

Aus dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie
der Universität Würzburg

Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Elke Butt

**Stabilität plasmatischer Gerinnungsfaktoren
in humanen Thrombozytenkonzentraten und Plasma**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Oxana Hilfer

aus Fulda

Würzburg Februar 2013



Referent: Prof. Dr. med. Martin Eigenthaler

Koreferent: Prof. Dr. Erhard Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 4 Dezember 2014

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG UND HINTERGRUND	1
1.1 DAS BLUT.....	1
1.2 THROMBOZYTEN.....	2
1.3 HÄMOSTASE	3
1.3.1 PRIMÄRE HÄMOSTASE	3
1.3.2 Sekundäre Hämostase	4
1.4 GERINNUNGSFAKTOREN.....	5
1.4.1 Gerinnungskaskade	5
1.5 GERINNUNGSINHIBITOREN.....	7
1.5.1 Antithrombin III (AT III).....	7
1.5.2 Protein C.....	7
1.5.3 Protein S.....	8
1.6 GLOBALTESTE	8
1.6.1 Thromboplastinzeit (Quicktest).....	8
1.6.2 International Normalized Ratio (INR-Wert).....	8
1.6.3 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	9
1.6.4 Thrombinzeit, Plasmathrombinzeit (TZ).....	9
1.7 AKTIVIERUNGSMARKER	10
1.7.1 D-Dimere	10
1.7.2 Prothrombinfragmente F1+F2.....	10
1.8 SONSTIGES	10
1.8.1 APC-RESISTENZ.....	10
1.8.2 Von Willebrand-Faktor.....	11
1.8.3 Kollagen-Bindungsaktivität.....	12
1.8.4 Ristocetin-Cofaktor.....	12
1.9 BLUTTRANSFUSION	12
1.9.1 Gefrorenes Frischblutplasma	12
1.9.2 Thrombozytenkonzentrate	14
2 FRAGESTELLUNG	15

3 MATERIAL UND METHODEN.....	16
3.1 MATERIALIEN.....	16
3.2 DURCHGEFÜHRTE UNTERSUCHUNGEN.....	16
3.3 METHODEN.....	17
3.3.1 Elisa.....	17
3.3.2 Dade Behring (BCS).....	17
3.3.3 PROBENVORBEREITUNG.....	17
3.3.4 T-test.....	18
4 ERGEBNISSE	21
4.1 GLOBALTESTE	21
4.1.1 PTT.....	21
4.1.2 Thromboplastinzeit (Quickwert)	23
4.1.3 International normalized Ratio (INR)	24
4.1.4 Thrombinzeit (TZ)	25
4.2 GERINNUNGSFAKTOREN.....	26
4.2.1 Protein Fibrinogen (Clauss).....	26
4.2.2 Gerinnungsfaktor II	27
4.2.3 Gerinnungsfaktor V	28
4.2.4 Gerinnungsfaktor VII	29
4.2.5 Gerinnungsfaktor VIII	30
4.2.6 Gerinnungsfaktor IX	31
4.2.7 Gerinnungsfaktor X	32
4.2.8 Gerinnungsfaktor XI	33
4.2.9 Gerinnungsfaktor XII	34
4.2.10 Gerinnungsfaktor XIII	35
4.3 GERINNUNGSINHIBITOREN.....	36
4.3.1 Antithrombin III.....	36
4.3.2 Protein S (funktionell).....	37
4.3.3 Protein S (frei).....	38
4.3.4 Protein S (gesamt).....	39
4.3.5 Protein C (funktionell).....	40

4.3.6 Protein C (immunologisch)	41
4.4 AKTIVIERUNGSMARKER	42
4.4.1 D-Dimere (immunologisch).....	42
4.4.2 Prothrombinfragment F1+F2	43
4.5 SONSTIGE	44
4.5.1 APC-Resistenz.....	44
4.5.2 Von Willebrand Faktor.....	45
4.5.3 Kollagen-Bindungsaktivität	46
4.5.4 Ristocetin-Co-Faktor	47
4.6 ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE.....	48
4.6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für Globalteste.....	48
4.6.2 Zusammenfassung der Ergebnisse für Gerinnungsfaktoren	51
4.6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse für Gerinnungsinhibitoren	56
4.6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse für Aktivierungsmarker	59
4.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse für Sonstige	60
5 DISKUSSION	63
6.ZUSAMMENFASSUNG.....	68
7. Literaturverzeichnis.....	69

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Darstellung der Gerinnungskaskade	6
Abb. 2: Schematische Darstellung der Untersuchungen	20
Abb. 3: Benötigte Menge der untersuchten Proben für jeweilige Untersuchungen	20
Abb. 4: Darstellung von PPT	22
Abb. 5: Darstellung von Thromboplastinzeit nach Quick	23
Abb. 6: Darstellung von International normalized Ratio	24
Abb. 7: Darstellung von Thrombinzeit	25
Abb. 8: Darstellung von Protein Fibrinogen (Clauss)	26
Abb. 9: Darstellung von Gerinnungsfaktor II	27
Abb. 10: Darstellung von Gerinnungsfaktor V	28
Abb. 11: Darstellung von Gerinnungsfaktor VII	29
Abb. 12: Darstellung von Gerinnungsfaktor VIII	30
Abb. 13: Darstellung von Gerinnungsfaktor IX	31
Abb. 14: Darstellung von Gerinnungsfaktor X	32
Abb. 15: Darstellung von Gerinnungsfaktor XI	33
Abb. 16: Darstellung von Gerinnungsfaktor XII	34
Abb. 17: Darstellung von Gerinnungsfaktor XIII	35
Abb. 18: Darstellung von Antithrombin III	36
Abb. 19: Darstellung von Protein S (funktionell)	37
Abb. 20: Darstellung von Protein S (frei)	38
Abb. 21: Darstellung von Protein S (gesamt)	39
Abb. 22: Darstellung von Protein C (funktionell)	40
Abb. 23: Darstellung von Protein C (immunologisch)	41

Abb. 24: D-Dimere (immunologisch)	42
Abb. 25: Prothrombinfragment F1+F2	43
Abb. 26: APC-Resistance	44
Abb. 27: Von Willebrand-Faktor	45
Abb. 28: Kollagen-Bindungsaktivität	46
Abb. 29: Ristocetin-Co-Faktor	47
Abb. 30: Relativer PTT-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	48
Abb. 31: Relative Thromboplastinzeit bezogen auf die Vollblutwerte	49
Abb. 32: Relative Thrombinzeit bezogen auf die Vollblutwerte	49
Abb. 33: Relativer INR-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	50
Abb. 34: Relativer Faktor I-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	51
Abb. 35: Relativer Faktor II-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	51
Abb. 36: Relativer Faktor V-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	52
Abb. 37: Relativer Faktor VII-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	52
Abb. 38: Relativer Faktor VIII-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	53
Abb. 39: Relativer Faktor IX-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	53
Abb. 40: Relativer Faktor X-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	54
Abb. 41: Relativer Faktor XI-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	54
Abb. 42: Relativer Faktor XII-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	55
Abb. 43: Relativer Faktor XIII-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	55
Abb. 44: Relativer AT III-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	56
Abb. 45: Relativer Protein S (frei)-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	56
Abb. 46: Relativer Protein S (funktionell)-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	57
Abb. 47: Relativer Protein S (gesamt)-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	57

Abb. 48: Relativer Protein C (funktionell)-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	58
Abb. 49: Relativer Protein C (immunologisch)-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	58
Abb. 50: Relativer D-Dimere (immunologisch)-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	59
Abb. 51: Relativer Prothrombinfragment FI+FII-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	59
Abb. 52: Relativer APC-Resistenz-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	60
Abb. 53: Relativer von Willebrand-Faktor-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	61
Abb. 54: Relativer Kollagen-Bindungsaktivität-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	61
Abb. 55: Relativer Ristocetin-Cofaktor-Wert bezogen auf die Vollblutwerte	62

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Wertetabelle zur Darstellung von PPT	21
Tab. 2: Wertetabelle zur Darstellung der Thromboplastinzeit nach Quick	22
Tab. 3: Wertetabelle zur Darstellung des International normalized Ratio	23
Tab. 4: Wertetabelle zur Darstellung der Thrombinzeit	24
Tab. 5: Wertetabelle zur Darstellung von Protein Fibrinogen (Clauss)	25
Tab. 6: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor II	26
Tab. 7: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor V	27
Tab. 8: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor VII	28
Tab. 9: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor VIII	29
Tab. 10: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor IX	30
Tab. 11: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor X	31
Tab. 12: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor XI	32
Tab. 13: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor XII	33
Tab. 14: Wertetabelle zur Darstellung von Gerinnungsfaktor XIII	34
Tab. 15: Wertetabelle zur Darstellung von Antithrombin III	35
Tab. 16: Wertetabelle zur Darstellung von Protein S (funktionell)	36
Tab. 17: Wertetabelle zur Darstellung von Protein S (frei)	37
Tab. 18: Wertetabelle zur Darstellung von Protein S (gesamt)	38
Tab. 19: Wertetabelle zur Darstellung von Protein C (funktionell)	39
Tab. 20: Wertetabelle zur Darstellung von Protein C (immunologisch)	40
Tab. 21: Wertetabelle zur Darstellung von D-Dimere (immunologisch)	41
Tab. 22: Wertetabelle zur Darstellung von Prothrombinfragment F1+F2	42
Tab. 23: Wertetabelle zur Darstellung von APC-Resistance	43
Tab. 24: Wertetabelle zur Darstellung von von Willebrand-Faktor	44

Tab. 25: Wertetabelle zur Darstellung von Kollagen-Bildungsaktivität	45
Tab. 26: Wertetabelle zur Darstellung von Ristocetin-Co-Faktor	46
Tab. 27: Absoluter PTT-Wert	47
Tab. 28: Absolute Thromboplastinzeit	48
Tab. 29: Absolute Thrombinzeit	48
Tab. 30: Absoluter INR-Wert	49
Tab. 31: Absoluter Faktor I-Wert	50
Tab. 32: Absoluter Faktor II-Wert	50
Tab. 33: Absoluter Faktor V-Wert	51
Tab. 34: Absoluter Faktor VII-Wert	51
Tab. 35: Absoluter Faktor VIII-Wert	52
Tab. 36: Absoluter Faktor IX-Wert	52
Tab. 37: Absoluter Faktor X-Wert	53
Tab. 38: Absoluter Faktor XI-Wert	53
Tab. 39: Absoluter Faktor XII-Wert	54
Tab. 40: Absoluter Faktor XIII-Wert	54
Tab. 41: Absoluter AT III-Wert	55
Tab. 42: Absolutes Protein S (frei)-Wert	55
Tab. 43: Absolutes Protein S (funktional)-Wert	56
Tab. 44: Absolutes Protein S (gesamt)-Wert	56
Tab. 45: Absolutes Protein C (funktional)-Wert	57
Tab. 46: Absolutes Protein C (immunologisch)-Wert	57
Tab. 47: Absoluter D-Dimere (immunologisch)-Wert	58
Tab. 48: Absoluter Prothrombinfragment FI+FII-Wert	58
Tab. 49: Absoluter APC-Resistenz-Wert	59

Tab. 50: Absoluter von Willebrand-Faktor-Wert	60
Tab. 51: Absoluter Kollagen-Bindungsaktivität-Wert	60
Tab. 52: Absoluter Ristocetin-Cofaktor-Wert	61

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Das Blut

Das Blut (lat. *sanguis*, altgriechisch *haima*) ist ein flüssiges Gewebe, das aus Zellen und dem Blutplasma besteht. Es ist essentiell für die Homöostase des Körpers, deren wichtigste Grundlagen der Transport von Gasen, Hormonen, Nähr- und Abfallstoffen, der Temperatúrausgleich und die Gerinnung darstellen [Lüllmann-Rauch 2003].

Blut besteht aus ca. 45% zellulären Bestandteilen (Hämatokrit) und aus ca. 55% Plasma. Unter dem Begriff Blutzellen fasst man Erythrozyten (rote Zellen), Leukozyten (weiße Zellen) und Thrombozyten (Blutplättchen) zusammen. Plasma besteht zu 90% aus Wasser, zu etwa 8% aus Proteinen, und zu etwa 2% aus Salzen, Vitaminen und Spurenelementen. Besonders wichtig sind die Gerinnungsfaktoren, welche zusammen mit Thrombozyten für die Blutstillung bei Verletzungen verantwortlich sind. Bei den Gerinnungsfaktoren handelt es sich überwiegend um Eiweißstoffe (Proteine), die innerhalb der Gerinnungskaskade miteinander interagieren.

Der Proteingehalt des Blutplasmas beträgt ca. 8 g/dl. Davon ist circa 60% Albumin, der Rest sind Globuline. Albumin dient im Wesentlichen der Osmoregulation des Blutes und stellt gleichzeitig eine Proteinreserve des Organismus dar. Außerdem hat es die Fähigkeit, viele Stoffe reversibel binden zu können und erfüllt damit eine Transport- und Vehikelfunktion [Karlson 1988].

Die meisten Proteine der Globulin-Fraktion sind Glykoproteine, mit hohem Kohlenhydratanteil. Viele besitzen eine Aktivität als Protease-Inhibitoren oder als Transportproteine für Hormone. Darüber hinaus zählen Immunglobuline (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) zu dieser Proteingruppe. Sie sind die Antikörper, die zusammen mit den Leukozyten eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr spielen [Karlson 1988].

1.2 Thrombozyten

Thrombozyten, auch Blutplättchen genannt, sind mit einer Größe von ca. 3-4µm die kleinsten korpuskulären Blutbestandteile. Beim gesunden Mensch beträgt die Anzahl an Plättchen im peripheren Kreislauf 150.000 bis 300.000/µl Blut, davon werden täglich 20% neu gebildet. Nicht mehr funktionsfähige Plättchen werden im retikuloendothelialen System von Leber und Milz abgebaut [George 2000].

Thrombozyten entstehen durch Abschnürung aus Megakaryozyten im Knochenmark. Es sind Fragmente des Zytoplasmas, die keinen kompletten Zellkern besitzen. Die Lebensdauer von Thrombozyten beträgt etwa 8-10 Tage. Pro Tag werden 45.000 Blutplättchen pro µl Blut neu gebildet. Ihr Energiestoffwechsel ist ein aerober Glucose- und Fettsäure-Stoffwechsel [Karlson 1988].

Die Struktur eines Blutplättchens kann anhand morphologischer Kriterien in vier Zonen unterteilt werden [Gawaz 1999]:

1. Die periphere Zone entspricht der Zytoplasmamembran mit darin eingebetteten Rezeptoren, welche für die durch verschiedene Agonisten gesteuerte Aktivität der Thrombozyten wichtig sind.
2. Die Elemente der strukturellen Zone bilden das Zytoskelett, das die Form des Thrombozyten garantiert und im Falle einer Aktivierung eine Formänderung, den sogenannten "shape change" bewirkt.
3. Wichtigster Inhalt der Zone der Organellen im Zytoplasma sind verschiedene Granula, die als Speicher für Enzyme, Zytokine, Wachstums- und Gerinnungsfaktoren (z.B. ADP, ATP, Calcium und Serotonin) dienen.
4. Das Membransystem setzt sich aus dem offenen kanalikulären ("surface connected open canalicular system", SCS) und dem "dense tubular system" (DTS) zusammen. In das SCS können die Inhalte der Granula durch Exozytose an den Extrazellulärraum abgegeben werden. Das DTS stammt von rER der Megakaryozyten ab und reguliert den Calciumspiegel. Dies ist von großer Bedeutung, da freies intrazelluläres Calcium ein essentieller

Botenstoff bei der Plättchenaktivierung ist, was die Formänderung mit nachfolgender Exozytose und Aggregation bewirkt [Semberova 2009].

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung (Hämostase), beginnend bei der Bildung des Blutgerinnsels (Thrombus) bis hin zur Defektreparatur des verletzten Gewebes [Gawaz 2001]. Während der Hämostase erfolgt die Aktivierung der Blutplättchen durch Bindung von Liganden an die Oberflächenrezeptoren, gefolgt von der Änderung ihrer diskoiden Form durch die Ausstülpung der Plasmamembran und Anhaftung an extrazelluläre Matrixproteine. Dadurch wird eine effektive Abdichtung der Läsion begünstigt.

1.3 Hämostase

Die gesamte Blutstillung unterliegt einem komplexen Regelkreis aus stimulierenden wie inhibierenden Botenstoffen aus Endothel bzw. Blutplättchen und den Gerinnungsfaktoren. Damit wird einerseits unkontrolliertes Wachstum des Thrombus (thrombophile Diathese), andererseits eine erhöhte Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) verhindert [Gachet 2006].

1.3.1 Primäre Hämostase

Das intakte Endothel der Blutgefäße bildet eine physiologische Barriere zwischen den aktivierbaren Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren im strömenden Blut und deren Aktivatoren in der subendothelialen Matrix der Gefäßwand.

Bei einer Gefäßverletzung mit Zerstörung des Endothels wird das Hämostasesystem aktiviert. Dabei kommt es zunächst durch reflektorische Vasokonstriktion mit Drosselung der Blutzufuhr zu einer mechanischen Blutstillung. Am Ort der Endothelschädigung haften zirkulierende Thrombozyten entweder direkt oder unter Vermittlung des von Willebrand-Faktors und seiner Bindungsstelle auf der Thrombozytenmembran (Glykoprotein Ib/IX-Komplex) an die subendothelialen Bindegewebsfasern an (Adhäsion). Die durch die

Adhäsion aktivierten Thrombozyten setzen ihrerseits plättchenstimulierende Inhaltsstoffe wie ADP/ATP oder Thromboxan A₂ frei (Freisetzungsreaktion). Diese aktivieren weitere Thrombozyten und rekrutieren sie an den Ort der Gefäßverletzung [Classen 2004].

Der Kontakt mit subendothelialen Matrixproteinen wie Kollagen, Plättcheninhaltsstoffen wie ADP/ATP, aber auch mit lokal gebildetem Thrombin induziert auf der Thrombozytenoberfläche durch Konformationsänderung von Membranglykoproteinen (Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex) die Expression eines funktionell aktiven Fibrinogenrezeptors. Dieser zählt zur Familie der Adhäsionsrezeptoren, die auch als Integrine bezeichnet werden. Unter Vermittlung von Fibrinogen als Bindeglied kommt es schließlich zur irreversiblen Anlagerung und Vernetzung von Thrombozyten untereinander (Aggregation). Es entsteht der primäre Plättchenthrombus (primäre Hämostase). Dieser wird durch die Interaktion mit der plasmatischen Gerinnung stabilisiert [Classen 2004].

1.3.2 Sekundäre Hämostase

Parallel zur Thrombozytenaktivierung erfolgt die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung durch Kontakt des Plasmas mit Gewebefaktor (tissue factor). Gewebefaktor, früher als Gewebsthromboplastin bezeichnet, wird überwiegend von den perivaskulären Fibroblasten, aber auch in der subendothelialen Basalmembran exprimiert.

Unter pathologischen Bedingungen, wie z.B. im Rahmen einer Sepsis, kommt es auch auf Endothelzellen und zirkulierenden Monozyten zur Expression von Gewebefaktor und damit zur Gefahr des Auftretens einer disseminierten intravasalen Gerinnung [Classen 2004].

Der membranständige Gewebefaktor bindet Faktor VII bzw. VIIa. Dieser Komplex aktiviert die plasmatische Gerinnungskaskade durch Umwandlung der Faktoren IX und X in ihre enzymatisch aktiven Reaktionsformen IXa und Xa. Als Endprodukt der plasmatischen Gerinnung entstehen durch die Einwirkung von

Thrombin (Faktor IIa) auf Fibrinogen zunächst lösliche, längsvernetzte Fibrinpolymere. Die Quervernetzung der Fibrinpolymere durch Faktor XIIIa führt zur Ausbildung eines stabilen, unlöslichen Gerinnsels. Das entstehende Netzwerk aus Fibrinfäden stabilisiert und fixiert den Plättchenthrombus an der Gefäßwand (sekundäre Hämostase) [Classen 2004].

Plasmatische und thrombozytäre Hämostase sind funktionell eng miteinander verknüpft. So katalysieren auf der einen Seite aktivierte Thrombozyten durch die Bereitstellung von Phospholipidoberflächen die Thrombingeneration. Auf der anderen Seite ist Thrombin selbst der stärkste Agonist der Thrombozytenaktivierung [Classen 2004].

1.4 Gerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktoren sind proteolytische, inaktive Proenzyme, die in einer Konzentration von nmol/l bis $\mu\text{mol/l}$ im Plasma vorliegen und eine bedeutende Rolle während der Hämostase spielen. Sie liegen in einer inaktiven Form im Blutplasma und werden im Verlauf der Blutgerinnung aktiviert.

1.4.1 Gerinnungskaskade

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade erfolgt durch eine Läsion von Gefäß- und/oder Gewebszellen, kann aber auch durch entzündliche oder degenerative Veränderungen (z.B. im Rahmen der Atherogenese) stattfinden [Neumann 2007]. Die Freisetzung des Gewebethromboplastins aus der Gefäßwand (extrinsisches System) oder die Aktivierung von Faktor XII durch Kollagen (intrinsisches System), sowie aktivierte Blutplättchen können die Gerinnungskaskade starten. Zwischen extrinsischem und intrinsischem System existieren multiple Querverbindungen (alternativer Weg der Gerinnung) [Neumann 2007].

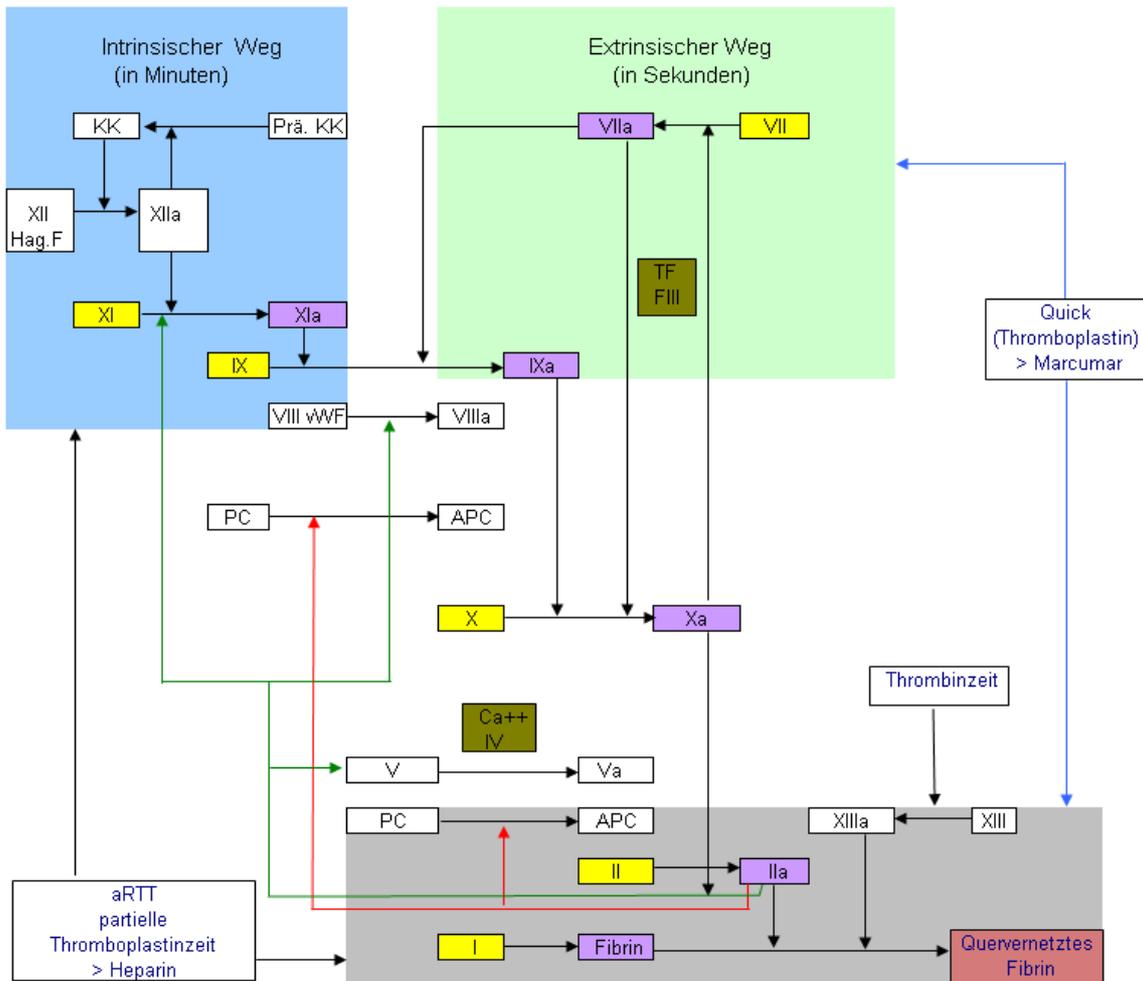


Abbildung 1: Darstellung der Gerinnungskaskade [Rassow 2006].

Wie in Abbildung 1 dargestellt, nimmt die Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa eine zentrale Stellung bei der Blutgerinnung ein. Die Aktivierung ist einerseits durch das intrinsische System (Komplex aus Faktor IX a, Faktor VIIIa, Calcium und Phospholipoprotein) und andererseits durch das extrinsische System (Komplex aus Faktor VIIa, Faktor Va, Calcium und Faktor III) möglich. Die Funktion des Prothrombinaktivators (Faktor Xa, Faktor Va, Calcium und Phospholipoprotein) erklärt sich durch dessen Bezeichnung. Thrombin spaltet schließlich Fibrinopeptide von Fibrinogen ab. Faktor XIII bewirkt die Vernetzung und Stabilisierung der Fibrinmonomere und Fibrinpolymere zu unlöslichen Fibrin. Faktor VII und GTP des extrinsischen Systems können auch den intrinsischen Faktor IX aktivieren, was erklärt, warum es bei Faktor IX oder Faktor VIII-Mangel zu ausgeprägten hämorrhagischen Diathesen

(Blutungsneigungen) kommt als bei Faktor XI oder Faktor XII-Mangel [Neumann 2007].

1.5 Gerinnungsinhibitoren

Die physiologischen Gerinnungsinhibitoren (klinisch bedeutsam sind in erster Linie Antithrombin III, Protein C und Protein S) wirken durch Kontrolle und lokale Begrenzung der Gerinnungsaktivierung einer überschießenden intravasalen Fibrinbildung entgegen, indem sie die Gerinnungsaktivierung kontrollieren und lokal begrenzen. Mangelzustände oder Funktionsdefekte von Inhibitoren führen zu einer vermehrten Thromboseneigung [Classen 2004].

1.5.1 Antithrombin III (AT III)

Antithrombin III kommt in Blutplasma vor und ist auf der Oberfläche von Endothelzellen gebunden. Es ist ein durch Heparin (aus Mastzellen oder basophilen Granulozyten) aktivierter Proteinase-Hemmer und limitiert die Wirkung verschiedener aktivierter Gerinnungsfaktoren: Faktor VIIa, Faktor IXa, Faktor Xa, Faktor XIa, Faktor IIa, auch Kallikrein und Thrombin. AT-III ist als Komplex an Thrombin gebunden und reguliert dadurch das Gleichgewicht der Hämostase. Erniedrigte Konzentrationen an Antithrombin können Thrombosen und Lungenembolien verursachen [Neumann 2007].

1.5.2 Protein C

Protein C ist ein Hemmer des Gerinnungssystems. Es wird in der Leber produziert und seine Synthese ist Vitamin K abhängig [Neumann 2007]. Protein C wird durch an Endothelzellmembran über Thrombomodulin gebundenes Thrombin proteolytisch aktiviert. In aktiver Form ist das Protein C eine Serinprotease. Seine Aufgabe ist die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa [Neumann 2007]. Da diese beiden Cofaktoren kurz vor der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (Fibrinbildung) benötigt werden, wird die Gerinnungsaktivität entscheidend von aktiviertem Protein C gesteuert [Neumann 2007].

1.5.3 Protein S

Protein S ist ein Co-Faktor, der die Wirkung von Protein C um das Zehnfache beschleunigt. Protein S wird ebenfalls Vitamin K-abhängig in der Leber synthetisiert. Da beide Proteine eine bedeutende Rolle in der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin (Fibrinbildung) spielen, wird durch sie das ganze Gerinnungssystem beeinflusst.

1.6 Globalteste

Die Funktion der sekundären Hämostase wird mit den folgenden Testsystemen überprüft:

1.6.1 Thromboplastinzeit (Quicktest)

Mit dem Quicktest lässt sich die Funktion des extrinsischen Gerinnungssystem durch Zugabe von Gewebethromboplastin oder Tissue-Faktor und Calciumionen in Citratplasma überprüfen. Dabei wird die Zeit bis zur Gerinnungsbildung gemessen und in % der Norm angegeben. Der Quick-Wert spiegelt somit das Verhältnis des Patientenplasmas zum Normalplasma wieder. Er sollte bei Erwachsenen 70-120% betragen [Neumann 2007]. Der Quick-Test erfasst vor allem die Faktoren II, V, X und den Vitamin K abhängigen Faktor VII. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Faktor VIII ist der Test sehr gut für die Steuerung einer Cumarin-Therapie geeignet [Neumann 2007].

1.6.2 International Normalized Ratio (INR-Wert)

Da der Quick-Wert nicht standardisiert ist und infolge verschiedener Gewebsthoroplastine die Ergebnisse von Labor zu Labor sehr unterschiedlich sein können, wurde der INR-Wert eingeführt [Neumann 2007]. Der INR wird definiert als

$$\text{INR} = \frac{\text{Gerinnungszeit Patientenplasma [sec]}}{\text{Gerinnungszeit Normalplasma [sec]}}$$

Die angewandten Untersuchungsmethoden werden nach dem Standard der Weltgesundheitsorganisation (WHO) kalibriert, wodurch die Werte vergleichbar werden. Der INR sollte bei etwa 1,0 liegen. Ein erhöhter INR-Wert zeigt eine eingeschränkte Gerinnung an. Bei Patienten mit Herzklappenersatz, Myokardinfarkt oder Vorhofflimmern sollte der INR zwischen 2-3,5 liegen (therapeutischer Wert). Der Quickwert oder INR-Wert wird bei Verdacht auf Gerinnungsstörungen, zur Überwachung einer antikoagulativen Therapie oder zur Verlaufskontrolle von Lebererkrankungen mit Synthesestörungen von Gerinnungsfaktoren bestimmt [Neumann 2007].

1.6.3 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Mit der Bestimmung des PTT lässt sich die Funktion des intrinsischen Gerinnungssystems überprüfen. Die Citrat- Plasma wird mit Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator (z.B. Kaolin) versetzt. Nach Ablauf einer Aktivierungszeit wird die Gerinnung durch Zugabe von Calciumionen (Calciumchlorid) ausgelöst. Die Gerinnungszeit wird gestoppt und in Sekunden angegeben. Referenzbereich liegt bei 23-36 Sekunden. Der Test erfasst in erster Linie die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII, aber in geringerem Umfang auch die Faktoren II, V und X [Neumann 2007].

Durchgeführt wird die PTT bei Verdacht auf Gerinnungsstörungen, zur Kontrolle einer Heparintherapie oder einer Substitutionstherapie bei Hämophilie-Patienten. Ein erhöhter Wert kann auf einen Mangel an Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Systems hinweisen. Auch eine Heparintherapie kann den PTT-Wert erhöhen. Eine verkürzte PTT tritt bei Thrombozytosen und Hyperkoagulabilität auf [Neumann 2007].

1.6.4 Thrombinzeit, Plasmathrombinzeit (TZ)

Die Bestimmung der Thrombinzeit ist ein Test, um die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin zu kontrollieren. Durch Zugabe von Thrombin zu Citratplasma wird aus Fibrinogen Fibrin gebildet. Die Thrombinzeit ist hauptsächlich von Heparin- (Fibrinolyseprodukt) und Fibrinogenkonzentration

abhängig. Normwerte liegen zwischen 10-13 Sekunden. Eine verlängerte Thrombinzeit tritt bei Heparintherapie, Leberzirrhose, Fibrinogenmangel, Kollagenosen sowie bei der Einnahme bestimmter Medikamente auf [Neumann 2007].

1.7 Aktivierungsmarker

Aktivierungsmarker sind Reaktionsprodukte der Gerinnung bzw. der Fibrinolyse. Sie werden zur Erfassung einer gesteigerten Gerinnungs- oder Fibrinolyseaktivität bestimmt.

1.7.1 D-Dimere

Im Laufe der Fibrinolyse, wenn Fibrin durch den Faktor XIII gespalten wird, entstehen wasserlösliche, quervernetzte D-Dimere als Fibrinospaltprodukte. Normalwerte liegen im Referenzbereich <500 µg/Liter Plasma. Eine erhöhte Menge von D-Dimeren kann auf bestehende Thrombosen, Lungenembolien, Tumoren oder eine fibrinolytische Therapie hinweisen [Gehrmann 2007].

Die quantitative Bestimmung der D-Dimer-Konzentration im Plasma wird eingesetzt, um eine abnorme intravasale Bildung von wasserlöslichen Abbauprodukten quervernetzten Fibrins nachzuweisen oder auszuschließen [Brüggemann 2003].

1.7.2 Prothrombinfragmente F1+F2

Bei der Entstehung von Thrombin aus Prothrombin werden in äquivalenten Mengen Prothrombinfragmente F1 und F2 gebildet. Die Prothrombinfragmente F1 und F2 korrelieren mit der Menge an entstandenem Thrombin. Der Referenzbereich liegt zwischen 0,4-1,1 nmol/l [Gehrmann 2000].

1.8 Sonstiges

1.8.1 APC-Resistenz

“APC“ steht für “aktiviertes Protein C.“ Die konkrete Aufgabe des APC besteht

darin, den Blutgerinnungsfaktor V zu spalten und damit zu inaktivieren [Witt 1998]. APC-Resistenz ist der häufigste hereditäre Risikofaktor venöser Thromboembolien. Zugrunde liegt eine Genmutation des Gerinnungsfaktors V. Dies ist die in Deutschland am häufigsten auftretende thrombophile Erbkrankheit mit einer Prävalenz von 5-8%. Wenn eine APC-Resistenz nachweisbar ist, kann Protein C eingeschränkt oder überhaupt nicht den aktivierten Faktor V hemmen. Bei 20% bis 60% der Patienten mit stattgefundener Thrombose lässt sich dieser Risikofaktor nachweisen, überwiegend in heterozygoter (Merkmalsträger auf einem Gen) und seltener in homozygoter (Merkmalsträger auf zwei Genen) Ausprägung. Die homozygote Ausprägung geht mit einem um ein vielfaches höheren Thromboserisiko einher (heterozygote 5-10-fach, homozygote 50-100-fach erhöhtes Risiko) [Witt 1998].

1.8.2 Von Willebrand- Faktor

Der von Willebrand-Faktor (vWF) wurde von einem finnischen Arzt, Erik Adolf Willebrand erstmals postuliert (1926). Es ist ein Glykoprotein, das an der verletzten Gefäßwand sich haftet und unter hoher Blutflussgeschwindigkeit schnell und effektiv vorbeifliegende Thrombozyten bindet [Sadler 1998] [Ruggeri 2007]. Der vWF ist das längste und größte Protein in unserer Blutbahn und wird von Endothelzellen und von Megakaryozyten synthetisiert. Seine molekulare Struktur besteht aus vier sich wiederholenden Domänen (A-D), die unterschiedliche Moleküle binden. In Blutplättchen wird der vWF gespeichert und nach der Thrombozytenaktivierung freigesetzt. Man findet den vWF in Endothelzellen, Thrombozyten und, aufgrund endothelialer Sekretion, in der subendothelialen Matrix sowie als lösliches Protein in Blutplasma. Die wichtigste Funktion des vWF ist die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten [Mannucci 2004]. Nach seiner Freisetzung aus Gefäßzellen und unter Scherkräften bildet er bis zu 1mm lange, fadenförmige Strukturen. Diese haften an der Endothelzelloberfläche und können Thrombozyten binden [Dong 2003] [George 2007]. Zusätzlich bindet der vWF im Blut den Faktor VIII, dessen Halbwertszeit sich dadurch um das Vierfache verlängert. Ein Mangel des vWF führt zu einer gesteigerten Blutungsneigung, sowie zu Faktor VIII-Mangel. Diese

Erkrankung wird von Willebrand-Jürgens-Syndrom genannt und gehört zu den häufigsten hämophilen Erberkrankungen [Schneppenhelm 2005].

1.8.3 Kollagen- Bindungsaktivität

Die Kollagen-Bindungsaktivität der vWF (vWF:CB) wird eingesetzt, um den Verlust oder die Verminderung hochmolekularer vWF-Multimere nachzuweisen, wofür diese Methode sehr sensitiv ist. Die Präsenz eines normalen Anteils hochmolekularer Multimere des vWF ist eine Notwendigkeit für dessen Funktion in der primären Hämostase [Brown 1986].

1.8.4 Ristocetin-Cofaktor

Der Ristocetin- Cofaktor (vWF:RCo) ist ein indirektes Maß für die Affinität der vWF-Bindungsregion für thrombozytäres Glykoprotein Ib (GpIb). Die Affinität kann bei mehreren Typen des von Willebrand-Jürgens-Syndroms erniedrigt sein, ist jedoch bei einem bestimmten Subtyp, dem Typ 2B, sogar erhöht [Ruggeri 1980] [Weiss 1973]. Wegen gleichzeitigen Fehlens der großen vWF-Multimere misst man dennoch beim VWS 2B den vWF: RCo erniedrigt [Schneppenheim 2008].

1.9 Bluttransfusion

Die Gabe von Blut wurde erstmals erfolgreich von James Blundell, einem englischen Geburtshelfer, im 17. Jahrhundert durchgeführt. Die Anwendung von Bluttransfusionen wurde über einen langen Zeitraum, bedingt durch den lebensrettenden Effekt, sehr großzügig gehandhabt. Erst durch das Auftreten von unerwünschten Komplikationen rückte die Transfusion in den Fokus wissenschaftlicher Studien und wurde kritisch diskutiert [Wilhelm 2011].

1.9.1 Gefrorenes Frischblutplasma

Gefrorenes Frischblutplasma (GFP), auch als "fresh frozen plasma" (FFP) bezeichnet, wird aus Vollblut nach Zentrifugation und Entfernung der zellulären Bestandteile (ca. 270 ml Vollblut-GFP) oder mittels Apherese (600-900 ml

Apherese-GFP) gewonnen [Wilhelm 2011].

Mittels Plasmapherese hergestelltes GFP enthält gegenüber Vollblut-GFP höhere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XI. Eine durchschnittliche Aktivität von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase liegt bei GFP im Bereich von 100IE/dl bzw. 100% [Runkel 2005]. Je nach Herstellungsmethode enthält GFP geringe Menge an Leukozyten und Thrombozyten. Durch die Schockgefrierung innerhalb von 6 Stunden auf eine Temperatur unter -30°C bleibt die Aktivität der Faktoren V und VIII optimal erhalten und das GFP wird bis zu 2 Jahren haltbar gemacht. Um das Risiko einer Virusübertragung zu minimieren, ist für GFP eine Quarantänelagerung und Untersuchung auf spezifische Virusmarker (HIV, HBV, HCV) vorgeschrieben, bevor es für die Therapie freigegeben wird [Wilhelm 2011] [BÄK 2008].

Indiziert ist GFP bei:

- Blutungen bei schweren Leberparenchymstörungen (z.B. Leberzirrhose)
- Verdünnungskoagulopathie bei Massentransfusion (bei Verlust von mehr als 50% des Blutvolumens innerhalb von 24 Stunden)
- Substitution von Gerinnungsfaktor V oder XI-Mangel
- Blutungen bei Verbrauchskoagulopathie (DIC)

Kontraindiziert ist GFP:

- als Volumenersatztherapie
- als Ersatz von Gerinnungsfaktoren bei "schlechten Gerinnungswerten" (Z.B. PTT, IRN)
- anstelle von Albumin zur Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes
- als Ersatz von einzelnen Gerinnungsfaktoren (Ausnahme Faktor V und XI) [BÄK 2008].

1.9.2 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus frischem Vollblut oder durch Thrombozytenapherese hergestellt. Als Apherese wird ein Verfahren bezeichnet, bei welchem den Spendern nur einzelne Blutkomponenten entnommen werden und die nicht benötigten Blutbestandteile sofort wieder retransfundiert werden. Man unterscheidet zwei verschiedene TK-Arten [Wilhelm 2011]:

1. Das gepoolte Thrombozytenkonzentrat (Pool-TK) wird aus dem Vollblut von 4-6 Spendern gleicher Blutgruppe gewonnen und enthält 200-350 ml Plasma etwa 240 bis 360×10^9 Thrombozyten.

2. Das Apheresethrombozytenkonzentrat wird durch Thrombozytenapherese eines Einzelspenders gewonnen und enthält ca. 200 bis 400×10^9 Thrombozyten in 200-300 ml Plasma [Wilhelm 2011].

Beide Präparate weisen eine geringe Menge von Erythrozyten (unter 3×10^9) und Restleukozyten (unter 1×10^6) [BÄK 2008].

Bei den Poolpräparaten erhält der Patient Blut von mehr Spendern als von Apheresekonzentraten. Das CCI (Corrected Count Increment), die Wiederfindungsrate der transfundierten Thrombozyten, reduziert sich bei beiden Präparaten über den Lagerungszeitraum von fünf Tagen um etwa 20-30%. Der Therapieeffekt ist für beide Präparate gleich [Klüter 1996].

Die Lagerung erfolgt in speziellen, gasdurchlässigen Kunststoffbeuteln bei $+22 \pm 2^\circ\text{C}$ und bei einer kontinuierlichen, gleichförmigen Bewegung in einem speziellen Thrombozytenlagerschrank mit Sicherungssystem, das bei Abweichungen akustische und optische Alarmer auslöst. Unter diesen Bedingungen kann TK bis zu 5 Tage aufbewahrt werden [Wilhelm 2011] [Neumann 2008].

Thrombozytentransfusionen werden zur Prophylaxe und Therapie von thrombozytär bedingten Blutungen eingesetzt.

Die therapeutische Transfusion wird beispielsweise während einer stärkeren Blutung (Thrombozytenzahl unter 50.000/ μ l) bei einem chirurgischen Eingriff (Ausnahme: Splenektomie bei M. Werlhof), einer Lumbalpunktion, einer Organbiopsie (Ausnahme: Knochenmarkbiopsie) durchgeführt. Bei massiven Blutungen während neurochirurgischer Eingriffe oder Operationen am Auge sollte man eine Thrombozytenzahl von 70.000- 100.000/ μ l anstreben. Die prophylaktische Transfusion kann beim Vorliegen einer Thrombozytopenie indiziert sein. Bei Neugeborenen sollte wegen der noch ungenügend ausgebildeten plasmatischen Gerinnung auch ohne Blutungszeichen grundsätzlich eine Thrombozytenzahl von wenigstens 30.000/ μ l aufrechterhalten werden [BÄK 2008].

2 Fragestellung

Thrombozytenkonzentrate und Plasma dürfen laut Richtlinien der Bundesärztekammer die angegebenen Lagerungszeiten nicht überschreiten, um die Stabilität der Gerinnungsfaktoren zu gewährleisten. Dabei wird Plasma im tiefgefrorenen Zustand gelagert. Thrombozytenkonzentrate enthalten jedoch einen relativ großen Anteil an gerinnungsaktivem Plasma, welcher bei Raumtemperatur gelagert wird. Damit ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

Wie stabil bleiben die Gerinnungsfaktoren in Thrombozytenkonzentraten, die bei Raumtemperatur unter ständiger, gleichförmiger Bewegung aufbewahrt werden?

Kann die Gerinnungskapazität des plasmatischen Anteils der Thrombozytenkonzentrate bei Transfusionen berücksichtigt werden und somit beispielsweise die zugeführte Menge an gefrorenem Plasma reduziert werden?

Dazu werden die Menge und die Funktion der Gerinnungsfaktoren in Thrombozytenkonzentraten bestimmt. Im Verlauf des achttägigen Experimentes wurden die Werte der Gerinnungsfaktoren in gefrorenem Plasma (-40°C) und in frischem Plasma verglichen.

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

- Eppendorf-Röhrchen
- Pipettenspitzen
- Zentrifuge Eppendorf 5804
- Schüttelschrank
- Auftaugerät (Wasserbad)
- Vollblut (vor der Spende)
- Frische Plasma-Konzentrate
- Thrombozyten-Konzentrate
- Gefrorene Plasma-Konzentrate (bei -40°C)

3.2 Durchgeführte Untersuchungen

Für dieses Experiment wurden 8 gesunde Probanden mit der Blutgruppe A untersucht. Die Tests wurden innerhalb von 15 Minuten nach der Blutentnahme durchgeführt. Es wurden 15 ml Thrombozyten-Konzentrat und 30 ml Plasma entnommen. Ein Teil Plasma wurde bei -40°C eingefroren, der zweite Plasmateil und das Thrombozyten-Konzentrat wurden bei Raumtemperatur (22°C) im Schüttelgerät aufbewahrt. Aus 8 Thrombozyten-Konzentraten und dem zugehörigen Plasma wurden an den Tagen 1, 3, 5 und 8 Proben entnommen, zentrifugiert (durch hohe und niedrige Konsekutivgeschwindigkeit in der 5804 Eppendorf-Zentrifuge) und auf die Funktion der Gerinnungsfaktoren getestet. Thrombozyten-Konzentrat und Plasma wurden in 8 Gerinnungsröhrchen pipettiert (pro Röhrchen 1 ml) und farblich markiert. Zusätzlich wurde am 1. Tag eine Probe frisches Blutes vom jeweiligen Spender entnommen, untersucht, zentrifugiert, eingefroren und am 8. Tag im

Wasserbad innerhalb von 25 Minuten bei 37°C aufgetaut und zum Vergleich untersucht. Die Proben wurden –je nach Test- mit Hilfe des automatisierten Dade Behring Systems (BCS) oder manuell mittels ELISA bestimmt.

3.3 Methoden

3.3.1 ELISA - Enzyme Linked Immunosorbent Assay ist ein enzymgekoppelter Immunadsorbtionstest, der auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert. Es bindet sich Antikörper an Antigen, wobei einer von beiden mit einem Enzym markiert wird. Das Enzym wird mit Fluoreszenz- oder Chemolumineszenz markiert und kann durch seine katalysierte Reaktion quantitativ das Antigen nachweisen [Butters 2009][Hallbach 2006].

3.3.2 Dade Behring (BCS) – ist ein Screening-Test zur Beurteilung des endogenen und exogenen Gerinnungssystems, sowie der gemeinsamen Endstrecke des Gerinnungssystems. Nach Inkubation von Citratplasma mit Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator wird der Gerinnungsvorgang durch Zugabe von Calcium-Ionen ausgelöst. Im Behring Coagulation System wird der Beginn der Gerinnung durch Drehung eines Rotors initiiert, wobei Probe und Reagenzien im Messrotor nach außen fließen und dadurch gemischt werden. Während des Gerinnungsvorgangs trübt sich der Ansatz zunehmend ein, so dass der Lichtstrahl des BCS-Photometers immer stärker abgeschwächt wird. Die zeitabhängige Extinktion wird photometrisch gemessen und von BCS ausgewertet [Bruhn 2007].

3.3.3 Probenvorbereitung:

1. Vollblut am ersten Tag (Mo) der Spende entnommen und untersucht.

- 3 Gerinnungsröhrchen (15 ml) wurden entnommen.
- 20 min bei 4000 rpm zentrifugiert, Plasmaüberstand abgenommen, ein zweites Mal 20 min bei 4000 rpm zentrifugiert und in Röhrchen aliquotiert.
- die Proben wurden bei -20°C bis zur weiteren Untersuchung eingefroren.

2. Thrombozytenkonzentrate von 8 Probanden, gelagert bei Raumtemperatur

(22°C).

- Am 1., 3., 5., 8. (Mo, Mi, Fr, Mo) Tag wurden jeweils 10 ml (2 Gerinnungsröhrchen ohne Citrat und ein rotes EDTA/ Blutbildröhrchen) aus der bei Raumtemperatur gelagerten Probe entnommen, anschließend 10 min bei 4000 rpm zentrifugiert, Plasmaüberstand abgenommen, ein zweites Mal 20 min bei 4000 rpm zentrifugiert und in Röhrchen aliquotiert.
- Die Proben wurden bei -20°C bis zur Untersuchung eingefroren.

3. Plasma bei Raumtemperatur (PLrt) von 8 Probanden, gelagert bei Raumtemperatur (22°C).

- Am 1., 3., 5., 8. (Mo, Mi, Fr, Mo) Tag wurde jeweils 10 ml (2 Gerinnungsröhrchen ohne Citrat und ein rotes EDTA/ Blutbildröhrchen) aus der bei Raumtemperatur gelagerten Probe entnommen, anschließend 20 min bei 4000 rpm zentrifugiert, der Überstand abgenommen und anschließend in Röhrchen aliquotiert.
- Die Proben wurden bei -20°C bis zur Untersuchung eingefroren.

4. Plasma gefroren (PLfro) von 8 Probanden.

- Am Tag 8 (Mo) wurde die Plasmakonserven im Wasserbad bei 37 °C innerhalb von 25 Minuten rasch aufgetaut.
- Es wurde 10 ml (2 Gerinnungsröhrchen ohne Citrat) entnommen, 20 min bei 4000 rpm zentrifugiert, der Überstand abgenommen und aliquotiert.

3.3.4 T-test

Der t-Test untersucht, ob sich zwei empirisch gefundene Mittelwerte systematisch voneinander unterscheiden. Mit Hilfe dieses Testverfahrens ist es möglich festzustellen, ob zwei betrachtete Gruppen in einem untersuchten Merkmal wirklich einen Unterschied aufweisen oder nicht. t-Test liefert eine Entscheidungshilfe dafür, ob ein gefundener Mittelwertunterschied rein zufällig

entstanden ist, oder ob es wirklich bedeutsame Unterschiede gibt. Der wichtigste Wert für die Durchführung eines t-Testes ist die Differenz der Mittelwerte[Rasch 2010].

In unserem Fall wurde sowohl Mittelwerte des Vollbluts mit den Mittelwerten des Thrombozytenkonzentrats und der Plasma (RT), am Tag 1 und 8, als auch Mittelwerte von frozen mit den Mittelwerten des Thrombozytenkonzentrats und der Plasma (RT), am Tag 1 und 8 verglichen. Alle Werte die < 0.05 sind, werden als signifikant unterschiedlich betrachtet, die ≥ 0.05 sind als nicht signifikant unterschiedlich.

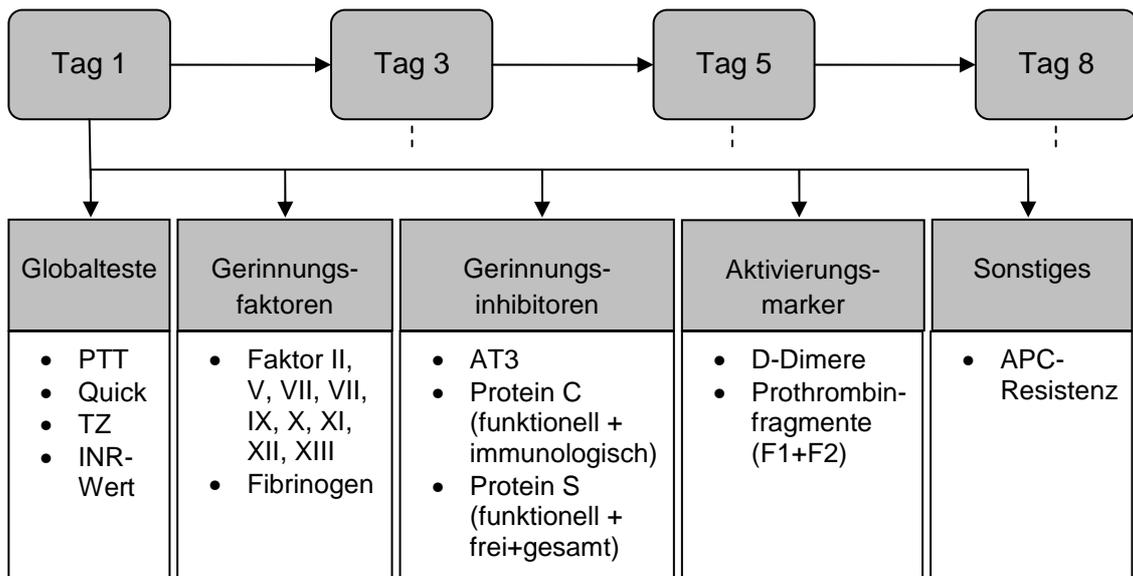


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Untersuchungen.

500 µl	2 x 500 µl	100 µl	250 µl	300 µl
<ul style="list-style-type: none"> • PTT • Quick • TZ • INR-Wert • Faktor XIII • Fibrinogen • AT3 • D-Dimere 	<ul style="list-style-type: none"> • Faktoren II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII • Protein C (funktionell) • Protein S (funktionell + gesamt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Protein C (gesamt) • Protein S (gesamt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prothrombinfragment (F1+F2) 	<ul style="list-style-type: none"> • APC-Resistenz

Abbildung 3: Benötigte Menge der untersuchten Proben für die jeweilige Untersuchung.

4 Ergebnisse

Folgende Bestandteile und Gerinnungsteste des Blutes wurden untersucht:

Globalteste: PTT, Quick, International normalized Ratio, TZ

Gerinnungsfaktoren:

Faktor I (Fibrinogen)	Faktor IX
Faktor II	Faktor X
Faktor V	Faktor XI
Faktor VII	Faktor XII
Faktor VIII	Faktor XIII

Gerinnungsinhibitoren: AT III, Protein S (frei, funktionell, gesamt), Protein C (funktionell, gesamt)

Aktivierungsmarker: D-Dimere (immunologisch), Prothrombinfragment 1+2

Sonstige: APC-Resistenz, von Willebrand - Faktor, Kollagen-Bindungsaktivität, Ristocetin-Cofaktor.

4.1 Globalteste

Zunächst wurden die Globalteste der Gerinnung von acht gesunden Probanden innerhalb einer achttägigen Lagerung analysiert. Es fanden folgende Veränderungen statt:

4.1.1 PTT

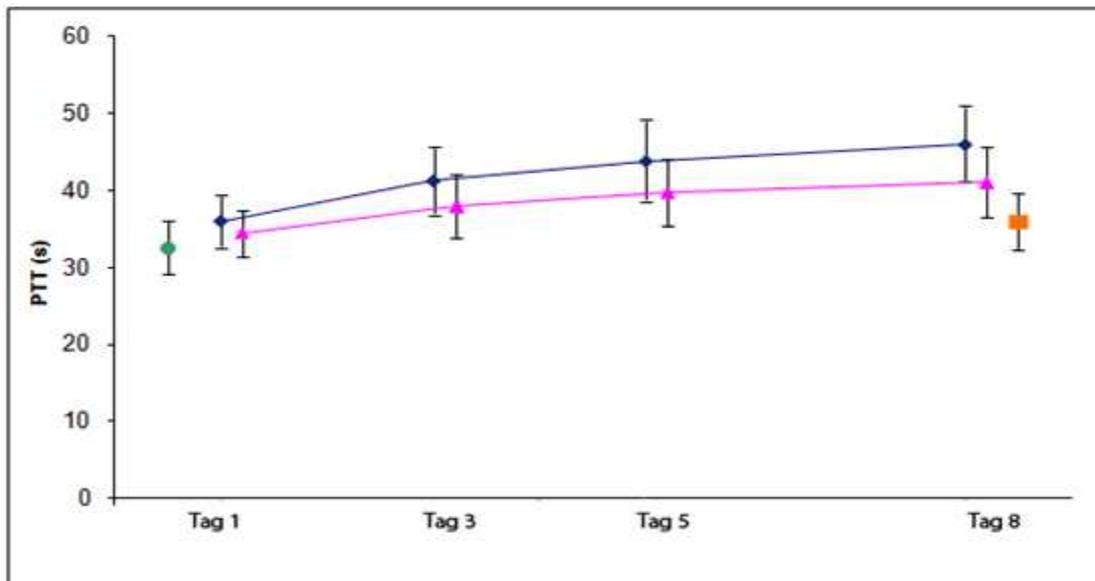


Abbildung 4: PTT bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 1: Wertetabelle zur Abbildung 4

PTT im Thrombozytenkonzentraten gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	33.9	39.6	31.9	38.6	32.9	41.2	33.7	35.9	36.00	3.20
3	40.0	47.2	36.2	44.5	37.1	47.1	37.1	40.5	41.20	4.20
5	41.1	54.1	39.2	45.9	37.9	48.8	39.4	44.0	43.80	5.20
8	45.7	52.8	41.4	47.8	39.1	51.7	41.2	48.0	46.00	4.70

PTT im Plasma gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	32.3	37.3	30.9	37.5	32.0	39.7	32.7	32.9	34.40	3.00
3	35.5	43.5	32.6	41.6	35.0	43.9	35.0	36.4	37.90	4.10
5	36.9	45.5	34.5	43.9	36.4	45.8	36.3	38.6	39.70	4.30
8	38.7	45.9	36.2	45.4	36.9	48.4	36.9	40.2	41.10	4.50
Vollblut	30.1	36.4	31.0	37.8	32.2	40.7	33.6	32.9	32.50	3.40
Frohen	32.5	41.8	31.5	38.7	35.2	41.1	33.0	33.8	36.00	3.80

4.1.2 Thromboplastinzeit (Quickwert)

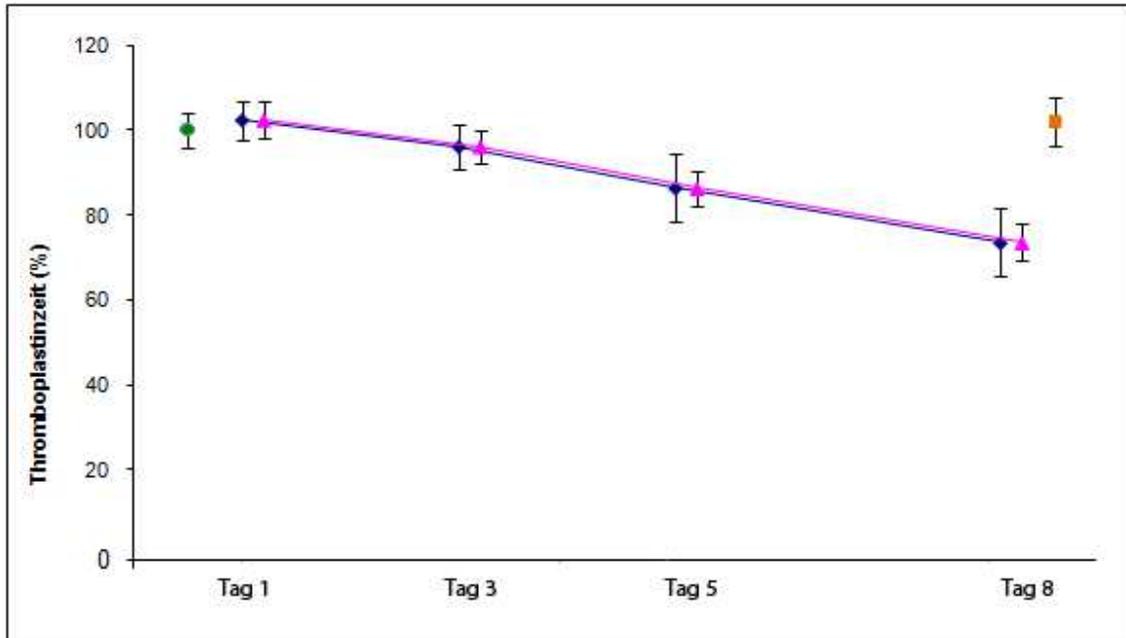


Abbildung 5: Thromboplastinzeit nach Quick bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 2: Wertetabelle zur Abbildung 5

Quickwert im Thrombozytenkonzentraten gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	98.0	109.0	109.0	108.0	103.0	114.0	108.0	103.0	106.50	4.60
3	87.0	95.0	91.0	99.0	93.0	99.0	100.0	85.0	93.60	5.30
5	68.0	79.0	73.0	88.0	84.0	87.0	89.0	69.0	79.70	8.00
8	51.0	58.0	53.0	73.0	65.0	70.0	67.0	53.0	61.30	8.00

Quickwert im Plasma gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	95.0	104.0	106.0	106.0	98.0	107.0	105.0	98.0	102.40	4.30
3	89.0	99.0	97.0	100.0	94.0	99.0	99.0	92.0	96.10	3.80
5	78.0	89.0	84.0	91.0	87.0	90.0	89.0	83.0	86.45	4.10
8	65.0	72.0	71.0	81.0	76.0	75.0	76.0	72.0	73.50	4.40
Vollblut	96.0	101.0	107.0	104.0	100.0	101.0	99.0	93.0	100.10	4.10
Frozen	97.0	105.0	107.0	107.0	90.0	107.0	104.0	99.0	102.00	5.80

4.1.3 International normalized Ratio (INR)

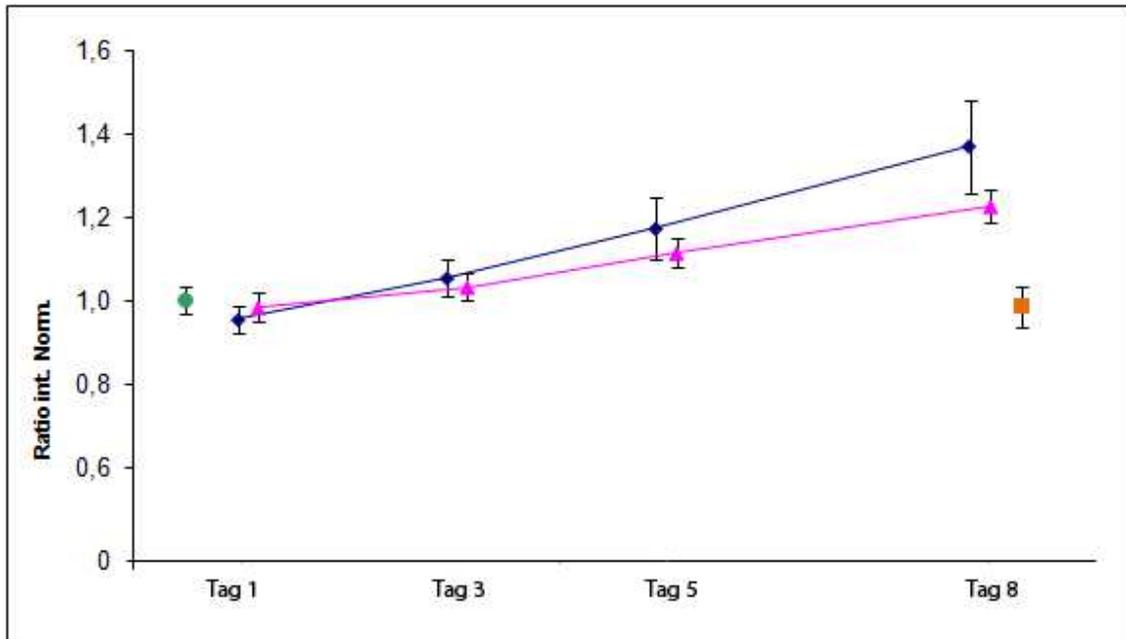


Abbildung 6: Ratio int. Norm bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 3: Wertetabelle zur Abbildung 6

INR im Thrombozytenkonzentraten gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	1.02	0.94	0.94	0.94	0.98	0.91	0.94	0.98	0.96	0.03
3	1.11	1.04	1.08	1.01	1.06	1.01	1.00	1.13	1.06	0.05
5	1.28	1.18	1.23	1.10	1.13	1.11	1.09	1.27	1.17	0.07
8	1.55	1.38	1.47	1.23	1.31	1.26	1.28	1.48	1.37	0.11

INR im Plasma gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	1.04	0.97	0.96	0.95	1.02	0.95	0.96	1.02	0.98	0.03
3	1.09	1.01	1.03	1.00	1.05	1.01	1.01	1.07	1.03	0.03
5	1.18	1.10	1.14	1.07	1.11	1.08	1.09	1.15	1.12	0.04
8	1.30	1.24	1.25	1.16	1.21	1.21	1.21	1.24	1.23	0.04

Vollblut	1.04	0.99	0.95	0.97	1.00	0.99	1.01	1.06	1.00	0.03
----------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Frozes	1.02	0.96	0.95	0.95	1.09	0.94	0.97	1.01	0.99	0.05
--------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

4.1.4 Thrombinzeit (TZ)

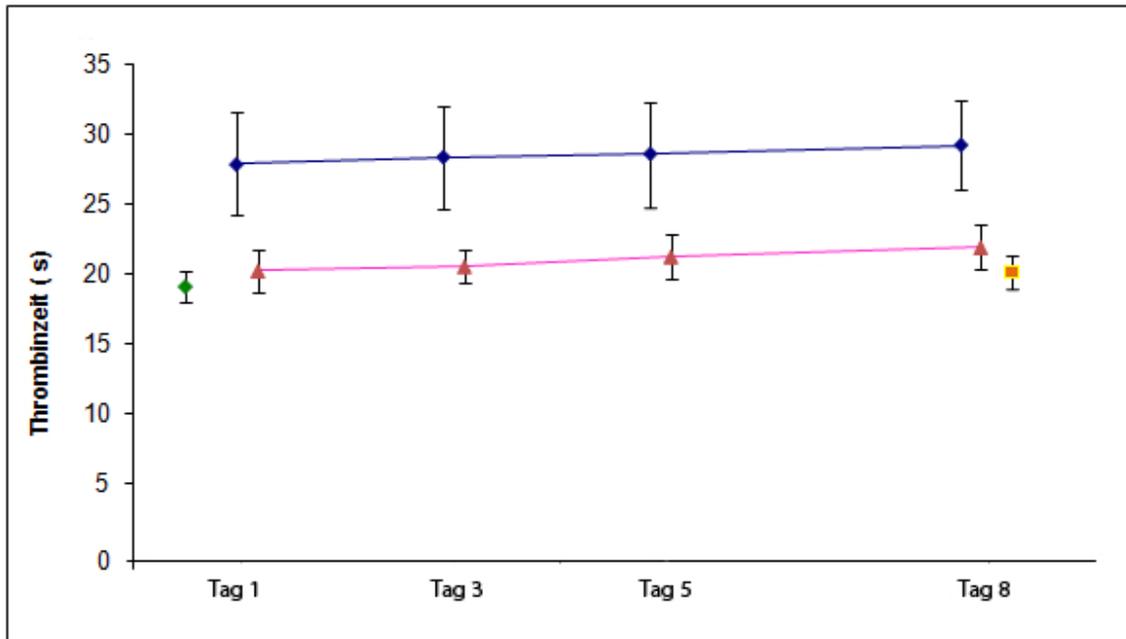


Abbildung 7: Thrombinzeit bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 4: Wertetabelle zur Abbildung 7.

Thrombinzeit in Thrombozytenkonzentraten gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	27,9	23.4	27.9	22.9	24.8	30.0	32.4	33.3	27.83	3.69
3	28.5	23.4	29.3	23.2	25.7	30.5	33.0	33.1	28.34	3.67
5	28.7	24.1	29.6	23.3	25.2	30.9	34.0	32.7	28.56	3.74
8	30.6	25.4	29.8	24.2	26.6	30.6	33.6	32.5	29.16	3.18

Thrombinzeit im Plasma gelagert bei Raumtemperatur:

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	21.6	19.0	22.5	18.1	20.5	18.6	19.8	21.6	20.21	1.49
3	21.9	19.3	22.5	18.7	20.7	19.4	20.6	21.1	20.53	1.24
5	22.5	20.0	23.9	19.0	21.1	19.6	21.2	22.4	21.21	1.55
8	24.0	20.4	24.1	19.5	21.7	20.6	21.7	22.9	21.86	1.58

Vollblut	20.4	18.2	20.9	17.5	19.3	17.8	19.5	18.9	19.06	1.13
----------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------	------

Frozes	21.9	19.6	21.5	18.2	20.1	18.8	20.2	20.7	20.13	1.18
--------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------	------

4.2 Gerinnungsfaktoren

4.2.1 Protein Fibrinogen (Claus)

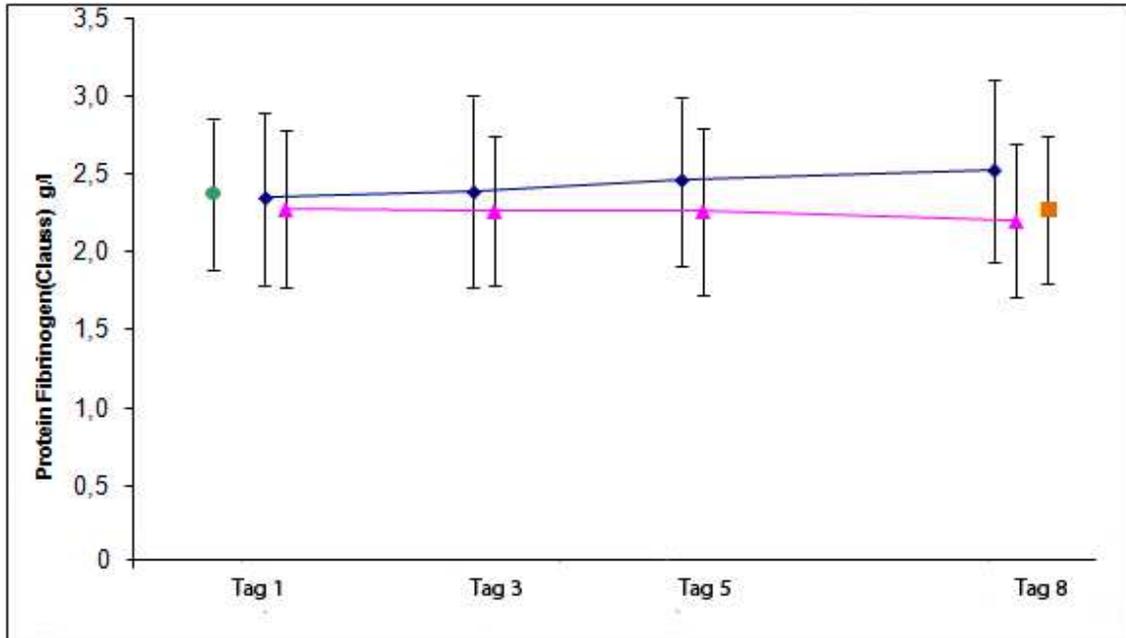


Abbildung 8: Fibrinogen bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 5: Wertetabelle zur Abbildung 8,

Protein Fibrinogen (Claus) im Thrombozytenkonzentraten bei RT:

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	2.1	3.8	2.1	2.5	2.2	2.3	2.1	2.1	2.40	0.55
3	2.0	4.0	2.1	2.5	2.2	2.4	2.1	2.2	2.44	0.61
5	2.1	3.9	2.3	2.5	2.3	2.4	2.3	2.3	2.51	0.53
8	2.2	4.1	2.3	2.5	2.4	2.4	2.4	2.3	2.58	0.58

Protein Fibrinogen (Claus) im Plasma bei RT:

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	2.0	3.6	2.0	2.5	2.1	2.2	2.0	2.2	2.33	0.51
3	1.9	3.5	2.0	2.5	2.1	2.3	2.1	2.1	2.31	0.48
5	1.9	3.7	2.0	2.3	2.1	2.2	2.1	2.2	2.31	0.54
8	1.9	3.5	2.0	2.3	2.1	2.2	1.9	2.1	2.25	0.49

Vollblut	2.4	3.6	2.2	2.6	2.2	2.2	2.1	2.1	2.43	0.47
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------

Frozen	2.1	3.5	2.1	2.5	1.9	2.3	2.1	2.1	2.33	0.47
--------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------

4.2.2 Gerinnungsfaktor II

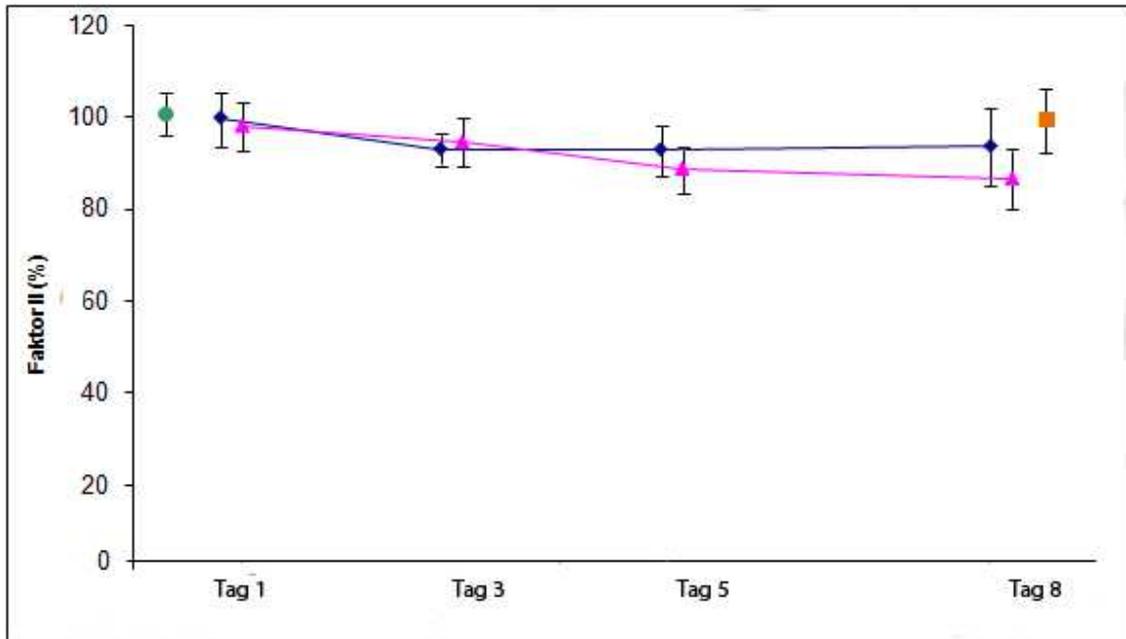


Abbildung 9: Gerinnungsfaktor II bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 6: Wertetabelle zur Abbildung 9.

Gerinnungsfaktor II im Thrombozytenkonzentraten bei RT										
Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	91.0	99.0	105.0	97.0	106.0	107.0	97.0	93.0	99.38	5.66
3	91.0	89.0	92.0	91.0	98.0	94.0	96.0	90.0	92.63	2.91
5	89.0	93.0	93.0	82.0	101.0	94.0	98.0	90.0	92.50	5.41
8	86.0	91.0	100.0	85.0	110.0	87.0	99.0	88.0	93.25	8.30

Gerinnungsfaktor II im Plasma bei RT										
Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	97.0	103.0	100.0	94.0	104.0	99.0	97.0	87.0	97.63	5.05
3	88.0	99.0	93.0	88.0	105.0	94.0	93.0	93.0	94.13	5.25
5	86.0	94.0	82.0	84.0	97.0	91.0	86.0	87.0	88.38	4.82
8	85.0	80.0	87.0	82.0	101.0	86.0	88.0	81.0	86.25	6.20

Vollblut	103	100	100	99	107	94	104	95	100.30	4.12
Frozes	101	97	97	92	114	103	98	89	98.88	7.10

4.2.3 Gerinnungsfaktor V

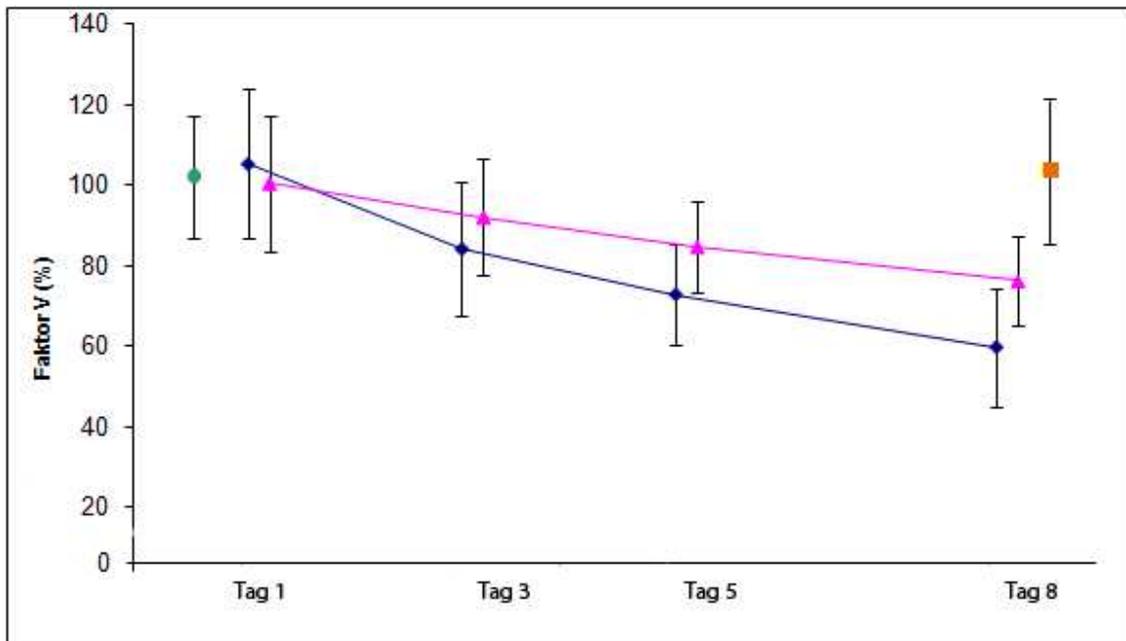


Abbildung 10: Gerinnungsfaktor V bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (♦) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 7: Wertetabelle zur Abbildung 10.

Gerinnungsfaktor V im Thrombozytenkonzentraten bei RT										
Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	76.0	97.0	120.0	122.0	117.0	121.0	110.0	75.0	104.80	18.52
3	56.0	82.0	89.0	96.0	91.0	100.0	98.0	57.0	83.63	16.53
5	53.0	71.0	74.0	81.0	85.0	83.0	80.0	51.0	72.25	12.46
8	32.0	52.0	74.0	72.0	68.0	63.0	70.0	42.0	59.13	14.49

Gerinnungsfaktor V im Plasma bei RT										
Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	75.0	98.0	114.0	109.0	104.0	114.0	116.0	70.0	100.00	16.86
3	71.0	91.0	100.0	91.0	95.0	116.0	99.0	70.0	91.63	14.25
5	64.0	82.0	94.0	93.0	90.0	96.0	87.0	68.0	84.25	11.34
8	58.0	71.0	74.0	84.0	85.0	90.0	84.0	60.0	75.75	11.26

Vollblut	80	98	115	112	107	115	112	74	101.60	15.19
Frozen	75	96	122	122	120	109	104	77	103.10	17.88

4.2.4 Gerinnungsfaktor VII

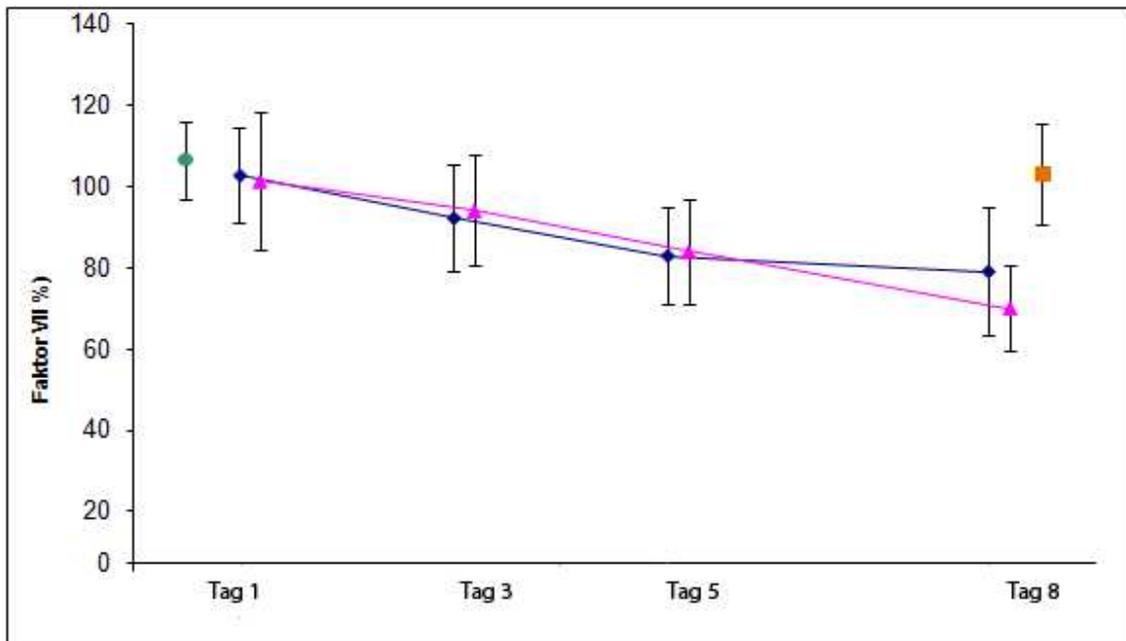


Abbildung 11: Gerinnungsfaktor VII bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 8: Wertetabelle zur Abbildung 11.

Gerinnungsfaktor VII im Thrombozytenkonzentraten bei RT										
Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	90.0	107.0	125.0	101.0	105.0	95.0	86.0	110.0	102.40	11.60
3	71.0	110.0	106.0	88.0	97.0	83.0	78.0	102.0	91.88	13.13
5	69.0	98.0	103.0	74.0	86.0	74.0	72.0	84.0	82.50	11.79
8	61.0	94.0	110.0	69.0	85.0	62.0	70.0	78.0	78.63	15.87

Gerinnungsfaktor VII im Plasma bei RT										
Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	85.0	114.0	133.0	92.0	107.0	87.0	80.0	109.0	100.90	16.83
3	82.0	116.0	112.0	84.0	97.0	82.0	78.0	98.0	93.63	13.58
5	71.0	102.0	102.0	76.0	87.0	74.0	67.0	89.0	83.50	12.76
8	61.0	84.0	83.0	65.0	76.0	59.0	55.0	74.0	69.63	10.42

Vollblut	100	112	126	100	106	98	95	112	106.10	9.55
Frozen	88	114	121	97	110	91	87	113	102.60	12.52

4.2.5 Gerinnungsfaktor VIII

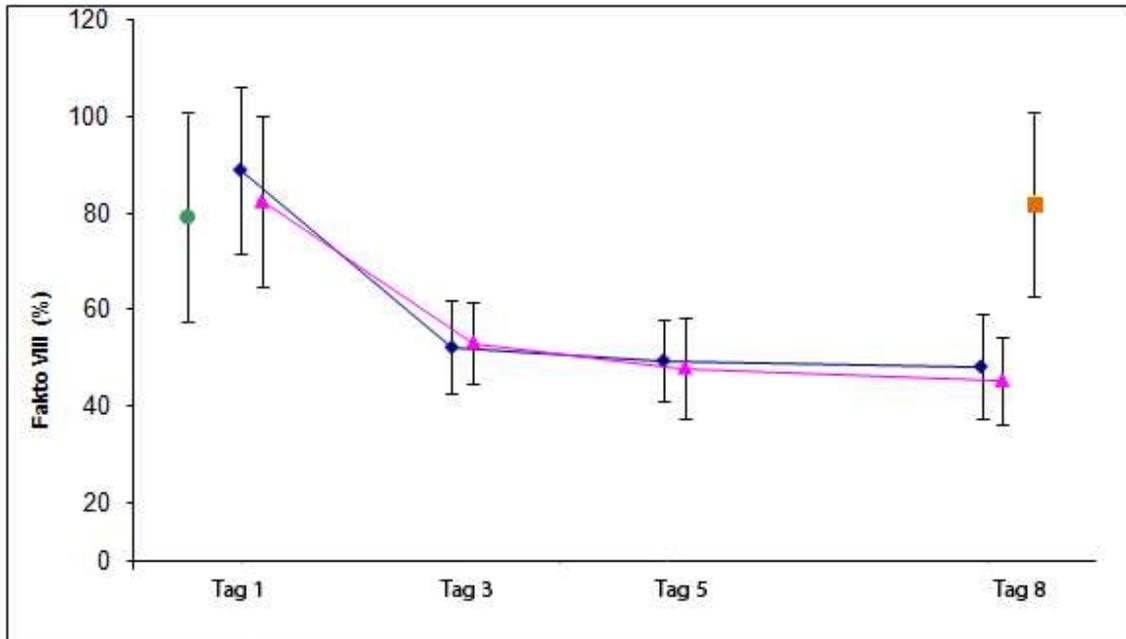


Abbildung 12: Gerinnungsfaktor VIII bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (♦) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 9: Wertetabelle zur Abbildung 12.

Gerinnungsfaktor VIII im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	108.0	104.0	96.0	74.0	109.0	71.0	89.0	61.0	89.00	17.20
3	56.0	56.0	64.0	39.0	60.0	38.0	61.0	44.0	52.25	9.68
5	56.0	57.0	55.0	37.0	58.0	37.0	52.0	44.0	49.50	8.29
8	54.0	60.0	61.0	30.0	55.0	36.0	50.0	40.0	48.25	10.80

Gerinnungsfaktor VIII im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	106.0	105.0	83.0	65.0	96.0	68.0	81.0	56.0	82.50	17.54
3	63.0	59.0	51.0	42.0	63.0	40.0	59.0	48.0	53.13	8.59
5	55.0	53.0	58.0	34.0	63.0	34.0	48.0	38.0	47.88	10.55
8	48.0	51.0	57.0	29.0	57.0	39.0	43.0	38.0	45.25	9.20

Vollblut	114	93	87	65	99	51	72	53	79.25	21.18
----------	-----	----	----	----	----	----	----	----	-------	-------

Frozen	96	104	81	59	106	65	91	55	82.13	18.99
--------	----	-----	----	----	-----	----	----	----	-------	-------

4.2.6 Gerinnungsfaktor IX

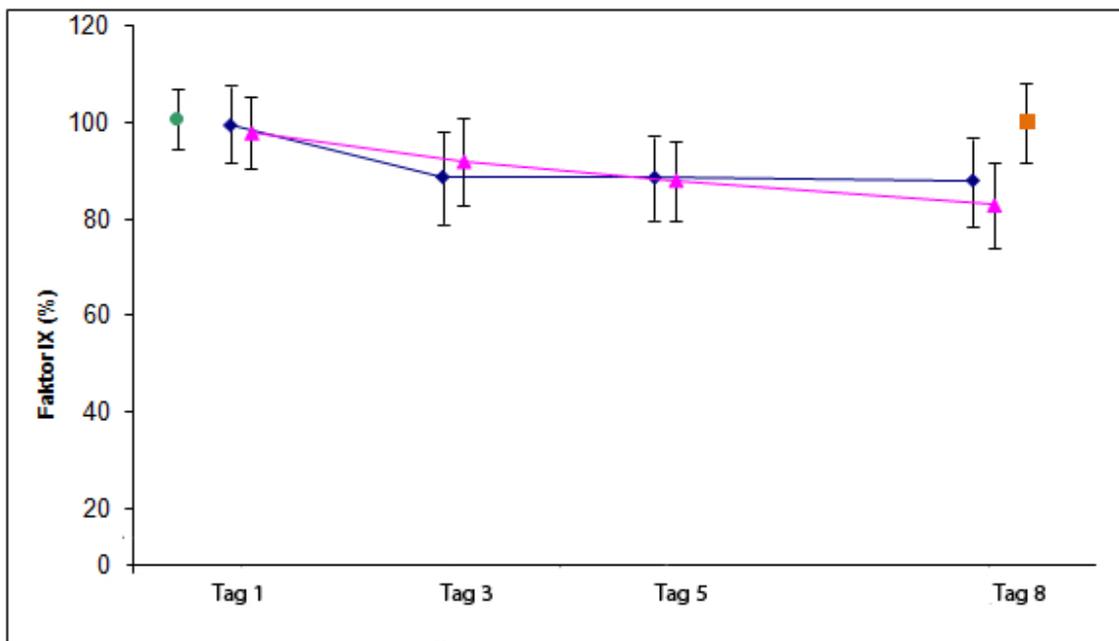


Abbildung 13: Gerinnungsfaktor IX bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 10: Wertetabelle zur Abbildung 13.

Gerinnungsfaktor IX im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	95.0	107.0	114.0	100.0	90.0	89.0	99.0	99.0	99.13	7.80
3	77.0	104.0	101.0	90.0	79.0	83.0	92.0	80.0	88.25	9.59
5	82.0	100.0	103.0	91.0	82.0	84.0	85.0	78.0	88.13	8.48
8	80.0	101.0	103.0	91.0	81.0	81.0	85.0	78.0	87.50	9.17

Gerinnungsfaktor IX im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	96.0	113.0	102.0	101.0	89.0	90.0	97.0	91.0	97.38	7.47
3	90.0	106.0	102.0	98.0	81.0	84.0	90.0	81.0	91.50	8.97
5	84.0	102.0	98.0	91.0	79.0	81.0	88.0	78.0	87.63	8.29
8	80.0	99.0	91.0	87.0	73.0	73.0	82.0	75.0	82.50	8.72
Vollblut	103	107	112	99	94	91	97	100	100.40	6.40
Frozes	92	108	108	101	87	105	107	89	99.63	8.34

4.2.7 Gerinnungsfaktor X

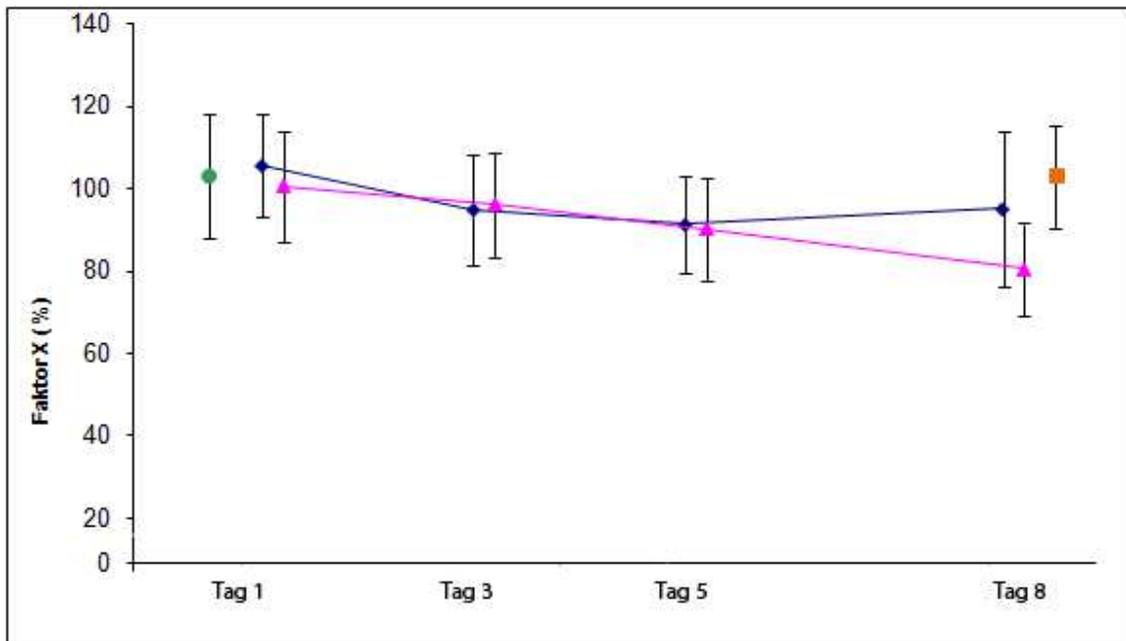


Abbildung. 14: Gerinnungsfaktor X bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 11: Wertetabelle zur Abbildung 14.

Gerinnungsfaktor X im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	115.0	112.0	119.0	92.0	122.0	88.0	95.0	98.0	105.10	12.45
3	99.0	106.0	111.0	76.0	111.0	76.0	89.0	88.0	94.50	13.48
5	98.0	95.0	108.0	79.0	104.0	72.0	83.0	88.0	90.88	11.73
8	93.0	102.0	120.0	75.0	124.0	67.0	94.0	82.0	94.63	18.95

Gerinnungsfaktor X im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	109.0	113.0	116.0	84.0	114.0	82.0	92.0	91.0	100.10	13.36
3	103.0	105.0	111.0	82.0	112.0	79.0	87.0	87.0	95.75	12.54
5	103.0	100.0	98.0	75.0	106.0	75.0	82.0	80.0	89.88	12.26
8	91.0	86.0	88.0	68.0	97.0	64.0	73.0	74.0	80.13	11.15
Vollblut	130	106	116	92	112	82	91	92	102.60	15.06
Frozes	113	108	120	91	115	82	96	94	102.40	12.60

4.2.8 Gerinnungsfaktor XI

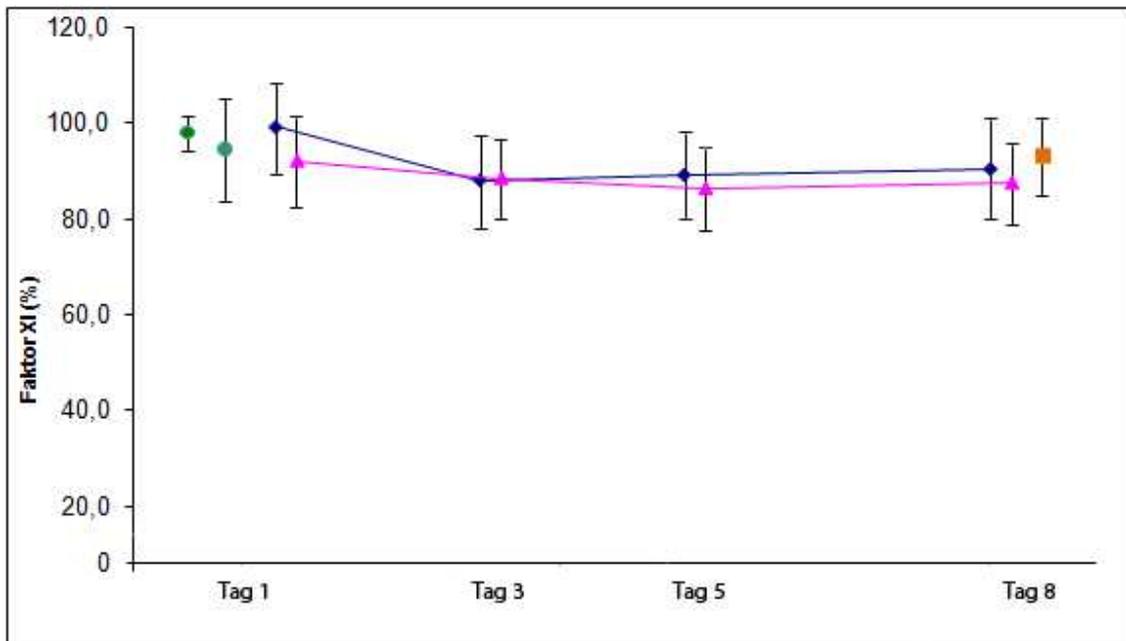


Abbildung 15: Gerinnungsfaktor XI bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 12: Wertetabelle zur Abbildung 15.

Gerinnungsfaktor XI im Thrombozytenkonzentraten bei RT										
Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	88.0	97.0	104.0	76.0	101.0	81.0	99.0	92.0	98.00	9.30
3	78.0	91.0	98.0	72.0	96.0	75.0	93.0	92.0	86.88	9.55
5	83.0	92.0	100.0	72.0	97.0	79.0	92.0	89.0	88.00	8.80
8	84.0	95.0	100.0	71.0	98.0	76.0	93.0	97.0	89.25	10.22

Gerinnungsfaktor XI im Plasma bei RT										
Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	84.0	96.0	102.0	75.0	98.0	81.0	99.0	93.0	91.00	9.14
3	80.0	94.0	97.0	74.0	93.0	78.0	94.0	89.0	87.38	8.18
5	78.0	90.0	94.0	75.0	93.0	73.0	95.0	84.0	85.25	8.39
8	79.0	92.0	90.0	76.0	94.0	74.0	97.0	89.0	86.38	8.20

Vollblut	94	97	107	75	104	80	101	90	93.50	10.59
Frozes	84	98	102	81	95	82	94	98	91.75	7.66

4.2.9 Gerinnungsfaktor XII

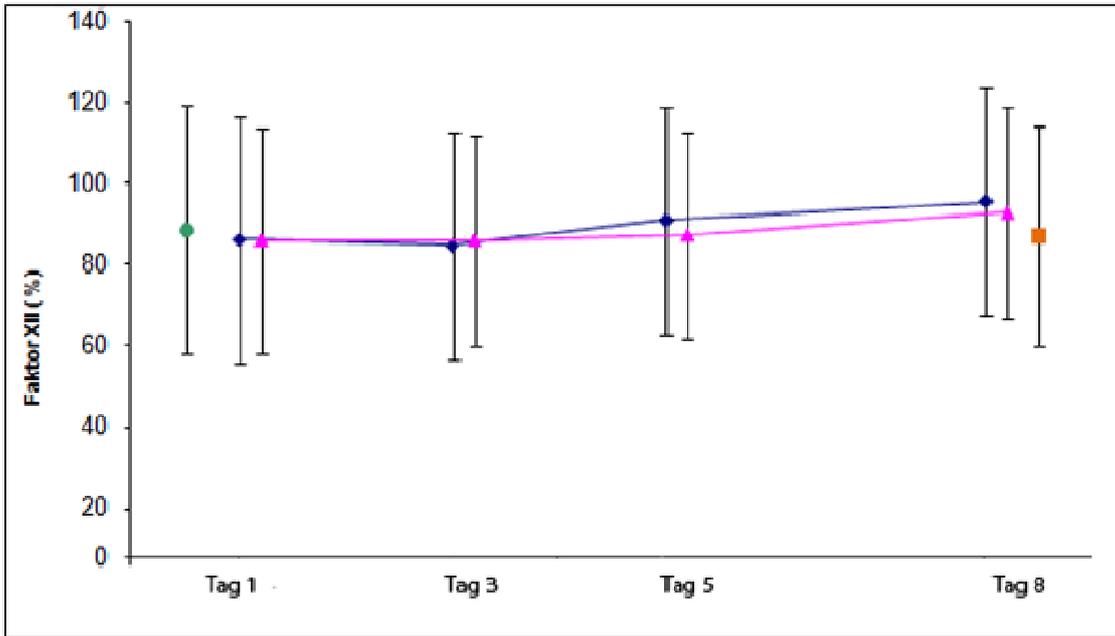


Abbildung 16: Gerinnungsfaktor XII bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 13: Wertetabelle zur Abbildung 16.

Gerinnungsfaktor XII im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	127.0	86.0	129.0	42.0	84.0	43.0	92.0	83.0	85.75	30.34
3	123.0	81.0	119.0	43.0	90.0	43.0	81.0	94.0	84.25	27.98
5	130.0	89.0	127.0	46.0	97.0	54.0	85.0	96.0	90.50	28.08
8	136.0	92.0	124.0	52.0	101.0	56.0	89.0	111.0	95.13	27.90

Gerinnungsfaktor XII im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	125.0	82.0	120.0	45.0	87.0	44.0	92.0	89.0	85.50	27.80
3	118.0	85.0	120.0	48.0	90.0	45.0	92.0	86.0	85.50	25.87
5	117.0	84.0	119.0	53.0	91.0	43.0	98.0	90.0	86.88	25.42
8	125.0	87.0	124.0	55.0	97.0	50.0	99.0	103.0	92.50	26.13

Vollblut	129	89	132	44	90	44	86	91	88.13	30.63
----------	-----	----	-----	----	----	----	----	----	-------	-------

Frozen	123	87	121	49	86	46	79	101	86.50	27.01
--------	-----	----	-----	----	----	----	----	-----	-------	-------

4.2.10 Gerinnungsfaktor XIII

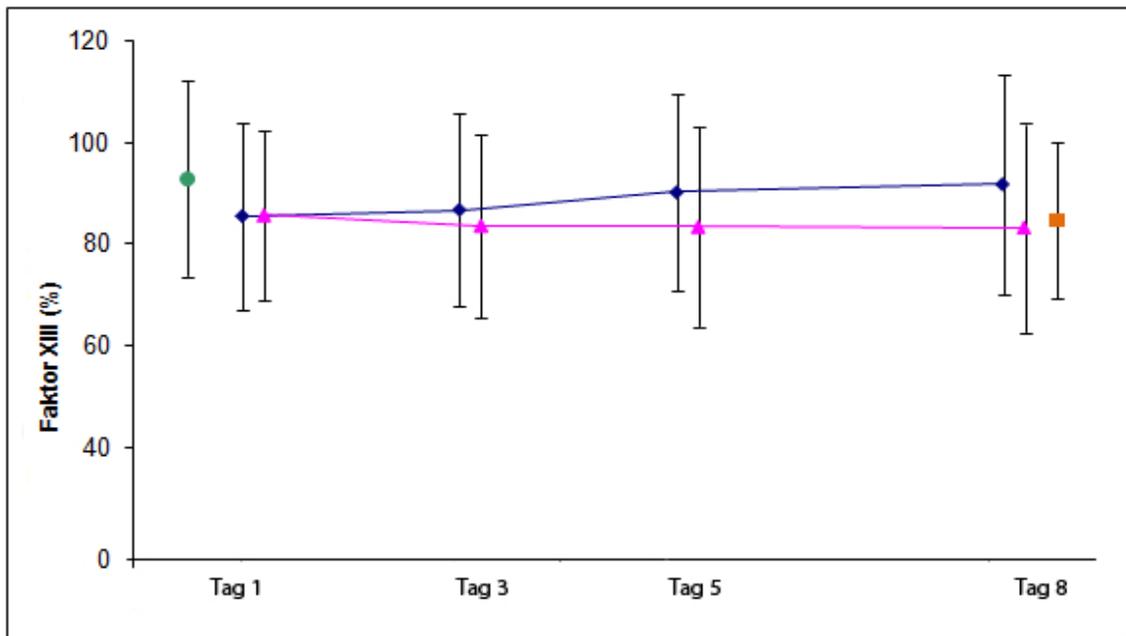


Abbildung 17: Gerinnungsfaktor XIII bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 14: Wertetabelle zur Abbildung 17.

Gerinnungsfaktor XIII im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	76.0	118.0	66.0	106.0	92.0	91.0	67.0	68.0	85.50	18.26
3	77.0	125.0	73.0	110.0	90.0	78.0	71.0	70.0	86.75	19.05
5	75.0	130.0	76.0	111.0	90.0	93.0	74.0	73.0	90.25	19.41
8	80.0	137.0	80.0	110.0	96.0	93.0	75.0	64.0	91.88	21.58

Gerinnungsfaktor XIII im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	74.0	116.0	72.0	107.0	88.0	90.0	73.0	67.0	85.88	16.70
3	73.0	117.0	70.0	105.0	86.0	88.0	71.0	60.0	83.75	18.07
5	70.0	117.0	64.0	106.0	90.0	90.0	73.0	58.0	83.50	19.48
8	72.0	123.0	68.0	105.0	89.0	84.0	68.0	58.0	83.38	20.36
Vollblut	85	129	73	116	95	96	75	75	93.00	19.20
Frozen	75	115	73	103	84	88	71	69	84.75	15.53

4.3 Gerinnungsinhibitoren

4.3.1 Antithrombin III

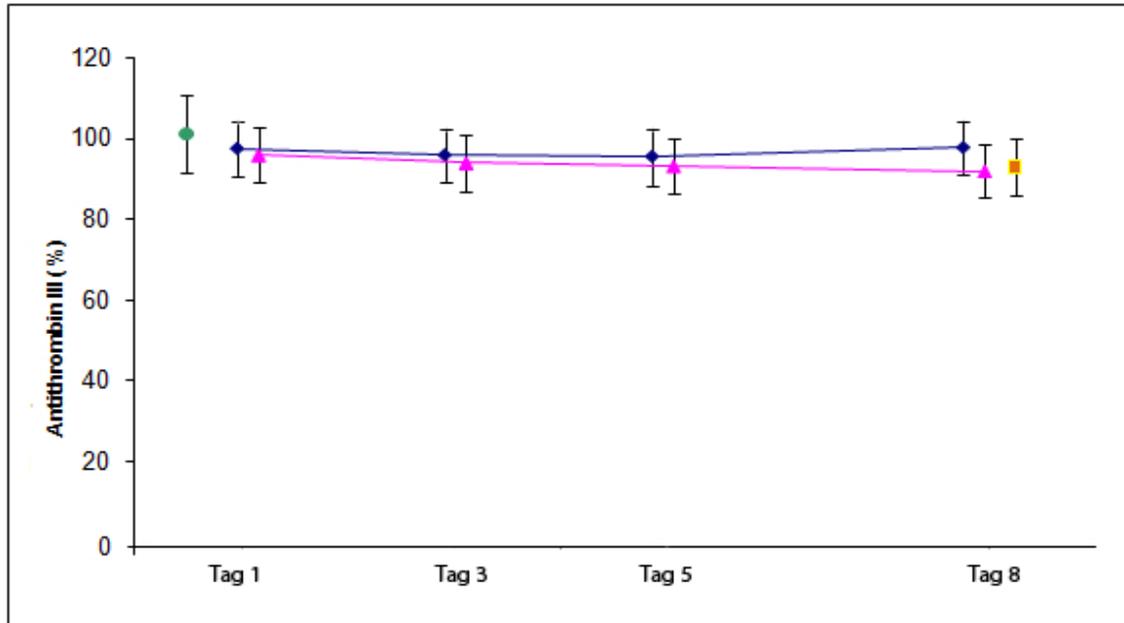


Abbildung 18: Antithrombin III bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 15: Wertetabelle zur Abbildung 18.

Antithrombin III-Konzentration im Thrombozytenkonzentraten bei RT										
Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	100.0	101.0	108.0	100.0	96.0	96.0	84.0	96.0	97.60	6.36
3	97.0	99.0	106.0	100.0	96.0	91.0	84.0	94.0	95.90	6.11
5	92.0	102.0	108.0	94.0	95.0	87.0	88.0	98.0	95.50	6.60
8	96.0	103.0	109.0	96.0	100.0	91.0	88.0	100.0	97.90	6.23

Antithrombin III-Konzentration im Plasma bei RT										
Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	98.0	101.0	106.0	101.0	94.0	87.0	84.0	97.0	96.00	6.93
3	94.0	98.0	108.0	94.0	96.0	87.0	82.0	93.0	94.00	7.16
5	90.0	100.0	106.0	92.0	92.0	85.0	84.0	97.0	93.30	6.98
8	88.0	98.0	104.0	92.0	92.0	86.0	81.0	95.0	92.00	6.73

Vollblut	115	105	114	102	100	90	87	97	101.30	9.46
Frozen	87	101	105	95	85	87	87	97	93.00	7.07

4.3.2 Protein S (funktionell)

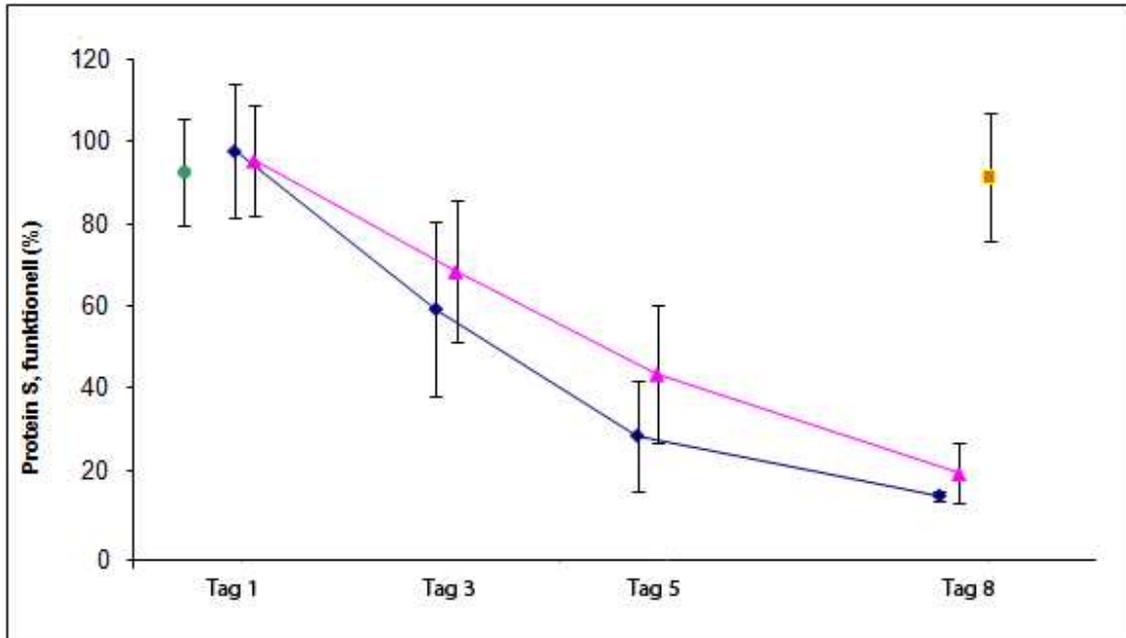


Abbildung 19: Protein S (funkt.) bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 16: Wertetabelle zur Abbildung 19.

Protein S (funkt.) im Thrombozytenkonzentraten bei RT										
Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	71.0	96.0	87.0	82.0	120.0	97.0	118.0	111.0	97.75	16.44
3	46.0	32.0	30.0	51.0	86.0	64.0	84.0	81.0	59.25	21.41
5	17.0	13.0	13.0	22.0	48.0	29.0	45.0	40.0	28.38	13.42
8	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	16.0	16.0	13.75	1.30

Protein S (funkt.) im Plasma bei RT										
Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	75.0	107.0	89.0	81.0	117.0	90.0	108.0	97.0	95.50	13.49
3	60.0	55.0	42.0	56.0	94.0	70.0	87.0	84.0	68.50	17.13
5	36.0	26.0	21.0	35.0	73.0	43.0	53.0	61.0	43.50	16.61
8	13.0	13.0	13.0	14.0	32.0	19.0	20.0	30.0	19.25	7.28

Vollblut	91	90	80	80	120	84	106	90	92.63	12.93
Frozen	68	87	79	87	120	84	110	96	91.38	15.73

4.3.3 Protein S (frei)

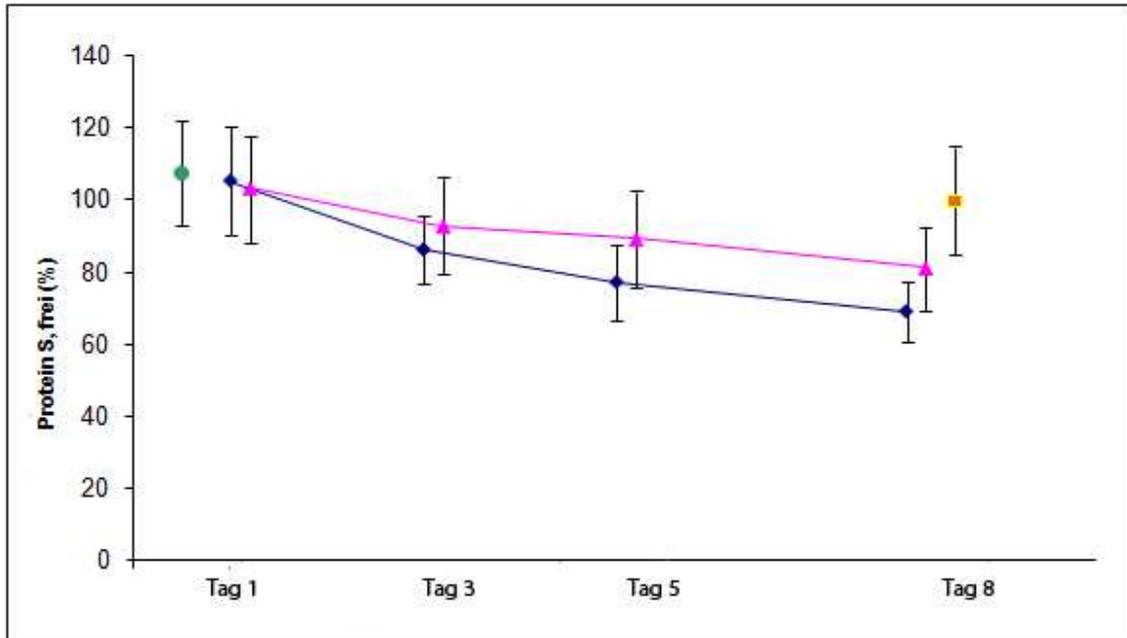


Abbildung 20: Protein S (frei) bestimmt in Thrombozytenkonzentrat (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 17: Wertetabelle zur Abbildung 20.

Protein S (frei) im Thrombozytenkonzentrat bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	119.0	120.0	110.0	80.0	120.0	82.0	107.0	104.0	105.30	15.12
3	88.0	91.0	84.0	72.0	102.0	73.0	94.0	85.0	86.13	9.48
5	78.0	79.0	74.0	63.0	95.0	64.0	89.0	75.0	77.13	10.31
8	70.0	68.0	64.0	61.0	83.0	59.0	82.0	65.0	69.00	8.46

Protein S (frei) im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	117.0	117.0	105.0	84.0	120.0	78.0	104.0	102.0	103.40	14.46
3	95.0	110.0	93.0	74.0	111.0	75.0	94.0	91.0	92.88	12.78
5	88.0	107.0	89.0	74.0	109.0	69.0	90.0	88.0	89.25	13.00
8	86.0	95.0	74.0	68.0	98.0	64.0	83.0	82.0	81.25	11.30

Vollblut	120	120	116	84	120	84	111	104	107.40	14.45
----------	-----	-----	-----	----	-----	----	-----	-----	--------	-------

Frozen	96	120	101	83	120	75	101	101	99.63	14.71
--------	----	-----	-----	----	-----	----	-----	-----	-------	-------

4.3.4 Protein S (gesamt)

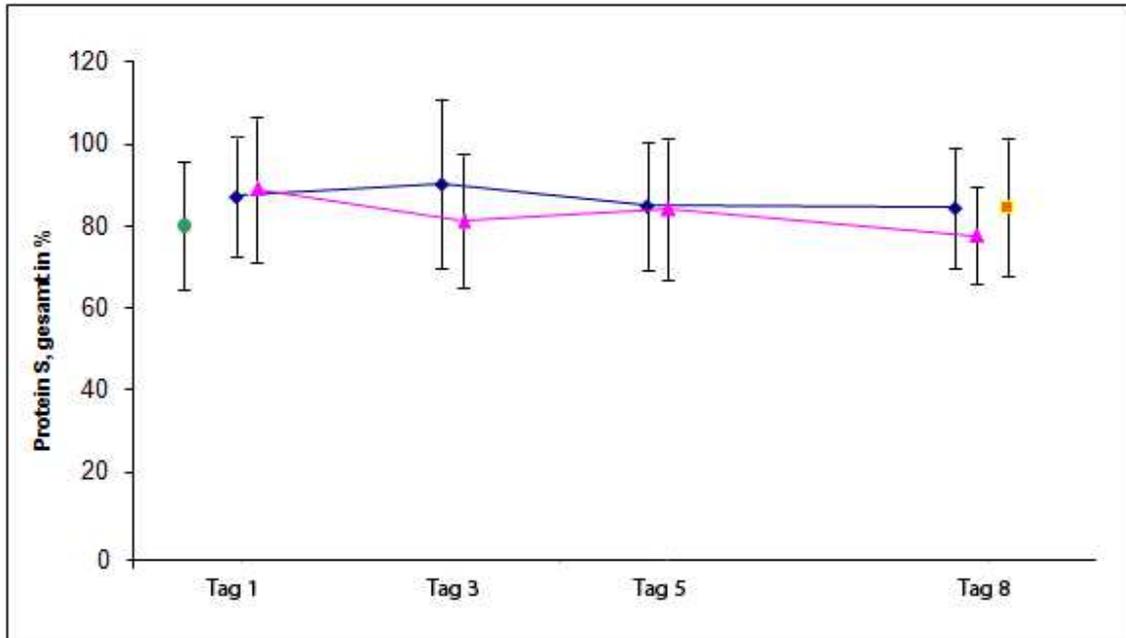


Abbildung 21: Protein S (gesamt) bestimmt in Thrombozytenkonzentrat (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 18: Wertetabelle zur Abbildung 21.

Protein S (gesamt) im Thrombozytenkonzentrat bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	92.0	100.0	90.0	76.0	110.0	59.0	88.0	83.0	87.25	14.38
3	68.0	116.0	95.0	120.0	98.0	56.0	83.0	87.0	90.38	20.50
5	91.0	112.0	87.0	76.0	94.0	54.0	82.0	84.0	85.00	15.42
8	77.0	102.0	83.0	74.0	101.0	58.0	81.0	100.0	84.50	14.59

Protein S (gesamt) im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	82.0	116.0	97.0	81.0	111.0	58.0	82.0	85.0	89.00	17.38
3	80.0	115.0	81.0	73.0	95.0	57.0	75.0	73.0	81.13	16.17
5	90.0	120.0	77.0	72.0	87.0	57.0	80.0	90.0	84.13	17.01
8	85.0	94.0	75.0	67.0	92.0	56.0	76.0	77.0	77.75	11.83
Vollblut	101	101	101	77	116	66	79	81	80.22	15.75
Frozen	90	113	79	69	103	58	81	84	84.63	16.47

4.3.5 Protein C (funktionell)

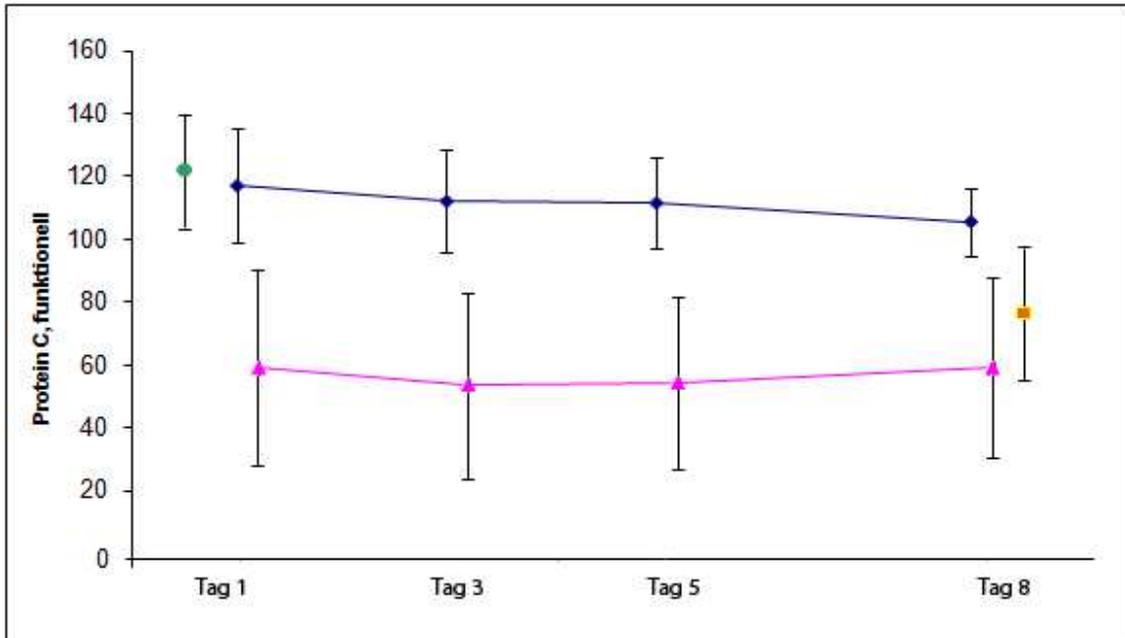


Abbildung 22: Protein C (funkt.) bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 19: Wertetabelle zur Abbildung 22.

Protein S (funkt.) im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	94.0	150.0	138.0	115.0	109.0	108.0	99.0	125.0	117.30	18.01
3	92.0	146.0	124.0	111.0	106.0	104.0	96.0	119.0	112.30	16.22
5	93.0	140.0	120.0	112.0	107.0	104.0	95.0	122.0	111.60	14.52
8	89.0	124.0	103.0	109.0	104.0	103.0	94.0	118.0	105.50	10.78

Protein S (funkt.) im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	97.0	150.0	140.0	112.0	107.0	103.0	97.0	125.0	111.60	14.68
3	94.0	150.0	131.0	117.0	106.0	100.0	94.0	120.0	108.90	13.14
5	92.0	150.0	133.0	112.0	104.0	100.0	94.0	125.0	113.80	19.24
8	89.0	139.0	116.0	107.0	105.0	96.0	92.0	122.0	108.30	15.78

Vollblut	110	150	150	124	111	108	101	123	122.10	17.59
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--------	-------

Frozen	96	150	132	116	104	104	96	127	115.60	18.10
--------	----	-----	-----	-----	-----	-----	----	-----	--------	-------

4.3.6 Protein C (immunologisch)

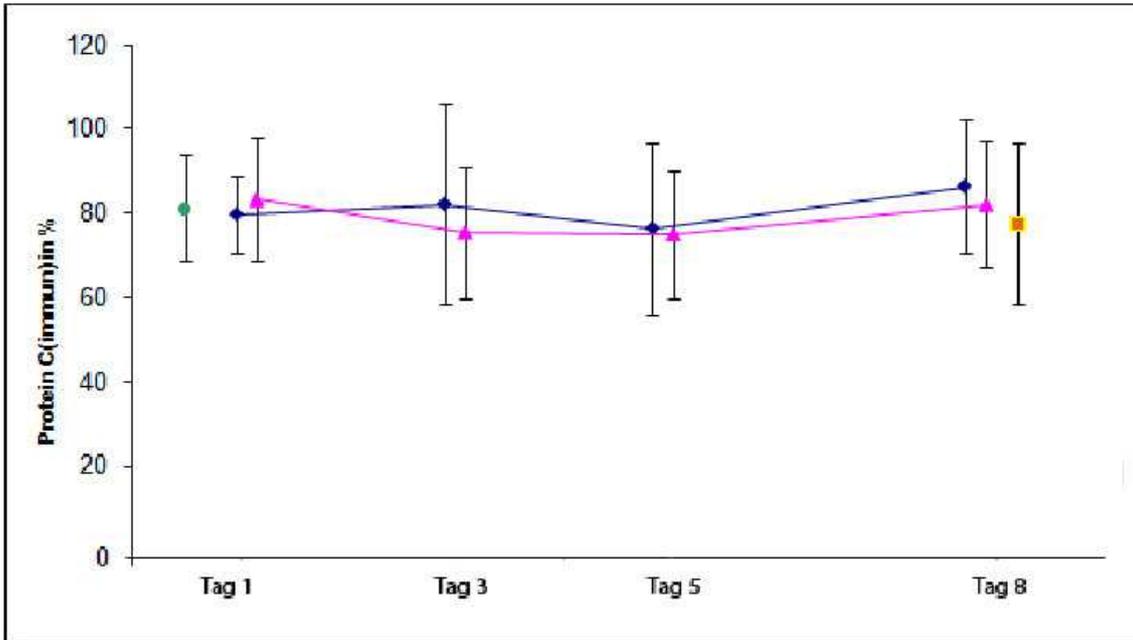


Abbildung 23: Protein C (immun.) bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 20: Wertetabelle zur Abbildung 23.

Protein C (immun.) im Thrombozytenkonzentrate bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	93.0	85.0	85.0	75.0	78.0	87.0	72.0	63.0	79.75	9.01
3	74.0	108.0	122.0	74.0	84.0	53.0	48.0	94.0	82.13	23.85
5	61.0	107.0	96.0	87.0	86.0	76.0	42.0	56.0	76.38	20.50
8	85.0	108.0	90.0	90.0	87.0	106.0	64.0	61.0	86.38	15.91

Protein C (immun.) im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	74.0	93.0	113.0	69.0	91.0	64.0	87.0	76.0	83.38	14.86
3	78.0	97.0	150.0	84.0	83.0	64.0	44.0	78.0	75,43	15,71
5	64.0	101.0	73.0	84.0	79.0	77.0	44.0	78.0	75.00	15.30
8	68.0	106.0	93.0	73.0	95.0	92.0	66.0	64.0	82.13	15.10
Vollblut	81	108	81	81	82	84	72	60	81.13	12.55
Frozes	62	111	82	63	92	49	68	94	77.63	19.29

4.4 Aktivierungsmarker

4.4.1 D-Dimere (immunologisch)

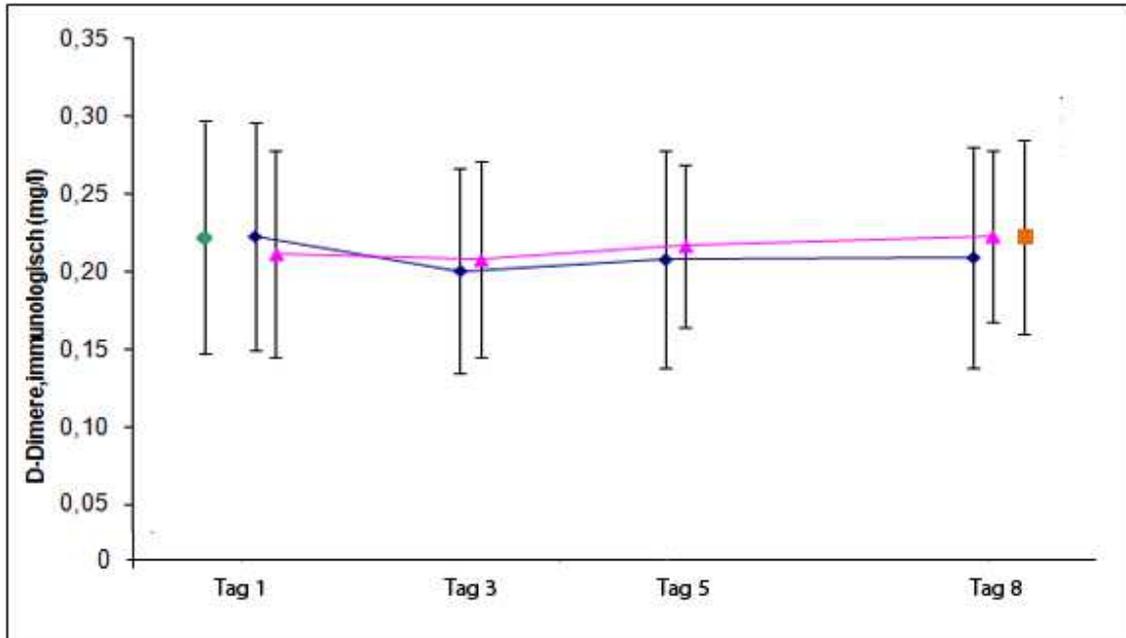


Abbildung 24: D-Dimere (immunologisch) bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 21: Wertetabelle zur Abbildung 24.

D-Dimere (immunologisch) im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	0.26	0.22	0.24	0.28	0.24	0.30	0.18	0.05	0.22	0.07
3	0.22	0.22	0.19	0.25	0.24	0.27	0.15	0.05	0.20	0.07
5	0.23	0.21	0.22	0.25	0.25	0.29	0.15	0.05	0.21	0.07
8	0.22	0.21	0.23	0.25	0.26	0.29	0.15	0.05	0.21	0.07

D-Dimere (immunologisch) im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	0.24	0.21	0.23	0.26	0.23	0.28	0.18	0.05	0.21	0.07
3	0.22	0.22	0.23	0.25	0.24	0.27	0.16	0.06	0.21	0.06
5	0.23	0.23	0.24	0.25	0.25	0.26	0.16	0.10	0.22	0.05
8	0.23	0.22	0.26	0.25	0.26	0.28	0.17	0.10	0.22	0.06

Vollblut	0.25	0.2	0.28	0.28	0.25	0.28	0.17	0.05	0.22	0.07
----------	------	-----	------	------	------	------	------	------	------	------

Frozes	0.26	0.23	0.24	0.27	0.22	0.29	0.18	0.008	0.22	0.08
--------	------	------	------	------	------	------	------	-------	------	------

4.4.2 Prothrombinfragment FI+F2

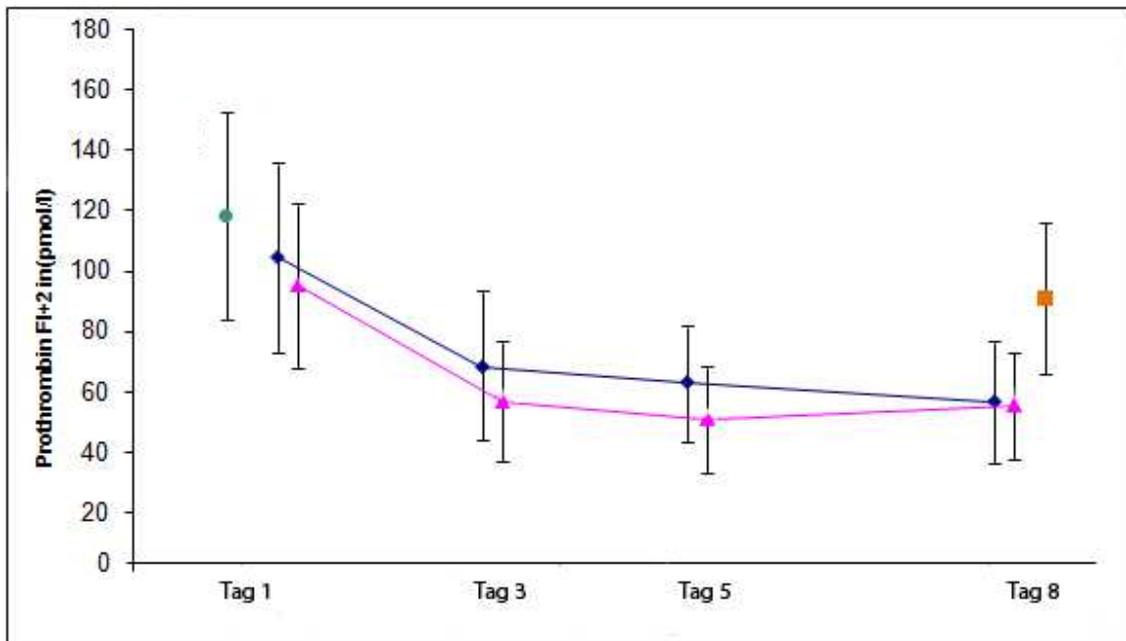


Abbildung 25: Prothrombin F 1+2 bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 22: Wertetabelle zur Abbildung 25.

Prothrombinfragment FI+F2 im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	68.0	53.0	125.0	148.0	131.0	125.0	92.0	96.0	104.80	30.92
3	37.0	44.0	54.0	120.0	82.0	75.0	73.0	61.0	68.25	24.38
5	34.0	46.0	70.0	99.0	78.0	64.0	65.0	49.0	63.13	19.04
8	31.0	41.0	38.0	96.0	71.0	56.0	52.0	68.0	56.63	19.86

Prothrombinfragment FI+F2 im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	64.0	48.0	97.0	131.0	112.0	124.0	90.0	95.0	95.13	26.52
3	36.0	37.0	45.0	101.0	67.0	60.0	56.0	53.0	56.88	19.52
5	27.0	38.0	37.0	85.0	63.0	50.0	59.0	47.0	50.75	17.03
8	32.0	45.0	42.0	94.0	62.0	56.0	63.0	51.0	55.63	17.49

Vollblut	82	61	120	165	159	145	116	99	118.40	34.52
----------	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	----	--------	-------

Frozen	64	52	83	131	116	110	84	89	91.13	24.88
--------	----	----	----	-----	-----	-----	----	----	-------	-------

4.5 Sonstige

4.5.1 APC-Resistenz

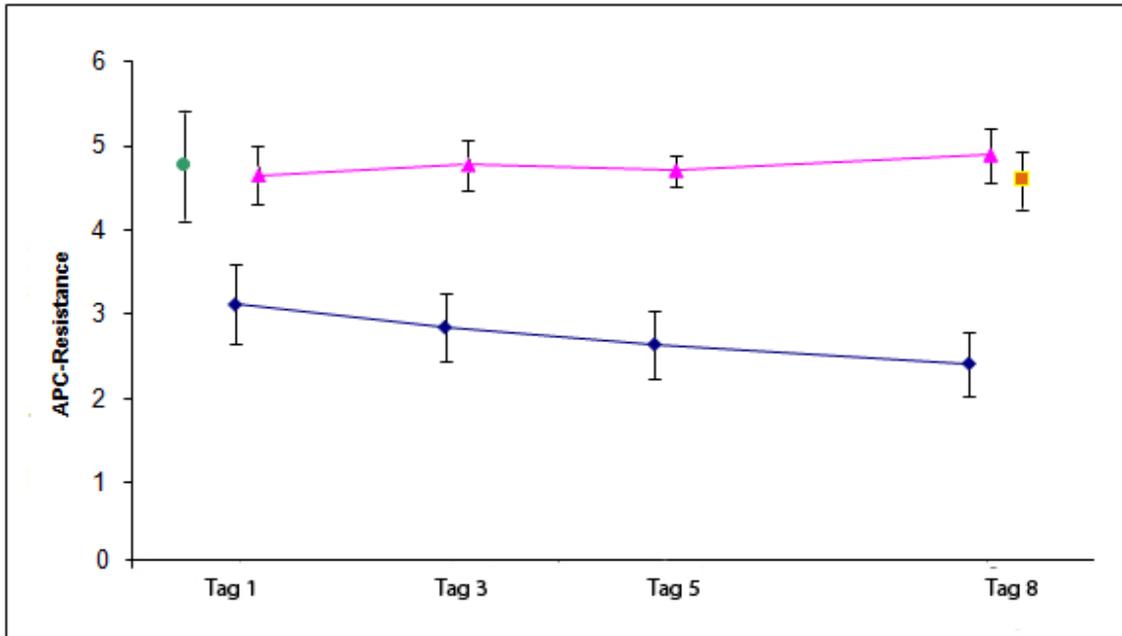


Abbildung 26: APC-Resistenz bestimmt in Thrombozytenkonzentrat (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 23: Wertetabelle zur Abbildung 26.

APC-Resistance im Thrombozytenkonzentrat bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	2.8	3.1	3.5	3.7	3.9	2.6	2.6	2.8	3.12	0.47
3	2.8	2.7	2.6	3.4	3.6	3.0	2.4	2.5	2.85	0.40
5	2.5	2.5	2.3	3.3	3.3	2.8	2.3	2.2	2.64	0.41
8	2.2	2.4	2.3	3.0	3.0	2.4	2.0	2.0	2.41	0.39

APC-Resistance im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	4.4	4.2	5.0	4.6	4.9	4.4	4.5	5.3	4.65	0.35
3	4.4	4.3	4.6	5.0	5.0	4.8	4.9	5.3	4.78	0.30
5	4.4	4.5	5.0	4.7	4.7	4.8	4.8	4.9	4.71	0.18
8	4.5	4.8	5.1	4.9	4.9	5.2	4.4	5.4	4.89	0.32

Vollblut	3.74	4.21	4.47	5.32	4.99	4.82	4.77	5.91	4.78	0.62
----------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Frozes	4.31	4.44	4.24	5.13	4.64	5.09	4.37	4.69	4.61	0.32
--------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

4.5.2 Von Willebrand-Faktor

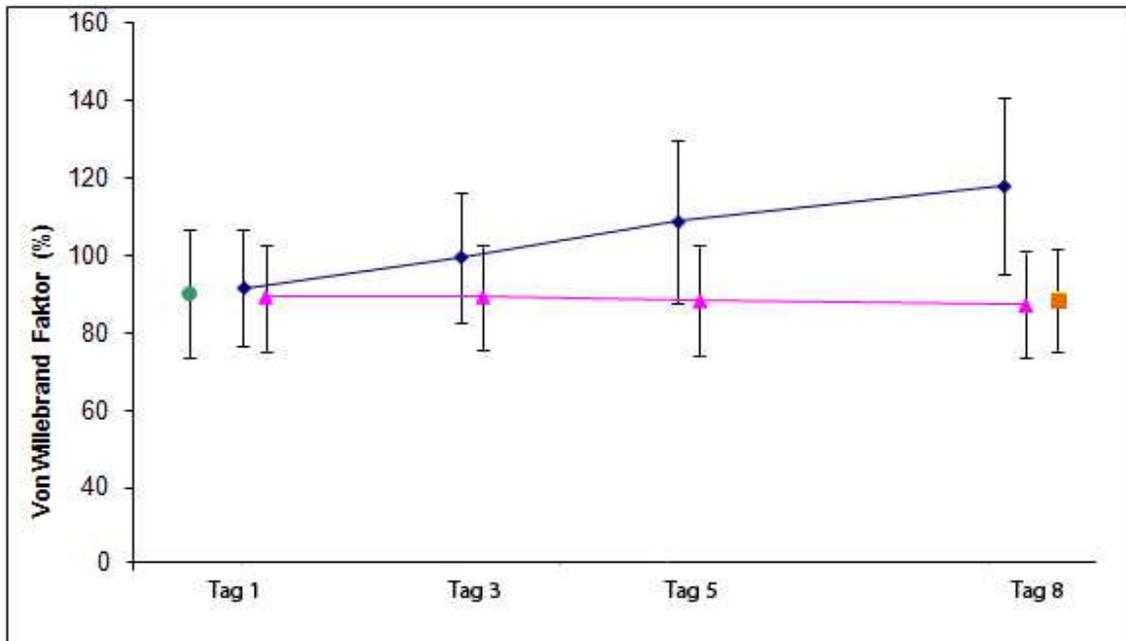


Abbildung 27: von Willebrand-Faktor bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (◆) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 24: Wertetabelle zur Abbildung 27.

von-Willebrand-Faktor im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	110.0	111.0	93.0	83.0	79.0	64.0	99.0	89.0	91.00	14.87
3	105.0	124.0	117.0	86.0	82.0	71.0	105.0	102.0	99.00	16.85
5	121.0	136.0	133.0	88.0	89.0	73.0	113.0	112.0	108.10	21.23
8	136.0	145.0	137.0	95.0	97.0	78.0	125.0	126.0	117.40	22.62

von-Willebrand-Faktor im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	104.0	109.0	91.0	83.0	77.0	65.0	96.0	85.0	88.75	13.46
3	105.0	108.0	92.0	83.0	78.0	66.0	94.0	84.0	88.75	13.05
5	107.0	103.0	94.0	80.0	76.0	64.0	96.0	82.0	87.75	13.72
8	102.0	105.0	91.0	76.0	72.0	66.0	96.0	85.0	86.63	13.40

Vollblut	119	108	91	82	77	64	95	80	89.50	16.58
----------	-----	-----	----	----	----	----	----	----	-------	-------

Frozes	103	108	91	81	77	66	95	84	88.13	13.00
--------	-----	-----	----	----	----	----	----	----	-------	-------

4.5.3 Kollagen-Bindungsaktivität

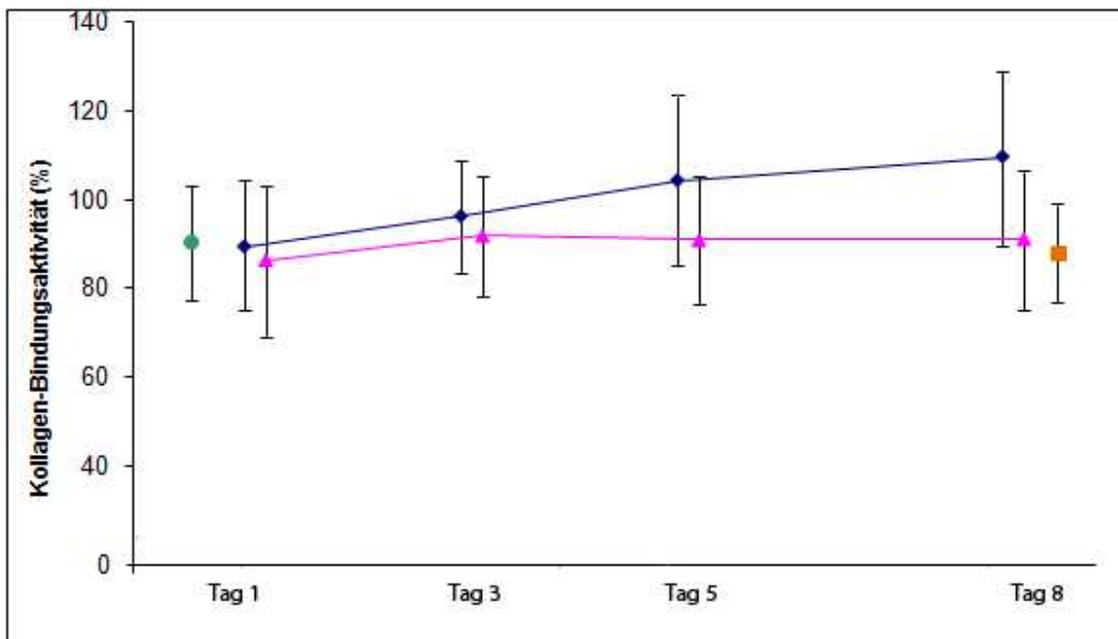


Abbildung 28: Kollagen-Bindungsaktivität bestimmt in Thrombozytenkonzentraten (♦) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 25: Wertetabelle für Abbildung 28.

Kollagen-Bindungsaktivität im Thrombozytenkonzentraten bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	99.0	92.0	84.0	64.0	84.0	77.0	114.0	103.0	89.63	14.77
3	111.0	102.0	91.0	87.0	85.0	77.0	115.0	103.0	96.38	12.54
5	107.0	118.0	101.0	95.0	85.0	76.0	140.0	113.0	104.40	18.76
8	115.0	113.0	106.0	96.0	92.0	81.0	145.0	129.0	109.60	19.35

Kollagen-Bindungsaktivität im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	103.0	88.0	81.0	60.0	76.0	70.0	114.0	99.0	86.38	16.96
3	103.0	96.0	81.0	90.0	82.0	72.0	117.0	95.0	92.00	13.21
5	100.0	95.0	82.0	83.0	77.0	73.0	119.0	99.0	91.00	14.19
8	89.0	91.0	88.0	88.0	76.0	72.0	126.0	100.0	91.25	15.47

Vollblut	105	93	88	72	85	74	112	94	90.38	12.95
----------	-----	----	----	----	----	----	-----	----	-------	-------

Frozes	101	91	83	90	77	69	102	92	88.13	10.61
--------	-----	----	----	----	----	----	-----	----	-------	-------

4.5.4 Ristocetin-Co-Faktor

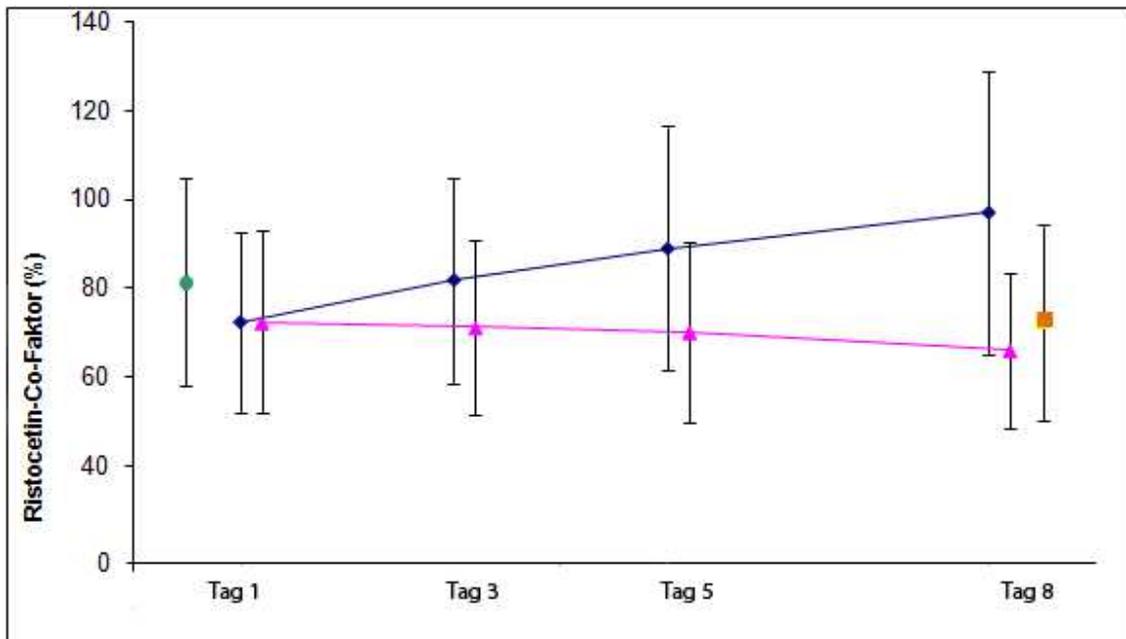


Abbildung 29: Ristocetin-Co-Faktor bestimmt in Thrombozytenkonzentrat (♦) und Plasma (▲) gelagert für 8 Tage bei Raumtemperatur. Ausgangswert der Spender (Vollblut) (●) und Wert für bei -40 °C gelagertes Plasma (■) sind angegeben. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung für jeweils 8 individuelle Untersuchungen.

Tabelle 26: Wertetabelle zur Abbildung 29.

Ristocetin-Co-Faktor im Thrombozytenkonzentrat bei RT

Tag	TK1	TK2	TK3	TK4	TK5	TK6	TK7	TK8	MW	STABW
1	93.0	87.0	61.0	57.0	50.0	62.0	110.0	59.0	72.38	20.02
3	93.0	102.0	91.0	57.0	51.0	62.0	122.0	77.0	81.88	22.95
5	110.0	113.0	98.0	60.0	52.0	62.0	131.0	86.0	89.00	26.95
8	120.0	126.0	105.0	59.0	57.0	67.0	148.0	95.0	97.13	31.59

Ristocetin-Co-Faktor im Plasma bei RT

Tag	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5	PL6	PL7	PL8	MW	STABW
1	96.0	89.0	61.0	58.0	48.0	59.0	108.0	60.0	72.38	20.51
3	95.0	82.0	61.0	56.0	50.0	58.0	108.0	60.0	71.25	19.75
5	97.0	84.0	59.0	57.0	48.0	57.0	105.0	55.0	70.25	20.36
8	86.0	75.0	57.0	51.0	46.0	57.0	100.0	57.0	66.13	17.69
Vollblut	120	95	66	67	54	73	114	62	81.38	23.40
Frozen	102	85	61	58	47	60	110	58	72.63	21.77

4.6 Zusammenfassung der Befunde

In der Zusammenfassung sind in folgenden Diagrammen relative und gemittelte Werte der jeweiligen Globalteste und Faktoren bezogen auf den Mittelwert bestimmt im Vollblut dargestellt. Diese Werte wurden ergänzt mit der Standardabweichung. In den dazugehörigen Tabellen sind absolute und gemittelte Werte dieser Faktoren im Vollblut nach einer Lagerung des Thrombozytenkonzentrates sowie des Blutplasmas bei Raumtemperatur und des Blutplasmas nach einer Lagerung bei -40°C , jeweils mit Standardabweichung, eingetragen.

4.6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für Globalteste

PTT:

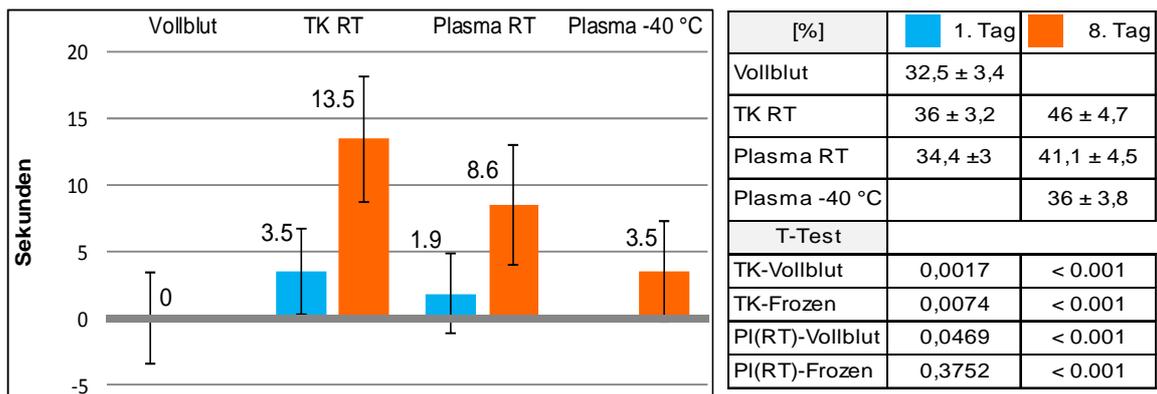


Abbildung 30: Genormte Veränderung von PTT gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 27: Wertetabelle der gemittelten Werte für PTT mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 30 und Tabelle 27 zu erkennen ist, erhöht sich der PTT-Wert in TK (RT) um 27,7% und in Plasma (RT) um 19,4% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und gefrorenem Plasma liegt ein Unterschied von 10,7% vor.

Thromboplastinzeit:

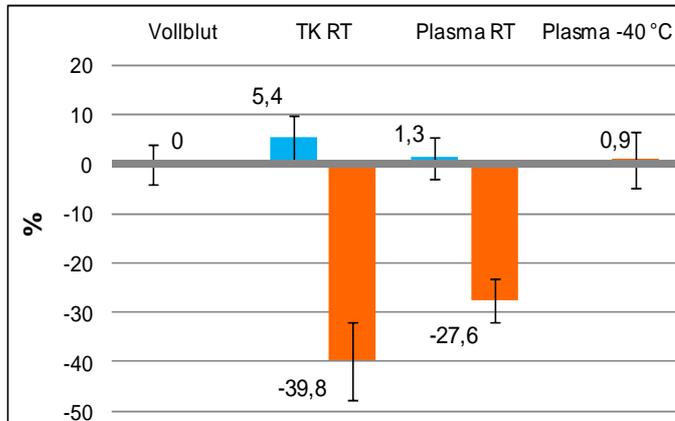


Abbildung 31: Genormte Veränderung des Quick-Wertes gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	100,1 ± 4,1	
TK RT	106,5 ± 4,6	61,3 ± 8,0
Plasma RT	102,4 ± 4,3	73,5 ± 4,4
Plasma -40 °C		102,0 ± 5,8
T-Test		
TK-Vollblut	0.0159	< 0.001
TK-Frozen	0.1291	< 0.001
PI(RT)-Vollblut	0.3337	< 0.001
PI(RT)-Frozen	0.8925	< 0.001

Tabelle 28: Wertetabelle der gemittelten Quick-Werte mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 31 und Tabelle 28 zu erkennen ist, sinkt die Thromboplastinzeit in TK (RT) um 42,5% und in Plasma (RT) um 28,2% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und gefrorenem Plasma liegt eine Erhöhung der Thromboplastinzeit um 1.9% vor.

Thrombinzeit:

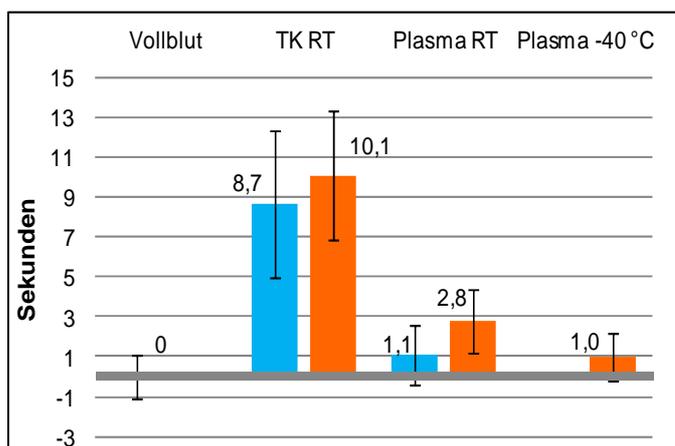


Abbildung 32: Genormte Veränderung der Thrombinzeit gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

in Sekunden	1. Tag	8. Tag
Vollblut	19,1 ± 1,1	
TK RT	27,8 ± 3,7	29,2 ± 3,2
Plasma RT	20,2 ± 1,5	21,9 ± 1,6
Plasma -40 °C		20,1 ± 1,2
T-Test		
TK-Vollblut	< 0.001	< 0.001
TK-Frozen	0.0001	< 0.001
PI(RT)-Vollblut	0.1267	0.0019
PI(RT)-Frozen	0.9049	0.0353

Tabelle 29: Wertetabelle der gemittelten Thrombinzeit mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 32 und Tabelle 29 zu erkennen ist, erhöht sich die Thrombinzeit geringfügig in TK (RT) um 5% und in Plasma (RT) um 8,4% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma (Plfrozen) liegt ein Unterschied von 5,2% vor.

International Normalized Ratio:

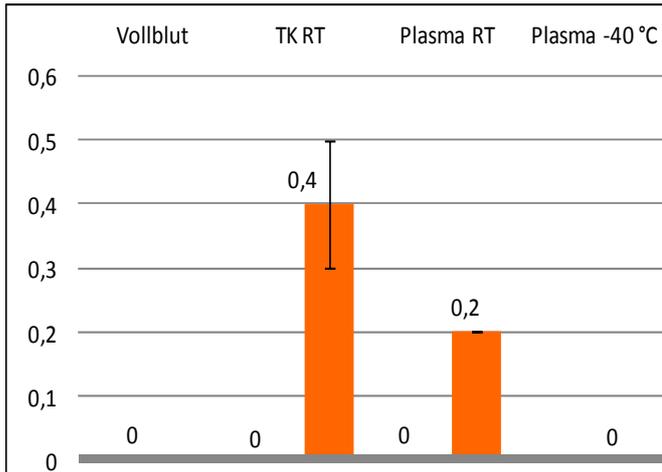


Abbildung 33: Genormte Veränderung der International Normalized Ratio gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

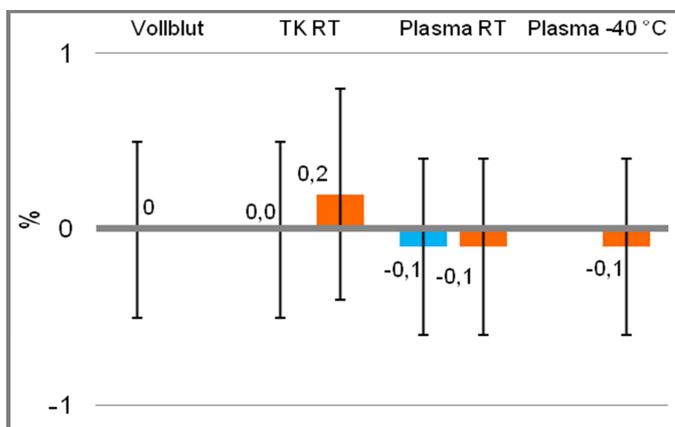
	1. Tag	8. Tag
Vollblut	1,0 ± 0,0	
TK RT	1,0 ± 0,0	1,4 ± 0,1
Plasma RT	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,0
Plasma -40 °C		1,0 ± 0,0
T-Test		
TK-Vollblut	0.0226	< 0.001
TK-Frozen	0.1901	< 0.001
PI(RT)-Vollblut	0.3491	< 0.001
PI(RT)-Frozen	0.9119	< 0.001

Tabelle 30: Wertetabelle der gemittelten International Normalized Ratio mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 33 und Tabelle 30 zu erkennen ist, erhöht sich die International Normalized Ratio in TK (RT) um 40% und in Plasma (RT) um 20% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt kein Unterschied vor.

4.6.2 Zusammenfassung der Ergebnisse für Gerinnungsfaktoren

Protein Fibrinogen (Claus):



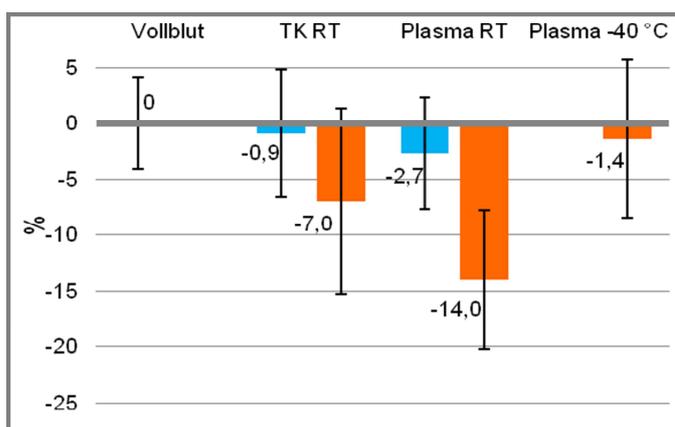
[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	2,4 ± 0,5	
TK RT	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,6
Plasma RT	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,5
Plasma -40 °C		2,3 ± 0,5
T-Test		
TK-Vollblut	0.9282	0.6046
TK-Frozen	0.7876	0.3932
PI(RT)-Vollblut	0.7079	0.5068
PI(RT)-Frozen	1.0000	0.7752

Abbildung 34: Genormte Veränderung des Protein Fibrinogen-Wertes gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 31: Wertetabelle des gemittelten Protein Fibrinogen-Wertes mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 34 und Tabelle 31 zu erkennen ist, erhöht sich unwesentlich das Fibrinogen in TK (RT) um 8,3% und in Plasma (RT) bleibt unverändert innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma verringert sich Fibrinogen um 4,3%.

Gerinnungsfaktor II:



[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	100,3 ± 4,1	
TK RT	99,4 ± 5,7	93,3 ± 8,3
Plasma RT	97,6 ± 5,0	86,3 ± 6,2
Plasma -40 °C		98,9 ± 7,1
T-Test		
TK-Vollblut	0.7456	0.0655
TK-Frozen	0.8862	0.1945
PI(RT)-Vollblut	0.3043	0.0002
PI(RT)-Frozen	0.7098	0.0032

Abbildung 35: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors II gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 32: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors II mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 35 und Tabelle 32 zu erkennen ist, sinkt der Faktor II in TK (RT) geringfügig um 6,1% und in Plasma (RT) um 11,6% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 1,4% vor.

Gerinnungsfaktor V:

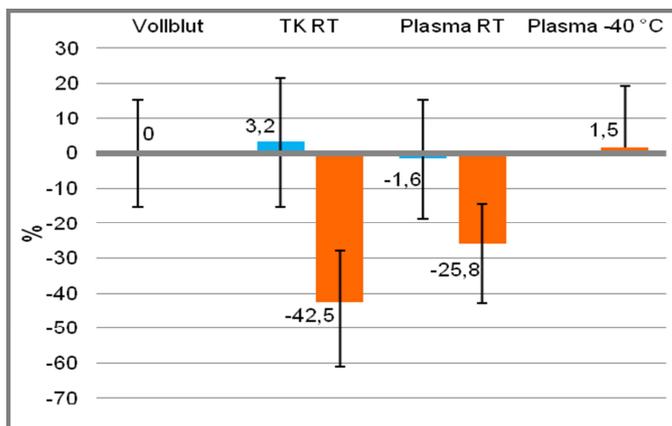


Abbildung 36: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors V gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	101,6 ± 15,2	
TK RT	104,8 ± 18,5	59,1 ± 14,5
Plasma RT	100,0 ± 16,9	75,8 ± 11,3
Plasma -40 °C		103,1 ± 17,9
T-Test		
TK-Vollblut	0.7351	< 0.0001
TK-Frozen	0.8697	0.0002
PI(RT)-Vollblut	0.8525	0.0028
PI(RT)-Frozen	0.7415	0.0041

Tabelle 33: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors V mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 36 und Tabelle 33 zu erkennen ist, sinkt der Faktor V in TK (RT) um 43,6% und in Plasma (RT) um 27,7% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt eine Erhöhung um 1,5% vor.

Gerinnungsfaktor VII:

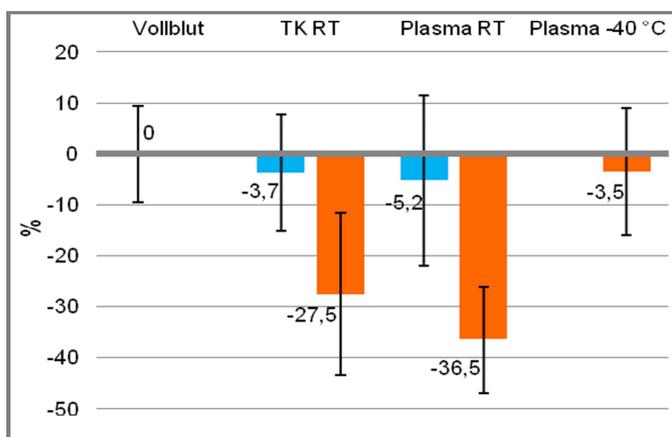


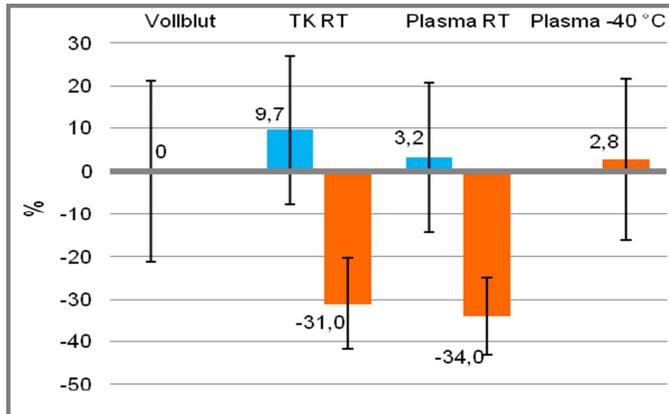
Abbildung 37: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors VII gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	106,1 ± 9,5	
TK RT	102,4 ± 11,6	78,6 ± 15,9
Plasma RT	100,9 ± 16,8	69,6 ± 10,4
Plasma -40 °C		102,6 ± 12,5
T-Test		
TK-Vollblut	0.5196	0.0015
TK-Frozen	0.9696	0.0072
PI(RT)-Vollblut	0.4847	< 0.0001
PI(RT)-Frozen	0.8285	0.0001

Tabelle 34: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors VII mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 37 und Tabelle 34 zu erkennen ist, sinkt der Faktor VII in TK (RT) um 23,2% und in Plasma (RT) um 30,9% innerhalb von 8 Tagen, Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 3,3% vor.

Gerinnungsfaktor VIII:



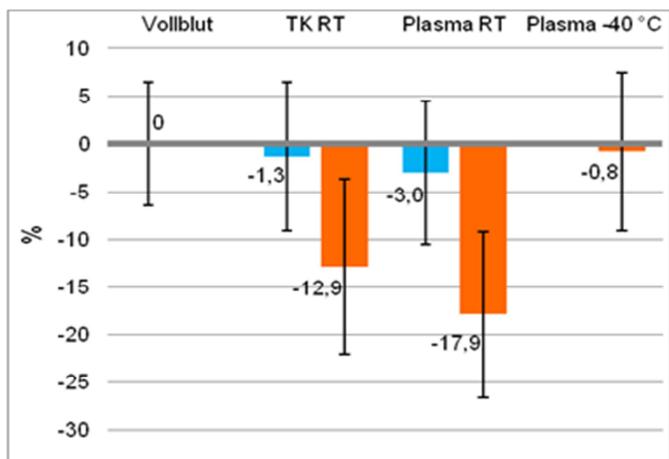
[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	79,3 ± 21,2	
TK RT	89,0 ± 17,2	48,3 ± 10,8
Plasma RT	82,5 ± 17,5	45,3 ± 9,2
Plasma -40 °C		82,1 ± 19,0
T-Test		
TK-Vollblut	0.3605	0.0039
TK-Frozen	0.4895	0.0011
PI(RT)-Vollblut	0.7592	0.0016
PI(RT)-Frozen	0.9699	0.0004

Abbildung 38: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors VIII gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 35: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors VIII mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 38 und Tabelle 35 zu erkennen ist, sinkt der Faktor VIII in TK (RT) um 45,7% und in Plasma (RT) um 45,1% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt eine Erhöhung um 3, 5% vor.

Gerinnungsfaktor IX:



[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	100,4 ± 6,4	
TK RT	99,1 ± 7,8	87,5 ± 9,2
Plasma RT	97,4 ± 7,5	82,5 ± 8,7
Plasma -40 °C		99,6 ± 8,3
T-Test		
TK-Vollblut	0.7480	0.0087
TK-Frozen	0.9094	0.0214
PI(RT)-Vollblut	0.4331	0.0006
PI(RT)-Frozen	0.6031	0.0021

Abbildung 39: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors IX gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 36: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors IX mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 39 und Tabelle 36 zu erkennen ist, sinkt der Faktor IX in TK (RT) um 11,7% und in Plasma (RT) um 15,3% innerhalb von 8 Tagen, Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 0,8% vor.

Gerinnungsfaktor X:

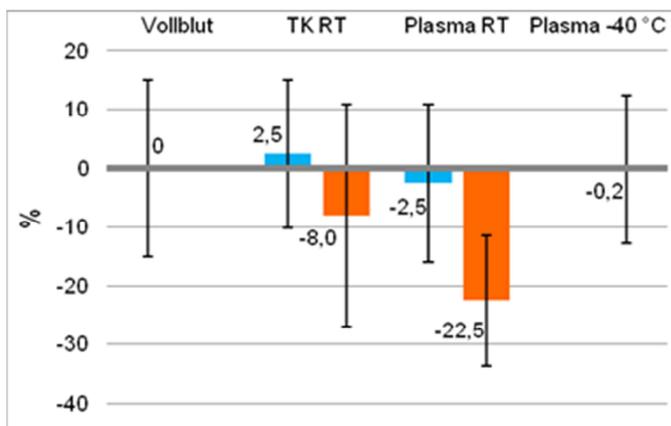


Abbildung 40: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors X gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	102,6 ± 15,1	
TK RT	105,1 ± 12,5	94,6 ± 18,9
Plasma RT	100,1 ± 13,4	80,1 ± 11,2
Plasma -40 °C		102,4 ± 12,6
T-Test		
TK-Vollblut	0.7400	0.3966
TK-Frozen	0.6875	0.3827
PI(RT)-Vollblut	0.7473	0.0067
PI(RT)-Frozen	0.7506	0.0035

Tabelle 37: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors X mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 40 und Tabelle 37 zu erkennen ist, sinkt geringfügig der Faktor X in TK (RT) um 10% und in Plasma (RT) um 19.9% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 0,2% vor.

Gerinnungsfaktor XI:

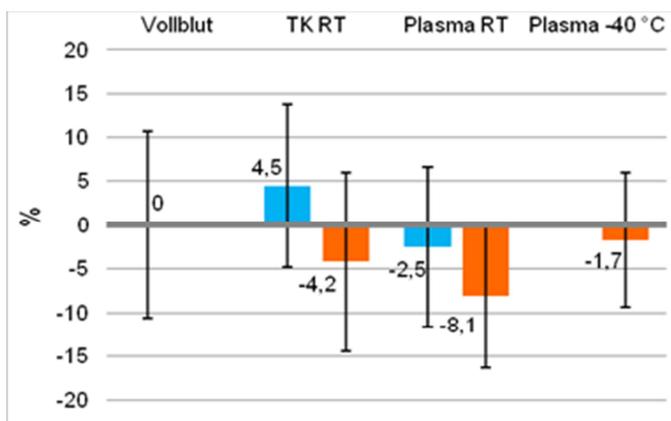


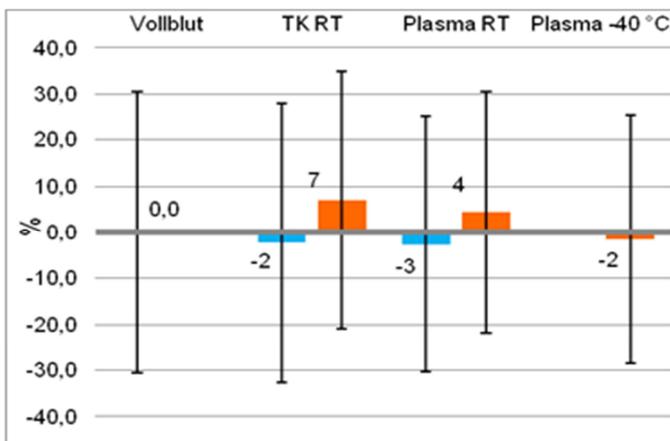
Abbildung 41: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors XI gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	93,5 ± 10,6	
TK RT	98,0 ± 9,3	89,3 ± 10,2
Plasma RT	91,0 ± 9,1	86,4 ± 8,2
Plasma -40 °C		91,8 ± 7,7
T-Test		
TK-Vollblut	0,8179	0,4576
TK-Frozen	0,9141	0,6126
PI(RT)-Vollblut	0,6437	0,1812
PI(RT)-Frozen	0,8702	0,2257

Tabelle 38: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors XI mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 41 und Tabelle 38 zu erkennen ist, sinkt geringfügig der Faktor XI in TK (RT) um 8,9% und in Plasma (RT) um 6,6% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 1,9% vor.

Gerinnungsfaktor XII:



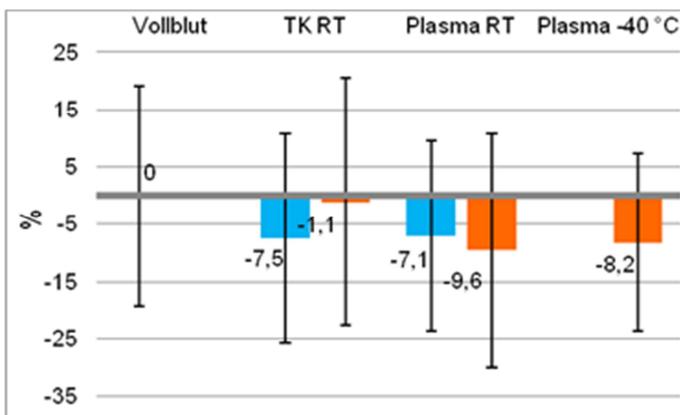
[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	88,1 ± 30,6	
TK RT	85,8 ± 30,3	95,1 ± 27,9
Plasma RT	85,5 ± 27,8	92,5 ± 26,1
Plasma -40 °C		86,5 ± 27,0
T-Test		
TK-Vollblut	0.8862	0.6617
TK-Frozen	0.9617	0.5661
PI(RT)-Vollblut	0.8691	0.7780
PI(RT)-Frozen	0.9465	0.6792

Abbildung 42: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors XII gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 39: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors XII mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 42 und Tabelle 39 zu erkennen ist, erhöht sich der Faktor XII in TK (RT) um 10,8% und in Plasma (RT) um 8,2% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma verringert sich der Gerinnungsfaktor XII um 1,8%

Gerinnungsfaktor XIII:



[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	93,0 ± 19,2	
TK RT	85,5 ± 18,3	91,9 ± 21,6
Plasma RT	85,9 ± 16,7	83,4 ± 20,4
Plasma -40 °C		84,8 ± 15,5
T-Test		
TK-Vollblut	0.4664	0.9194
TK-Frozen	0.9352	0.4900
PI(RT)-Vollblut	0.4711	0.3783
PI(RT)-Frozen	0.8980	0.8891

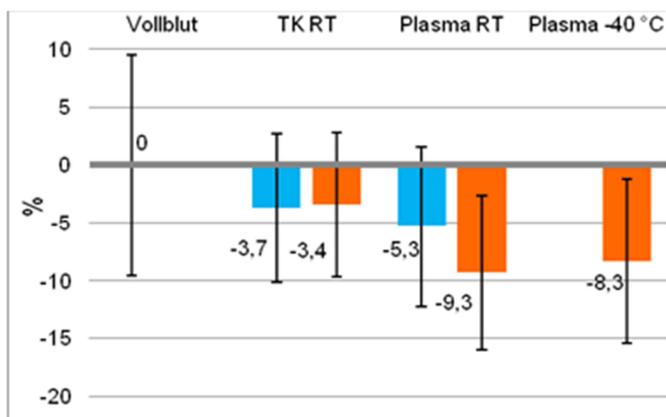
Abbildung 43: Genormte Veränderung des Gerinnungsfaktors XIII gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 40: Wertetabelle des gemittelten Gerinnungsfaktors XIII mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 43 und Tabelle 40 zu erkennen ist, erhöht sich der Faktor XIII in TK (RT) um 7,5% und in Plasma (RT) sinkt um 3% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma verringert sich der Wert um 8.8%.

4.6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse für Gerinnungsinhibitoren

Antithrombin III:



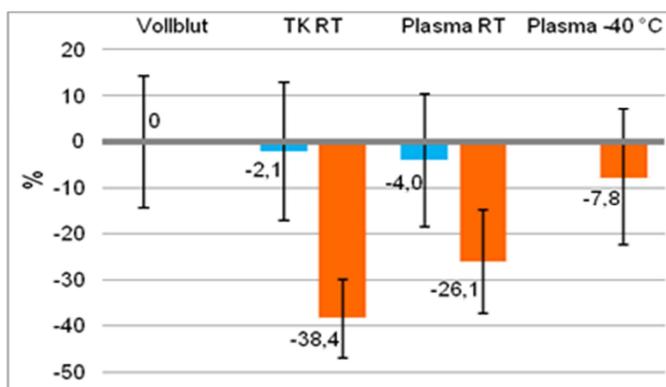
[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	101,3 ± 9,5	
TK RT	97,6 ± 6,4	97,9 ± 6,2
Plasma RT	96,0 ± 6,9	92,0 ± 6,7
Plasma -40 °C		93,0 ± 7,1
T-Test		
TK-Vollblut	0.4143	0.4436
TK-Frozen	0.2192	0.1928
PI(RT)-Vollblut	0.2558	0.0535
PI(RT)-Frozen	0.4361	0.7903

Abbildung 44: Genormte Veränderung des Antithrombin III gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 41: Wertetabelle des gemittelten Antithrombin III mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 44 und Tabelle 41 zu erkennen ist, erhöht sich der Antithrombin III in TK (RT) um 0,3% und in Plasma (RT) sinkt er um 4,2% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma verringert sich der Wert um 8,2%.

Protein S (frei):



[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	107,4 ± 14,4	
TK RT	105,3 ± 15,1	69,0 ± 8,5
Plasma RT	103,4 ± 14,5	81,3 ± 11,3
Plasma -40 °C		99,6 ± 14,7
T-Test		
TK-Vollblut	0.7920	< 0.0001
TK-Frozen	0.4922	0.0003
PI(RT)-Vollblut	0.6127	0.0021
PI(RT)-Frozen	0.6379	0.0202

Abbildung 45: Genormte Veränderung des Protein S (frei) gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 42: Wertetabelle des gemittelten Protein S (frei) mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 45 und Tabelle 42 zu erkennen ist, sinkt der Protein S (frei) in TK (RT) um 34.5% und in Plasma (RT) um 21.4% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma besteht ein Unterschied von 7,3%.

Protein S (Funktionell):

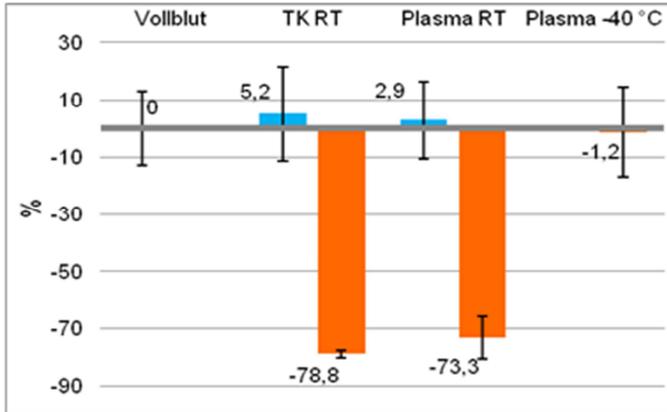


Abbildung 46: Genormte Veränderung des Protein S (funktionell) gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	92,6 ± 12,9	
TK RT	97,8 ± 16,4	13,8 ± 1,3
Plasma RT	95,5 ± 13,5	19,3 ± 7,3
Plasma -40 °C		91,4 ± 15,7
T-Test		
TK-Vollblut	0.5274	< 0.0001
TK-Frozen	0.4709	< 0.0001
PI(RT)-Vollblut	0.6901	< 0.0001
PI(RT)-Frozen	0.6067	< 0.0001

Tabelle 43: Wertetabelle des gemittelten Protein S (funktionell) mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 46 und Tabelle 43 zu erkennen ist, sinkt drastisch der Protein S (funktionell) in TK (RT) um 85,9% und in Plasma (RT) um 79.8% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 1,3% vor.

Protein S (gesamt):

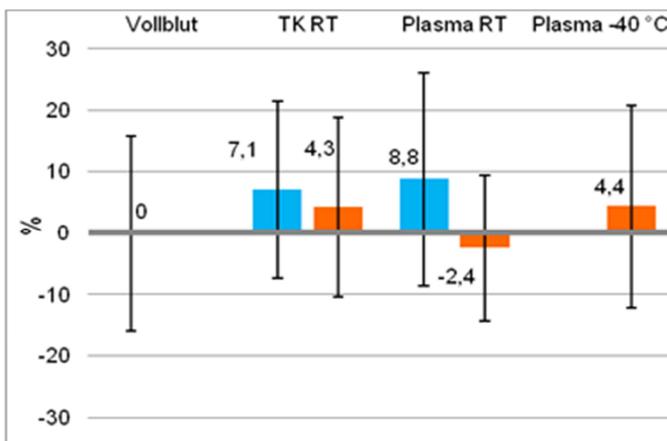


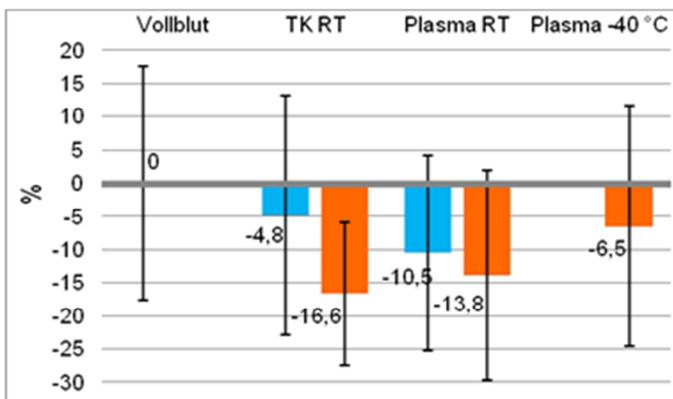
Abbildung 47: Genormte Veränderung des Protein S (gesamt) gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	80,2 ± 15,8	
TK RT	87,3 ± 14,4	84,5 ± 14,6
Plasma RT	89,0 ± 17,4	77,8 ± 11,8
Plasma -40 °C		84,6 ± 16,5
T-Test		
TK-Vollblut	0.7153	0.4902
TK-Frozen	0.7554	0.9882
PI(RT)-Vollblut	0.8899	0.1154
PI(RT)-Frozen	0.6362	0.3849

Tabelle 44: Wertetabelle des gemittelten Protein S (gesamt) mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 47 und Tabelle 44 zu erkennen ist, sinkt der Protein S (gesamt) in TK (RT) um 3,3% und in Plasma (RT) um 12,2% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt eine Erhöhung um 5,4% vor

Protein C (funktionell):



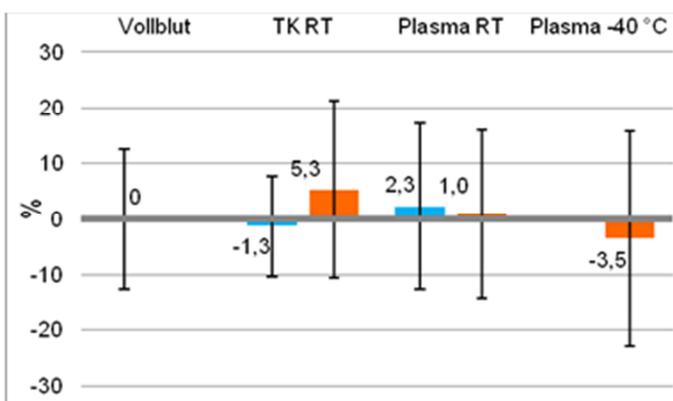
[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	122,1 ± 17,6	
TK RT	117,3 ± 18,0	105,5 ± 10,8
Plasma RT	111,6 ± 14,7	108,3 ± 15,8
Plasma -40 °C		115,6 ± 18,1
T-Test		
TK-Vollblut	0.6164	0.0512
TK-Frozen	0.8687	0.2242
PI(RT)-Vollblut	0.2649	0.1426
PI(RT)-Frozen	0.6675	0.4210

Abbildung 48: Genormte Veränderung des Protein C (funktionell) gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 45: Wertetabelle des gemittelten Protein C (funktionell) mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 48 und Tabelle 45 zu erkennen ist, sinkt der Protein C (funktionell) in TK (RT) um 10,1% und in Plasma (RT) um 3% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 5,3% vor.

Protein C (Immunologisch):



[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	81,1 ± 12,5	
TK RT	79,8 ± 9,0	86,4 ± 15,9
Plasma RT	83,4 ± 14,9	82,1 ± 15,1
Plasma -40 °C		77,6 ± 19,3
T-Test		
TK-Vollblut	0,8173	0,5044
TK-Frozen	0,7956	0,3703
PI(RT)-Vollblut	0,7641	0,8947
PI(RT)-Frozen	0,5422	0,6345

Abbildung 49: Genormte Veränderung des Protein S (immunologisch) gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 46: Wertetabelle des gemittelten Protein S (immunologisch) mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 49 und Tabelle 46 zu erkennen ist, erhöht sich der Protein C (immunologisch) in TK (RT) um 8,2% und in Plasma (RT) sinkt um 1,6% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma sinkt der Wert um 4,3%.

4.6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse für Aktivierungsmarker

D-Dimere (immunologisch):

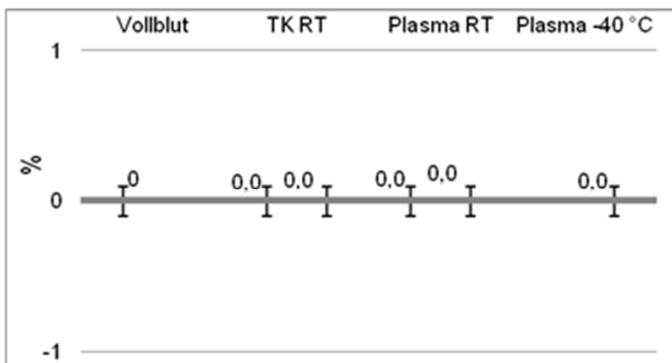


Abbildung 50: Genormte Veränderung des D-Dimere (immunologisch) gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	0,2 ± 0,1	
TK RT	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Plasma RT	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Plasma -40 °C		0,2 ± 0,1
T-Test		
TK-Vollblut	0.9752	0.7524
TK-Frozen	1.0000	0.7049
PI(RT)-Vollblut	0.7952	0.9721
PI(RT)-Frozen	0.7485	1.0000

Tabelle 47: Wertetabelle des gemittelten D-Dimere (immunologisch) mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 50 und Tabelle 47 zu erkennen ist, bleiben D-Dimere sowohl in TK (RT) als auch in Plasma (RT) unverändert innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt ebenfalls kein Unterschied vor.

Prothrombinfragmente F1+F2:

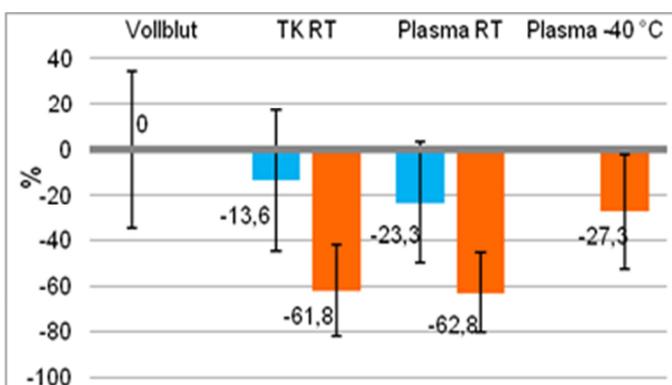


Abbildung 51: Genormte Veränderung der Prothrombinfragmente F1+F2 gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	118,4 ± 34,5	
TK RT	104,8 ± 30,9	56,6 ± 19,9
Plasma RT	95,1 ± 26,5	55,6 ± 17,5
Plasma -40 °C		91,1 ± 24,9
T-Test		
TK-Vollblut	0.4496	0.0011
TK-Frozen	0.3791	0.0124
PI(RT)-Vollblut	0.1794	0.0007
PI(RT)-Frozen	0.7753	0.0080

Tabelle 48: Wertetabelle des gemittelten Prothrombinfragmentes F1+F2 mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 51 und Tabelle 48 zu erkennen ist, sinkt der Prothrombinfragment F1+F2 in TK (RT) um 46% und in Plasma (RT) um 41,5% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt ein Unterschied von 23,1% vor.

4.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse für Sonstige

APC-Resistenz:

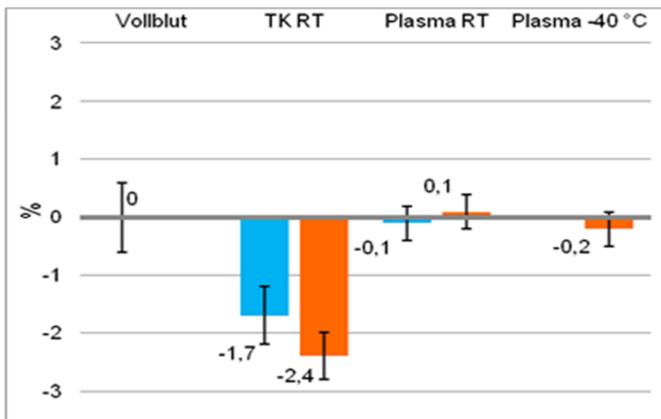


Abbildung 52: Genormte Veränderung der APC-Resistenz gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

	1. Tag	8. Tag
Vollblut	4,8 ± 0,6	
TK RT	3,1 ± 0,5	2,4 ± 0,4
Plasma RT	4,7 ± 0,3	4,9 ± 0,3
Plasma -40 °C		4,6 ± 0,3
T-Test		
TK-Vollblut	< 0.0001	< 0.0001
TK-Frozen	< 0.0001	< 0.0001
PI(RT)-Vollblut	0.6471	0.6711
PI(RT)-Frozen	0.8312	0.1244

Tabelle 49: Wertetabelle der gemittelten APC-Resistenz mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 52 und Tabelle 49 zu erkennen ist, sinkt der APC-Resistenz in TK (RT) um 22,6% und in Plasma (RT) erhöht sich unwesentlich um 4,2% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma sinken die Werte um 4,2%.

Von Willebrand-Faktor:

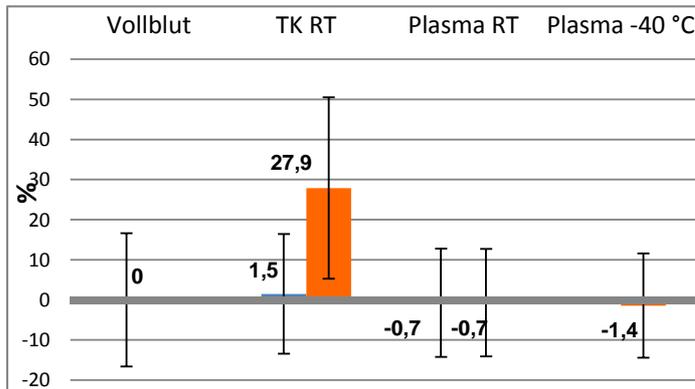


Abbildung 53: Genormte Veränderung des von Willebrand-Faktor gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	89,5 ± 16,6	
TK RT	91,0 ± 14,9	117,4 ± 22,6
Plasma RT	88,8 ± 13,5	86,6 ± 13,4
Plasma -40 °C		88,1 ± 13,0
T-Test		
TK-Vollblut	0.8611	0.0198
TK-Frozen	0.7060	0.0102
PI(RT)-Vollblut	0.9273	0.7265
PI(RT)-Frozen	0.9308	0.8347

Tabelle 50: Wertetabelle des gemittelten von Willebrand-Faktor mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 53 und Tabelle 50 zu erkennen ist, erhöht sich der vWF in TK (RT) um 29% und sinkt in Plasma (RT) um 2, 5% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma sinkt der vWF um 1, 6%.

Kollagen-Bindungsaktivität:

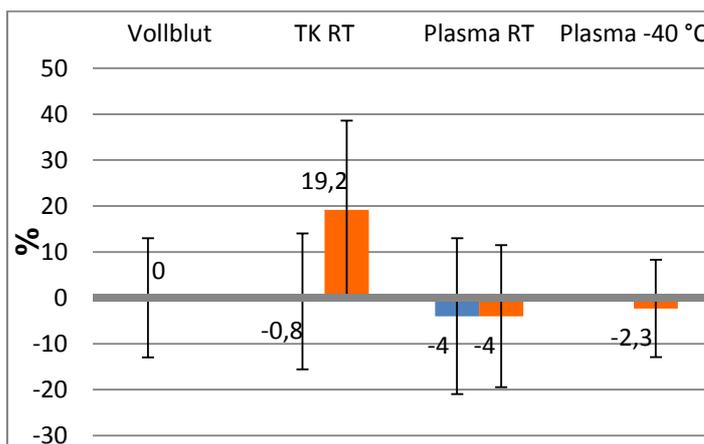


Abbildung 54: Genormte Veränderung der Kollagen-Bindungsaktivität gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

[%]	1. Tag	8. Tag
Vollblut	90,4 ± 13,0	
TK RT	89,6 ± 14,8	109,6 ± 19,4
Plasma RT	86,4 ± 17,0	91,3 ± 15,5
Plasma -40 °C		88,1 ± 10,6
T-Test		
TK-Vollblut	0.9210	0.0462
TK-Frozen	0.8304	0.0219
PI(RT)-Vollblut	0.6277	0.9103
PI(RT)-Frozen	0.8203	0.6661

Tabelle 51: Wertetabelle der gemittelten Kollagen-Bindungsaktivität mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse .

Wie aus Abbildung 54 und Tabelle 51 zu erkennen ist, erhöht sich der Kollagen-Bindungsaktivität in TK (RT) um 22,3% und in Plasma (RT) um 5,6% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma sinkt der Wert um 2,6%.

Ristocetin-Cofaktor:

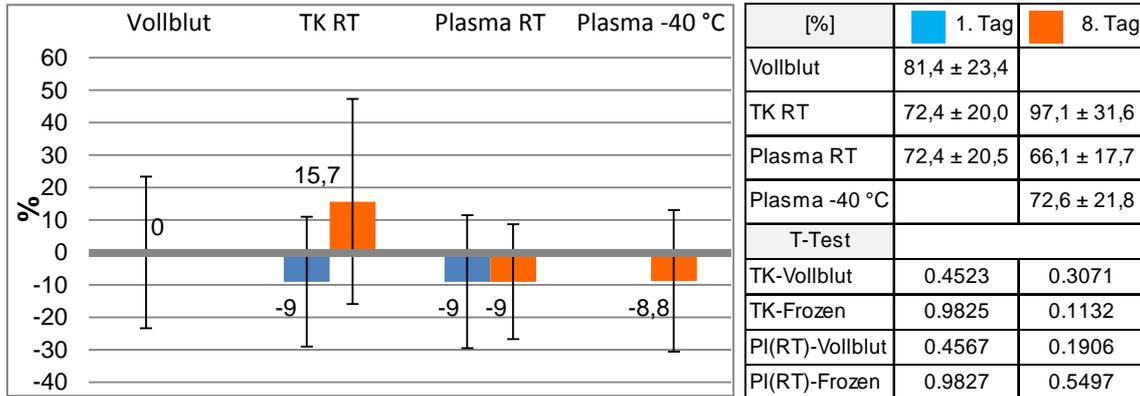


Abbildung 55: Genormte Veränderung des Ristocetin – Co - Faktors gegenüber Vollblut getestet direkt nach der Abnahme. Darstellung mit Standardabweichung.

Tabelle 52: Wertetabelle des gemittelten Ristocetin – Co - Faktors mit Standardabweichung und vergleichende T-Test Analyse.

Wie aus Abbildung 55 und Tabelle 52 zu erkennen ist, erhöht sich der Ristocetin-Cofaktor in TK (RT) um 34,1% und sinkt in Plasma (RT) um 8,7% innerhalb von 8 Tagen. Zwischen Vollblut und Plasma liegt eine Verringerung um 10,8% vor.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Veränderungen verschiedener Parameter der Gerinnung in Thrombozyten- und Plasmakonzentraten während der achttägigen Lagerung bei Raumtemperatur und vergleicht diese mit Ausgangswerten vom Spender (Vollblut) und bei -40°C gelagertem Plasma.

Es wurden keine signifikanten und klinisch relevanten Veränderungen der plasmatischen hämostatischen Kapazität des Plasmas für Fibrinogen, Gerinnungsfaktor XI, XII und XIII, Protein S und C (quantitative Messung), Antithrombin III, D-Dimere und Ristocetin-Cofaktor nachgewiesen.

Es kam zu einer signifikanten Veränderung während der Lagerung bei PTT, Quick, Thrombinzeit, Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII und IX, Protein S und C (funktionelle Messung) und Prothrombinfragmente F1+F2. Dabei kommt es insbesondere in Thrombozytenkonzentraten zu den stärksten Abweichungen vom Ausgangswert, möglicherweise durch Kontakt zur prokoagulatorischen Thrombozytenoberfläche. Erwartungsgemäß waren die Veränderungen am 8-Tages-Wert am größten.

Gerinnungsfaktor II und X zeigten in Thrombozytenkonzentraten keine signifikanten Veränderungen, hingegen kam es zu signifikanten Veränderungen in Raumtemperatur gelagertem Plasma.

Bei Willebrand-Faktor, Kollagen-Bindungsaktivität und APC-Resistenz kam es zu signifikanten Veränderungen in Thrombozytenkonzentraten, nicht jedoch in bei Raumtemperatur gelagertem Plasma.

In unseren Untersuchungen zeigte die Thromboplastinzeit in bei Raumtemperatur gelagertem TK und Plasma innerhalb von acht Tagen eine Abnahme, bei TK um 40% und PL um 30% im Vergleich mit Vollblut und bei -40°C gefrorenem Plasma.

Im anderen Globaltesten wurde folgendes beobachtet:

Bei der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT) nahmen innerhalb von acht Tagen in Raumtemperatur gelagerte Thrombozytenkonzentrate, Plasma, und auch bei 40°C gefrorenem Plasma im Vergleich zu Vollblut-Werten maximal 13% zu, was für die hämostatische Funktion wohl keine signifikante Rolle spielt.

Bei der Thrombinzeit (TZ) erhöhen sich sowohl die TK- und PLrt-Werte, als auch Werte von bei -40°C gefrorenem Plasma im Vergleich zu Vollblut-Werten geringfügig.

Bei den Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII, IX und X wurde bei Raumtemperatur gelagerten TK- und Plasma-Werten eine Abnahme beobachtet. Vor allem nahmen die TK-Werte des Faktors V (43%), des Faktors VII (23%) und des Faktors VIII (45%), als auch die PLrt-Werte des Faktors V (27%), des Faktors VII (30%), des Faktors VIII (45%) und des Faktors X (20%) ab. Jedoch ist auch diese Restaktivität noch ausreichend für eine suffiziente hämostatische Aktivität.

Die Werte des Fibrinogens, des Faktors XII, auch TK-Wert des Faktors XIII erhöhen sich unwesentlich, wirkte damit unbedeutend auf eine Hämostase.

Bei Gerinnungsinhibitoren sank die funktionelle Aktivität der Faktoren ab bei nahezu unveränderter Gesamtkonzentration. Die Werte der Marker, welche eine Gerinnungsaktivierung anzeigen (Prothrombinfragmente 1+2 sinken signifikant, D-Dimer-Werte blieben unverändert) weisen darauf hin, dass es zu keinen wesentlichen Gerinnungsvorgängen während der Lagerung kommt.

Im TK erhöhen sich die bei von Willebrand-Faktor um 29%, bei Kollagen-Bindungsaktivität um 22% und Ristocetin-Cofaktor um 34%, die Plasma-Werte dieser Faktoren verändert sich um knapp 10%. Die ist ein möglicher Hinweis auf die Freisetzung der von Willebrand-Faktors aus den Granula der gelagerten Thrombozyten.

Bislang wurden nur wenige systematische Untersuchungen zur Veränderung von plasmatischen Gerinnungskomponenten in Thrombozytenkonzentraten

publiziert. Eine Studie an der Universität Pittsburgh (Pennsylvania) zeigte, dass nach Transfusion von TK nach 8 Stunden Lagerung noch ausreichende Mengen von Gerinnungsfaktoren nachgewiesen wurden, um die INR- Werte bei 95% der Patienten mit leichter Gerinnungsstörung zu stabilisieren [Triulzi, 2006]. An der Universität Leiden (Niederlande) wurde frisch gefrorenes Plasma und Plasma nach 28-tägiger Lagerung bei +4°C verglichen. Es wurde keine Veränderung in Viskosität und keine Immunkomplexbildung festgestellt, auch Fibrinogen blieb unverändert. Dagegen zeigte sich eine Erhöhung der Prothrombinzeit um 2,5 Sekunden, Faktor V sank auf 58-64% und Faktor VIII auf 36% in beiden Proben. PTT und pH-Werte waren minimal erhöht. Die Ergebnisse zeigen, dass Plasma mit ausreichender Restaktivität an Gerinnungsfaktoren in nicht gefrorenem Zustand gelagert werden kann, so dass noch eine klinisch signifikante hämostatische Wirkung erhalten bleibt [Smak, 1993].

Eine Studie an der Charite in Berlin untersuchte die Aktivität verschiedener Gerinnungsfaktoren im Frischplasma bei +4°C Lagerung über 6 Tage. Dazu wurde Plasma entnommen, eingefroren, aufgetaut und auf Veränderung der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren im Vergleich zum Studienbeginn analysiert. Zusammen alle Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren blieben im Referenzbereich, was der Qualitätssicherungsvorschriften entspricht [Von Heymann, 2009].

An der Universität in Wien wurde eine ähnliche Studie durchgeführt. In dieser Studie wurden fünf Plasma Einheiten aufgetaut, bis 20°C erwärmt, danach abgekühlt und bei +4°C für 6 Tage gelagert. Am Tag 0, 1, 2, 3, 6 wurde die Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, V, VI, VIII, IX, X, XI, XII, Fibrinogen, AT-III, Protein C und S gemessen. Das aufgetaute Plasma enthielt ausreichende koagulatorische Aktivität und Plasmaproteine und wäre auch unter diesen Lagerungsbedingungen bei entsprechender Indikation für die Transfusion geeignet [Buchta, 2004].

In einer Studie der Karolinska Universität in Stockholm wurden 39 Einheiten

Vollblut entnommen, 20 Einheiten wurde bei -74°C als frisch gefrorenes Plasma ("fresh frozen") eingefroren und 19 Einheiten bei $+4^{\circ}\text{C}$ als frisches Plasma (FLP) für 28 Tage gelagert. Am Tag 14 und 28 wurden die Gerinnungsfaktoren V und VIII sowie die D-Dimere ausgewertet. Die Faktoren V und VIII waren um 25% bis 50% abgesunken, D-Dimere blieben unverändert. Daraus wurde gefolgert, dass die Konzentration der Faktoren V und VIII für die Aufrechterhaltung hormoneller Hämostase ausreichend erhalten bleibt [Boström, 2007].

In einem weiteren an der Universität Boston (USA), durchgeführten Versuch wurde 10 Spendern Vollblut entnommen, zentrifugiert und in zwei Einheiten frisch gefrorenes Plasma sowie frisches Plasma geteilt. Eine Einheit wurde bei $+4^{\circ}\text{C}$, die zweite Einheit bei $+22^{\circ}\text{C}$ für 8 Stunden gelagert. Danach verblieben beide Einheiten für 16 Stunden bei Raumtemperatur. Im nächsten Schritt wurde das Plasma jeder Einheit separiert, bei -18°C eingefroren und untersucht. Als Ergebnis zeigte sich eine Reduzierung des Faktor VIII um 13% nach 8 Stunden, sowie um 15-20% nach 24 Stunden. Die Blutgerinnungsaktivität mit Ausnahme von Faktor VIII zeigte über 24 Stunden Lagerzeit keine signifikante Veränderung. In der klinischen Anwendung hat somit über 24-Stunden bei Raumtemperatur gelagertes Plasma vergleichbare Eigenschaften wie frisches Plasma [O' Neill, 1999].

Die in dieser Dissertation erzielten Ergebnisse reihen sich widerspruchlos in die publizierten Daten obiger Forschungsgruppen ein. Die Erkenntnis, dass hämostaseologische Faktoren ihre hämostatische Kapazität auch unter ungünstigen Lagerungsbedingungen behalten, kann bei Infusionen von Früh- oder Neugeborenen von großer Bedeutung sein. Neugeborene sind aufgrund ihres geringen Gesamtblutvolumens, der zum Teil noch nicht voll entwickelten Organfunktionen und des unreifen Immunsystems besonders anfällig für unerwünschte Wirkungen der Transfusion. Dies gilt umso mehr für Frühgeborene, speziell mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 kg. Nutzen und Risiken der Fremdbluttransfusion sowohl hinsichtlich der aktuellen Krankheitssituation als auch hinsichtlich der weiteren Lebensperspektive besonders sorgfältig abgewogen werden müssen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Veränderungen der wichtigsten hämostatischen Komponenten der plasmatischen Gerinnung in Thrombozyten- und Plasmakonzentraten während der achttägigen Lagerung bei Raumtemperatur. Es wurden keine signifikanten und klinisch relevanten Veränderungen der plasmatischen hämostatischen Kapazität des Plasmas für Fibrinogen, Gerinnungsfaktor XI, XII und XIII, Protein S und C (quantitative Messung), D-Dimere, von Willebrand-Faktor, Kollagenbindungs-aktivität und Ristocetin-Cofaktor nachgewiesen. Es kam jedoch zu einer zeitabhängigen Veränderung während der Lagerung bei PTT, Quick, Thrombinzeit, Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII, IX, und X, Antithrombin III, Protein S und C (funktionelle Messung), Prothrombinfragmente F1+F2 und APC-Resistenz. Diese Veränderungen fanden sich zudem insbesondere in den gelagerten Thrombozytenkonzentraten. Die wenigen, in der Literatur verfügbaren Untersuchungen zeigen Ergebnisse, die den unseren vergleichbar sind. Erstmals wurden mit dieser Dissertationsarbeit jedoch umfassend alle diese Parameter in einem Ansatz verglichen. Vorausgesetzt, dass hämostaseologische Faktoren auch unter ungünstigen Lagerungsbedingungen weitgehend ihre hämostatische Kapazität behalten, kann bei Infusionen von Früh- oder Neugeborenen praktische Bedeutung erlangen, da die plasmatische hämostatische Kapazität in Thrombozytenkonzentraten nun in den Gesamtbedarf einbezogen werden kann. Ebenso können vereinfachte Lagerbedingungen (Raumtemperatur versus Tiefkühlung) in Krisensituationen enorme logistische Vorteile mit sich bringen. Weitere, insbesondere klinische Transfusionsstudien müssen nun zeigen, ob die ex vivo gewonnenen Erkenntnisse zur Haltbarkeit hämostatischer Gerinnungsfaktoren sich in den klinisch-praktischen Einsatz übertragen lassen. Mit unseren Versuchen wollten wir auch dazu beitragen, zukünftig möglichst schnelle und praktikable Therapieansätze für Notfälle bereitzustellen. Eine bedeutende Rolle kann das bei Raumtemperatur gelagerten Plasma in der Transfusionsmedizin, Notfallmedizin, bei Operationen und in Kriseneinsätzen spielen. Es bleiben noch viele Fragen zu diesem Thema offen. Diese Arbeit wird zu weiterer Forschung anregen.

7. Literaturverzeichnis

- Boström F, Sjö Dahl M, Wehlin L, Egberg N, Lundahl J, "Coagulation parameters in apheresis and leukodepleted whole- blood plasma storage" *Transfusion* 47(3):460-3, 2007.
- Brown JE, Bosak JO, "An ELISA test for the binding of von Willebrand antigen to collagen" *Thromb Res.* 43: 303-311, 1986.
- Brüggemann N, "Bedeutung der hereditären Thrombophilie für Klinik und Hämostasesystem gesunder Thrombozytenspender" Inaugural-Dissertation, Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Medizinische Hochschule, Hannover 2003.
- Bruhn HD, Schambeck C M, Hach-Wunderle V, "Hämostaseologie für die Praxis" Schattauer Verlag, Auflage I, ISBN: 978-3-7945-2392-4, Stuttgart 2007.
- Buchta C, Felfernig M, Höcker P, Macher M, Körmöczi GF, Quehenberger P, Heinzl H, Knöbl P, "Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent- treated plasma during storage at 4 degrees C for 6 days" *Vox Sanguinis* 87(3), 182-186, 2004.
- Bundesärztekammer, "Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten" Deutsche Ärzteverlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-7691-1269-6, 2008.
- Butters M, "Etablierung und Evaluierung von quantitativen RT-PCR- und Elisa-Verfahren zur Bestimmung muriner Zytokinspiegel bei der Immunantwort gegenüber *Aspergillus fumigatus*" Inaugural-Dissertation, Universität Würzburg, Dezember 2008.
- Classen M, Diehl V, Kochsiek K, et al, "Innere Medizin" 5 Auflage, Urban&Fischer Verlag Elsevier, München 2004.
- Dong JF, Moake JL, Bernardo A, Fujikawa K, Ball C, Nolasco L, Lopez JA, Cruz MA, "ADAMTS-13 metalloprotease interacts with the endothelial cell-

- derived ultra-large von Willebrand factor" *Biol. Chem.* 278: 29633-29639, 2003.
- Gachet C, "Regulation of platelet functions by P2 receptors" *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 46: 277-300, 2006.
- Gehrmann R, "Hämatologische und fibrinolytische Risikofaktoren bei Patienten mit Terminaler Niereninsuffizienz und Koronarer Herzkrankheit" Inaugurale-Dissertation, Universität Düsseldorf, 2000.
- George JN, "Platelets" *Lancet* 355(9214): 1531-9, 2000.
- George T, Kleinerüschkamp F, Barg A, Schnaeker E-M, Huck V, Schnelderl S, "Microfluidic reveals generation of platelet-strings on tumor-activated endothelium." *Thromb Haemost.* 98: 283-286, 2007.
- Gawaz MP, "Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung" M Gawarz.-Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2001.
- Hallbach J, "Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg" Georg Thieme Verlag, 2 Auflage, Stuttgart 2006.
- Karlson P, „Biochemie“ Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1988.
- Klüter H, Döriges I, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H, "In- vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats" *Ann Hamatol*; 73, 85-89, 1996.
- Lüllmann-Rauch R, "Histologie" Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003.
- Mannucci PM, "Treatment of von Willebrand's disease" *New England Journal of Medizin* 351; 17, August 2004.
- Neumann HA, "Das Gerinnungssystem" ABW-Verlag, Berlin 2007.
- NIH Consensus Development Program, "Fresh Frozen Plasma. Indications and Risks" *Statement* 5(5):1-12, Meryland, USA, September 24-26, 1994.
- O'Neill EM, Rowley J, Hansson-Wicher M, et al, "Effect of 24-hour whole-blood storage on plasma clotting factors" *Transfusion* 39(5):488-91, 1999.

- Rasch B, Friese M, Hofmann WJ, Naumann E, "Quantitative Methoden
1.Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler"
Springer Verlag, ISBN: 978-3-642-05271-2, 2010.
- Rassow J, Hauser K, Netzker R (geändert nach), "Biochemie" 1Auflage, Georg
Thieme Verlag, ISBN 3-13-125351-7, Stuttgart 2006.
- Ruggeri ZM, "Von Willebrand faktor: looking back and looking forward" *Thromb.
Haemost.* 98: 55-62, 2007.
- Ruggeri ZM, Zimmerman TS, "Variant von Willebrand's disease:
characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of
factor VIII/ von Willebrand factor in plasma and platelets" *J Clin Invest.* 65:
1318-1325, 1980.
- Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P, "The quality of plasma collected by
automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole
blood" *Transfusion* 45, 427-432, 2005.
- Sadler JE, "Biochemistry and genetics of von Willebrand factor" *Annu Rev.
Biochem.* 67: 395-424, 1998.
- Schneppenheim R, Budde U, " Angeborenes und erworbenes von- Willebrand-
Syndrom" *Hämostaseologie*; 28: 312-319, 2008.
- Schneppenheim R, "The evolving classification of von Willebrand disease"
Blood Coagut. Fibrinolysis 16 Suppl. 1: S3-S10, 2005.
- Semberowa J, De Paoli Lacerda SH, et al. "Carbon nanotubes activate blood
platelets by inducing extracellular Ca²⁺ influx sensitive to calcium entry
inhibitors." *Nano Lett* 9(9): 3312-7, 2009
- Smak Gragoor PJ, Harvey MS, Briet E, Brand A, "Coagulation parameters of
CPD fresh-frozen plasma and CPD cryoprecipitate-poor plasma after
storage at 4 Grad for 28 days." *Transfusion*, 33:735-8, 1993.
- Triulzi DJ, "The art of plasma transfusion therapy" *Transfusion* 46(8):1268-70,
2006.
- Von Heymann C, Keller MK, Spies C, Schuster M, Meinck K, Sander M,

Wernecke KD, Kiesewetter H, Pruss A, "Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days." Transfusion 49(5): 913-20, 2009.

Weiss HJ, Hoyer LW, Rickles FR, et al, "Quantitative assay of plasma factor deficient in von Willebrand's disease that is necessary for platelet aggregation. Relationship to factor VIII procoagulant activity and antigen content" J Clin Invest. 52: 2708-2716, 1973.

Wilhelm W, "Praxis der Intensivmedizin" Springer Verlag, Heidelberg 2011.

Witt I, "APC-Resistenz (Faktor-V-Mutation): Klinische Bedeutung, Pathophysiologie und Diagnostik" Deutsches Ärzteblatt 95: A-2316-2323, [Heft 38], 1998.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen bedanken, die an meiner Doktorarbeit mitgewirkt haben. Ein besonderer Dank gilt meinem Cousin Michael Hilfer und seiner Frau Elisabeth Hilfer für die Motivation, Kreativität und die vielseitige Unterstützung. Desweiteren möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Martin Eigenthaler für die Überlassung des Themas, die stetige Diskussionsbereitschaft, wissenschaftliche Betreuung und entgegengebrachte Vertrauen, bemerkenswert zügige Korrektur und äußerst hilfreiche Anmerkungen. Prof. Dr. Wischmeyer möchte ich für seine Tätigkeit als Prüfer in der Disputation danken.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämatologie, all besonders beim Dr. A. Opitz für die gute Zusammenarbeit, tolle Tipps, angenehme Arbeitsatmosphäre sowie die stete Hilfsbereitschaft.

Mein abschließender Dank richtet sich an meine Familie, nämlich meinen Eltern Alexander und Magdalena Hilfer für die große Unterstützung, wichtigen Rückhalt und intensive Förderung in jeder Hinsicht.

Lebenslauf

Oxana Hilfer

Studium

09/2004-06/2008 Studium der Zahnmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians- Universität in Würzburg

Abschluss des Staatsexamens mit der Gesamtnote: gut

09/1998-09/1999 Abschlussprüfung der klinischen Internatur und Zuerkennung der Qualifikation „ Fachärztin für Stomatologie“ in Stavropol/ Russland

09/1993-08/1998 Studium an der staatlichen medizinischen Akademie in Stavropol/ Russland

Schulbildung

2004 Sprachkurs mit DSH-Prüfung an der Fachhochschule in Fulda

2001 Sprachkurs an der BBS-Schule in Fulda

1983-1993 Mittelschule in Stavropol/ Russland , allgemeine Hochschulreife im Jahr 1993

