Dem Gebot der Fairness wird dadurch entsprochen, dass jede Veröffentlichung auf entsprechenden Wunsch mit einer Stellungnahme des betroffenen Herstellers oder Vertreibers versehen werden muss, wenn dem Testlabor zuvor ein Auftrag zur Begutachtung erteilt wurde.

Das Testlabor kann nur dann erfolgreich tätig werden, wenn sich Betreiber, Mitarbeiter und Gutachter auf der einen und Auftraggeber auf der anderen Seite mit diesem Kodex identifizieren können.

# Plädoyer Gerinnungsdiagnostik

## Argumente für eine Verbesserung der Gerinnungsdiagnostik

### Hintergrund

Neben der Temperatur ist heute der Einfluss des Säure-Basen-Status auf die Gerinnung bzw. Fibrinolyse eines Patienten so bedeutsam geworden, dass das Überleben bei größerer Blutung nur dann gesichert werden kann, wenn jegliche Azidose verhindert wird: Koagulopathie, metabolische Azidose und Hypothermie gelten heute für den Patienten als „letale Trias“ [9]. Da Hypothermie und Azidose die Koagulopathie verursachen, handelt es sich im eigentlichen Sinne nicht mehr um eine Trias: Letal sind Hypothermie und Azidose für sich allein, weil sie ein Verbluten des hämorrhagischen Patienten bedingen können [21a–d].

### Azidose

Zur Azidose sollen zwei Befunde vorgestellt werden:

- Der Zusammenhang zwischen der **Aktivität bzw. Aktivierung verschiedener Gerinnungsfaktoren und dem pH- bzw. BE-Wert** in vitro [14] ist in Abb.1 dargestellt: Ein negativer BE von ca. –15 mmol/l reduziert die Aktivität bzw. Aktivierung verschiedener Gerinnungsfaktoren auf ca. 50%.

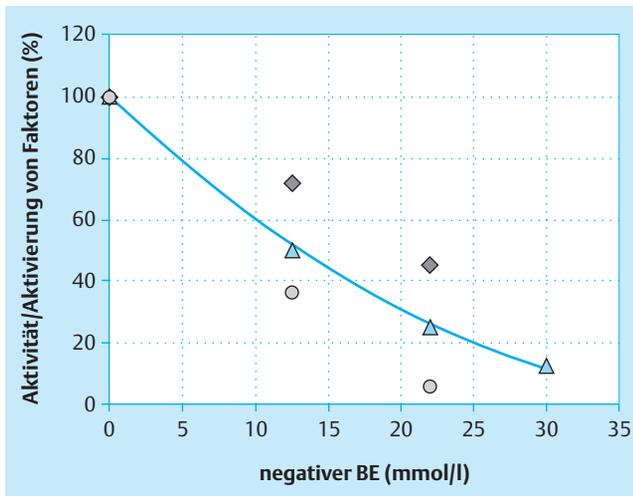


Abb. 1 pH-Abhängigkeit ausgewählter Gerinnungsfaktoren in vitro (△ IIa-Bildung, ○ VIIa-Aktivität, ◇ Xa-Bildung) nach Transformation in BE-Werte (mmol/l), eine nicht respiratorische Azidose unterstellt [14]. Ein BE von ca. –15 mmol/l reduziert die Aktivität bzw. Aktivierung verschiedener Gerinnungsfaktoren auf ca. 50%.

- Zusammenhang **zwischen Quick- und BE-Wert** gemäß Abb. 2: Bei über 4000 **schwer verletzten** Polytrauma-Patienten besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang **zwischen Quick und BE**, bei einem BE von ca. –15 mmol/l beträgt der Quick-Wert nur noch ca. 50%.

### Alkalose

Umgekehrt kommt es zu einer gesteigerten Gerinnung mit der Gefahr der intravasalen Koagulopathie (Thrombose), wenn der pH-Wert im Sinne einer Alkalose zunimmt:

Bei einem pH von 7,60 (Basenüberschuss 16,5 mmol/l) wird eine Verdoppelung der Aktivität bzw. Aktivierung verschiedener Gerinnungsfaktoren beschrieben [14].

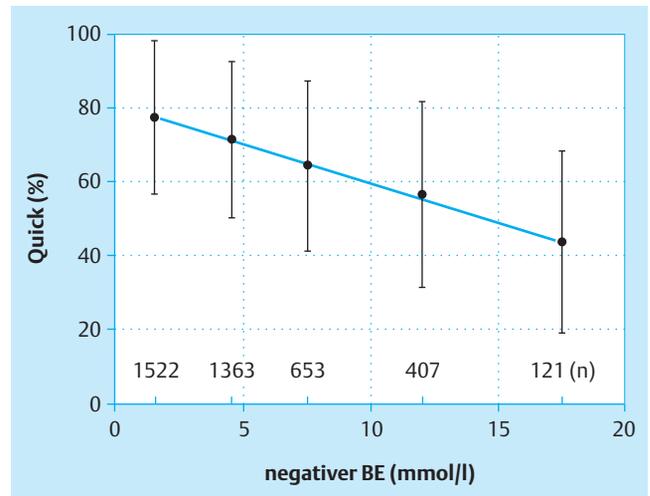


Abb. 2 Hochsignifikanter ( $p < 0,001$ ) Zusammenhang zwischen dem Quickwert (%) und dem negativen Base Excess des Blutes (BE, mmol/l) bei 4066 von insgesamt 20 815 primär versorgten, schwer verletzten (ISS  $\geq 16$ ) Polytrauma-Patienten aus den Jahren 1993 bis 2004 aus dem Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie [nach Lefering und Rixen, DGU 2006]: Bei einem BE von ca. –15 mmol/l beträgt der Quick-Wert nur noch ca. 50%.

## Diagnostik

### Problematik

Die Randbedingungen müssen bei der Durchführung der entsprechenden Diagnostik von Gerinnung bzw. Fibrinolyse berücksichtigt werden. Dies gilt gleichermaßen für die Temperatur wie für den Säure-Basen-Status der Probe.

### Hypothermie

Am Beispiel einer Hypothermie, also gesenkter Patiententemperatur, kann das Problem beschrieben werden: Ein Patient mit 32 statt 37 °C hat allein wegen der Hypothermie eine um ca. 50% reduzierte Gerinnungsfunktion. Würde die Gerinnungsdiagnostik z.B. mit einem Thrombelastogramm (TEG) bei 37 °C vorgenommen, würde eine Fehldiagnose produziert, da die Blutprobe des hypothermen Patienten, im Gerät auf Normaltemperatur zurückgeführt, einen normalen Gerinnungsstatus vortäuschen würde.

### Säure-Basen-Status

Die gleiche Aussage gilt für den Säure-Basen-Status des Patienten, definiert durch seinen pH-Wert in Verbindung mit dem BE (Base Excess bzw. Basendefizit, mmol/l) sowie dem Kohlendioxid-Partialdruck (pCO<sub>2</sub>, mmHg) des Blutes.

Beim pH von 7,20 (Basendefizit 12,5 mmol/l) liegt eine Halbierung der Gerinnungsaktivität und bei 7,60 (Basenüberschuss 16,5 mmol/l) eine Verdoppelung vor. Wird nun die Gerinnungsdiagnostik heute so vorgenommen, dass Änderungen des pH- oder BE-Wertes unter der Diagnostik rückgängig gemacht werden, z.B. werden gepufferte Reagenzien eingesetzt, oder dass Änderungen des pH-Wertes zugelassen werden, z.B. steigt der pH der Probe im Sinne einer Alkalose infolge CO<sub>2</sub>-Verlust, dann kann eine Azidose-bedingte Gerinnungsstörung nicht mehr erfasst oder eine Gerinnungssteigerung vorgetäuscht werden.

Es darf vermutet werden, dass viele der publizierten widersprüchlichen Befunde (s.u.) auf ungewollte Änderungen des Säure-Basen-Status, pH, BE und pCO<sub>2</sub>, zurückzuführen sind.

## Beispiele für offensichtliche oder vermutete Fehler bisheriger Diagnostik

### 1. Patient unter Hypothermie

Wird die Blutprobe des hypothermen Patienten im Gerät unter Normaltemperatur durchgeführt, wird ein normaler Gerinnungsstatus vorgetäuscht. Daher kann heute die Patiententemperatur – im Idealfalle – am patientennah eingesetzten

Gerät (Point of Care, POC) für das TEG eingestellt werden [8]. Wegen der erheblichen Temperaturabhängigkeit wurde dies schon sehr früh auch für die Bestimmung der PT und PTT gefordert [15].

Wenn z.B. aktuell für das TEG behauptet wird, die in vitro erzeugte Azidose hätte allein keinen Effekt auf die Gerinnung, sondern nur synergistisch zusammen mit einer Hypothermie [2], dann sollte dieser Befund mit einer optimierten TEG-Methodik unter nachvollziehbaren Bedingungen des Säure-Basen-Status der Proben wiederholt werden.

### 2. Bestimmung des Quick (PT) mit gepufferten Reagenzien

Eigene In-vitro-Untersuchungen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Quick-Wert und dem Base Excess einer Blutprobe [21a] unter Verwendung von Thromborel-S-Reagenzien (Dade Behring) oder gepufferten Hepato-Quick-Reagenzien (Roche Diagnostics) zeigen, dass „herkömmliche“, also ungepufferte Reagenzien, einen deutlichen Effekt des BE auf den Quick-Wert belegen, was unter Verwendung gepufferter Reagenzien weitgehend „vertuscht“ wird.

Dazu wurde schon früher eine Anmerkung veröffentlicht [21a]: Eine Anfrage bei Roche Diagnostics (Mannheim), warum bei ihren Reagenzien (Hepato Quick) gepufferte Verdünnungslösungen eingesetzt werden, konnte leider nicht schlüssig beantwortet werden.

### 3. Die Präanalytik hat Einfluss auf das Ergebnis der Diagnostik

Alle denkbaren Veränderungen von pH, BE und pCO<sub>2</sub> gilt es unter der Diagnostik zu verhindern, soll die aktuelle (!) Gerinnungsdiagnostik des Patienten richtig durchgeführt werden. Steigt z.B. der pH der Probe infolge CO<sub>2</sub>-Verlust im Sinne einer Alkalose, dann kann eine Hyperkoagulopathie vorgetäuscht oder eine Azidose-bedingte Hypokoagulopathie maskiert werden.

#### Beispiele:

Fehler bei der Blutabnahme (unterschiedlicher CO<sub>2</sub>-Verlust, Alkalose), Venenstau bei der Blutabnahme (Azidose des Blutes), arterielles und venöses Blut ergeben unterschiedliche Ergebnisse (unterschiedliche pH-Werte), die Verwendung von Butterfly-Systemen (das Blut läuft frei aus) verändert den Befund.

Fehler beim Pipettieren, falsche Füllmenge des Röhrchens (CO<sub>2</sub>-Verlust, Alkalose), falsches Mischungsverhältnis von Blut/Citrat (unterschiedlich ausgeprägte Verdünnungszidose).

#### 4. Die Methodik hat Einfluss auf das Ergebnis der Diagnostik

Die genannten Fakten können auf die eigentliche Diagnostik übertragen werden.

##### Beispiele:

Eine Blut- oder erst recht Plasmaprobe im Kontakt mit Raumluft, z. B. im TEG (Rotem), erfährt eine Abdiffusion von  $\text{CO}_2$ , die Senkung des  $\text{CO}_2$ -Partialdruckes ( $p\text{CO}_2$ ) von normal 40 mmHg (arterielles Blut) oder ca. 50 mmHg (venöses Blut) auf Werte darunter führt zu einer Alkalisierung mit Anstieg des pH-Wertes über 7,40 Normalwert, dies gilt insbesondere bei Maßnahmen wie Zentrifugation zur Plasmagewinnung, Mischen von Proben mit Plasmaexpandern, Zugabe von  $\text{CO}_2$ -freien Reagenzien etc. Ein zu großes Volumen von Reagenzien führt zu einer pH-Senkung; sind die zugesetzten Reagenzien gepuffert, verändern sie den ursprünglichen pH-Wert der Probe und damit das Ergebnis.

#### 5. Vermeintliche Wirkung von Infusionslösungen

In zahlreichen Untersuchungen wurde geprüft, ob Infusionslösungen in vitro oder in vivo einen Einfluss auf die Gerinnung ausüben oder nicht. Die verwendeten, vermutlich teilweise insuffizienten In-vitro-Methoden könnten diese Befunde vorge täuscht haben. Werden z. B. Blutproben mit  $\text{HCO}_3^-$ -freien Lösungen, wie z. B. 0,9% NaCl, im Verhältnis von 1 + 1 gemischt, so führt dies zur Dilutionsazidose, der pH-Wert sinkt von 7,40 auf 7,10 [20] und führt damit zu einer vermeintlichen Gerinnungsstörung in vitro.

#### 6. Hyperkoagulopathie unter Hämodilution?

Eine Hämodilution in vitro mit 0,9% NaCl, Ringer-Laktat (cave: Laktat wirkt nur in vivo) oder Elektrolytlösung führt – angeblich – zu einer gesteigerten Gerinnung im Sinne einer Hyperkoagulopathie [3, 7, 16, 18]. Dies sieht in praxi wie folgt aus [7]: Blut wird für 30 min zentrifugiert, Erythrozyten und Plasma werden getrennt und neue Hämatokrite (10, 20, 30 und 40%) werden eingestellt; jede Senkung des Hämatokrits führt zu einer Gerinnungsbeschleunigung, vermutlich weil der pH-Anstieg infolge  $\text{CO}_2$ -Abdiffusion laufend zunimmt.

Zweifel an diesen TEG-Befunden wurden laut, weil die Hyperkoagulopathie dann nicht auftritt, wenn die Hämodilution mit Liquor cerebrospinalis vorgenommen wurde, beim Patienten durch Spinal-Punktion entnommen [18]. Diese physiologische Flüssigkeit enthält nämlich  $\text{HCO}_3^-$  und einen normalen  $p\text{CO}_2$ , was die fehlende Hyperkoagulopathie leicht erklärt.

Warum eine Hämodilution zu einer Gerinnungsaktivierung führen sollte, bleibt damit unklar [5] und ist vermutlich auf methodische Probleme zurückzuführen [11]. Eher zu erwarten wäre nämlich eine Verdünnungs-Hypokoagulopathie.

#### 7. Vermeintliche Gerinnungseffekte von Kolloiden

Kolloiden in Infusionslösungen werden vermeintliche Gerinnungseffekte zugeschrieben, die aus methodischen Gründen (TEG) angezweifelt werden: Die primäre Hämostase in vivo soll angeblich durch Gelatine gehemmt werden [1] und im Tierversuch zu einer Dilutions-Koagulopathie führen [6], HES, Gelatine und Albumin sollen angeblich die Gerinnung in vitro stören [3] und HES soll je nach Autor in vivo eine Hyperkoagulopathie [17] oder eine Hypokoagulopathie bedingen [12].

#### Konsequenzen für die Diagnostik

Jetzt wird offensichtlich, dass es zwei unterschiedliche Forderungen an eine optimierte Gerinnungsdiagnostik gibt, nämlich Vermeidung von Fehlern, die

1. das Ergebnis beeinflussen, entweder „schönen“, also z. B.  $\text{CO}_2$ -Verlust (Alkalose, Hyperkoagulopathie), oder „verschlechtern“ (Dilution der Probe, Azidose, Hypokoagulopathie), also Sicherung der aktuellen Bedingungen, einschließlich Präanalytik, und
2. die Vorgeschichte der Probe rückgängig machen, also z. B. Messung bei 37 statt 32 °C (Hypothermie aufheben) oder z. B. Einsatz gepufferter Reagenzien (Azidose rückgängig machen), also Rückführung von In-vitro- auf „theoretische“ In-vivo-Bedingungen.

Zum Punkt 2 könnte man überlegen, eine „Temperaturkorrektur in vitro → in vivo“ von Hypo- auf Normothermie einzuführen, sobald eine entsprechende Korrektur experimentell belegt ist. Dies dürfte aber auf absehbare Zeit für den Säure-Basen-Status nicht möglich sein.

#### Mögliche Auswirkungen derzeitiger Diagnostik auf Gerinnungstherapeutika

Gerinnungstherapeutika haben das Manko, dass ihre Wirkung einen normalen Säure-Basen-Status, insbesondere BE, voraussetzt.

##### 1. rFVIIa (NovoSeven)

In internationalen Empfehlungen zum Einsatz von rekombinantem Gerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven) gilt eine metabolische Azidose als Ausschlusskriterium [13, 19]. Als Grenzwert gilt ein Basendefizit von 12,5 mmol/l (bzw. pH 7,20); die Empfehlung geht so weit, den pH vor Einsatz des Präparates „as near as possible to the physiological level“ zu therapieren [19].

## 2. Die Fibrinolyse modifizierende Präparate

Da die Gerinnungsaktivität stark vom BE abhängt, kann der Verdacht geäußert werden, dass auch die Fibrinolyse und die sie modifizierenden Präparate, also auch z. B. Aprotinin (Trasylo) oder Tranexamsäure, vom BE beeinflusst werden. Wenn Aprotinin vom Markt genommen werden musste [4], dann könnte der BE ein wirksamkeitslimitierender Faktor gewesen sein.

## Wie könnte die Gerinnungsdiagnostik optimiert werden?

Eine optimale Gerinnungsdiagnostik in vitro sollte jegliche Änderungen von gerinnungsrelevanten Größen der Probe (Plasma, Vollblut), nämlich Temperatur und pH mit CO<sub>2</sub>-Partialdruck und Base Excess, ausschließen und somit die entsprechenden In-vivo-Patientendaten unverändert lassen. Eine solche In-vitro-Diagnostik warnt den Arzt primär mit einem Negativbefund und verhindert jeden falsch positiven (normalen) Gerinnungsstatus. Sekundär verlangt dann ein Negativbefund vom Arzt eine zusätzliche Diagnostik bezüglich der Ursachen, dies kann sich auch auf Temperatur und Säure-Basen-Status beziehen und eine entsprechende Korrektur erfordern, bevor weitere diagnostische oder therapeutische Schritte erwägt werden.

## Ziel des Appells

Dieser Appell soll Firmen der Medizintechnik mit Gerinnungsdiagnostika im weitesten Sinne, also patientennahe Sofortdiagnostik (Point of Care, POC) sowie Labordiagnostik, animieren, ihre Produkte endlich zu verbessern. Die seit 2003 wiederholt veröffentlichten Befunde können nicht länger negiert werden [14, 21a–d]. Die POC-Diagnostik hat dabei den Vorteil, dass die beiden die Diagnostik mit bestimmenden Größen, Temperatur und Säure-Basen-Status (pH, BE, pCO<sub>2</sub>), patientennah berücksichtigt werden können.

## Adressaten

Folgende Firmen werden – exemplarisch – angesprochen (Liste unvollständig), weil sie Geräte und Verfahren zur Gerinnungs- und Fibrinolyse diagnostik einschließlich Thrombozytenfunktionsdiagnostik anbieten (zentrallaborgebunden oder patientennah):

Abbott (i-STAT), Dade Behring (PFA-100 Analyzer), Dynabyte (Multiplate Analyzer), Haemonetics (Haemoscope, TEG), Haemachem (St. Louis, USA) (Heptest), ITC (Edison, USA) (Surgicutt, Hemochron), Pentapharm (Rotem), Sienco (Arvada, USA) (Sonoclot), SycoMed (Kugel- oder Häkchen-Koagulometer), Roche Diagnostics (CoaguChek).

Dieser Appell richtet sich aber auch an Firmen der pharmazeutischen Industrie, die Gerinnungstherapeutika anbieten, weil diese Firmen größtes Interesse daran haben dürften, dass Therapieerfolg und -kontrolle anhand einer optimalen Diagnostik beurteilt werden können.

Folgende Firmen werden – exemplarisch – angesprochen (Liste unvollständig):

Baxter, Bayer Healthcare, Biotest, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer Pharma, Wyeth.

## Literatur

1. de Jonge E, Levi M, Berends F et al.: Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost* 1998; 79: 286–290
2. Dirkmann D, Hanke AA, Görlinger K et al.: Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 2008; 106: 1627–1632
3. Egli GA, Zollinger A, Seifert B et al.: Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 684–689
4. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD et al.: A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 2319–2331
5. Fries D, Streif W, Haas T, Kühbacher G: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 745–750
6. Fries D, Krismer A, Klingler A et al.: Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2005; 95: 172–177
7. Iselin BM, Willimann PFX, Seifert B, Casutt M, Bombeli T, Zalunardo MP, Pasch T, Spahn DR: Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. *Br J Anaesth* 2001; 87: 246–249
8. Kozek-Langenecker S: Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 1–15
9. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F: Preconditions in hemostasis in trauma: A review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008; 65: 951–960
10. Lönnqvist PA: Inappropriate perioperative fluid management in children: time for a solution?! *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 203–205
11. Kretschmer V, Daraktchiev A, Bade S et al.: Does hemodilution enhance coagulability? *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 751–756
12. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H et al.: 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* 2002; 16: 441–446

13. Martinowitz U, Michaelson M, on behalf of the Multidisciplinary rFVIIa Task Force: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: A report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 640–648
14. Meng, ZH, Wolberg AS, Monroe DM et al.: 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
15. Rohrer MJ, Natale AM: Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992; 20: 1402–1405
16. Ruttmann TG, James MFM, Viljoen JF: Haemodilution induces hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996; 76: 412–414
17. Ruttmann TG, James MF, Aronson I: In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth* 1998; 80: 612–616
18. Ruttmann 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
19. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ et al.: Management of bleeding following major trauma: A European guideline. *Crit Care* 2007; 11: (R17) 1–22
20. Zander R: Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen mit Sauerstoffträger-Eigenschaften und deren Einsatzmöglichkeiten. *Infusionsther* 1981; 8: 274–286.
21. Zander R: Argumente zum Thema in [www.Physioklin.de](http://www.Physioklin.de) unter „News“ mit Datum vom
  - a. 26.09.2006 – Base Excess und Gerinnung
  - b. 07.08.2007 – Volumen- und Hämotherapie bei Massiv-Blutung
  - c. 23.07.2008 – Größere Blutung – Azidose verhindern!
  - d. 18.12.2008 – Alter von Erythrozyten-Konzentraten

## Gutachter

Prof. Dr. med. R. Zander, Physioklin Testlabor, Mainz.

Prof. Dr. med. F. Mertzlufft, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Ev. Krankenhaus Bielefeld, Burgsteig 13, 33617 Bielefeld

## Impressum

QualiTest® erscheint in loser Folge unter [www.Physioklin.de](http://www.Physioklin.de).

QualiTest Heft 11, Oktober 2009, liegt der Zeitschrift „Transfusion Medicine and Hemotherapy“ bei (Heft 6/2009, Verlag S. Karger, Auflage 3000).

### Redaktion und Copyright

Physioklin (Prof. Dr. med. R. Zander), Luisenstraße 17, 55124 Mainz

### Satzarbeiten und Graphikerstellung

Ziegler und Müller, text form files, Einhornstraße 21, 72138 Kirchentellinsfurt, E-Mail: [info@ziegler-mueller.de](mailto:info@ziegler-mueller.de), [www.ziegler-mueller.de](http://www.ziegler-mueller.de)

© 2009 Physioklin, Mainz

### Arbeitsweise des Testlabors von Physioklin

Das Testlabor von Physioklin ist 2007 aus dem Drittmittelprojekt „Test-Labor für Hämodiagnostik am Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz“ hervorgegangen. Es finanziert sich über die Erstellung von Gutachten für Gerätehersteller. Seine Aufgabe ist es, durch unabhängige Funktionsprüfung und Qualitätskontrolle von Geräten der Hämodiagnostik im weitesten Sinne zur Überprüfung, Verbesserung und Gewährleistung der Qualität dieser Geräte beizutragen und die jeweiligen Ergebnisse zu veröffentlichen. Gutachter können nur dann – gegen oder ohne Honorar – für das Testlabor arbeiten, wenn sie sich verpflichten, jeden möglichen Interessenkonflikt zu deklarieren. Dieser könnte dann entstehen, wenn sie sächliche oder finanzielle Zuwendungen vom Hersteller oder Vertreiber des besprochenen Gerätes oder Verfahrens erhalten.