

Fließverhalten des Blutes bei geriatrischen Patienten-
eine Beurteilung anhand des Aachener Risikoprofils und der Vollblutdichte

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

von

Michaela Harlacher

aus

Würselen

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Holger Schmid-Schönbein

Herr Professor
Dr. med. Bernhard Angelkort

Tag der mündlichen Prüfung : 10. Juni 2009

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1: Einführung.....	1
1.1 Der geriatrische Patient	1
1.2 Hämorheologie des alternden Patienten	2
Kapitel 2: Problemstellung.....	4
Kapitel 3: Beschreibung des Patientenkollektivs	5
Kapitel 4: Hämorheologie	7
4.1 Blut	7
4.2 Erythrozyten	8
4.3 Erythrozytenmembran	10
4.5 Hämorheologie	11
Kapitel 5: Methoden	13
5.1 Hämatokritwert	13
5.2 Erythrozytenaggregationsneigung	13
5.3 Plasmaviskosität bei 37°C	15
5.4 Erythrozytenverformbarkeit	17
5.5 Vollblutdichte	19
5.6 Versuchsplanung und Durchführung	20
Kapitel 6: Ergebnisse und statistische Auswertung.....	22
6.1 Ergebnisse und Auswertung der laborchemischen Patientendaten	22
6.2 Ergebnisse und Auswertung der erhobenen rheologischen Parameter	25
6.2.1 Hämatokritwert	25
6.2.2 Erythrozytenaggregationsneigung nach Einstellung des Hämatokrits	25
6.2.3 Plasmaviskosität	26
6.2.4 Erythrozytenverformbarkeit	27
6.2.5 Vollblutdichte	28
6.3 Untersuchung von Untergruppen des Patientenkollektivs	29
6.3.1 Patientenkollektiv mit erhöhtem Hämatokritwert	29
6.3.2 Patientenkollektiv der Diabetiker	30
6.3.3 Patientenkollektiv mit Hyponatriämie	31
6.4 Vergleich der Vollblutdichte mit den Parametern des Aachener Risikoprofils	35

Kapitel 7: Diskussion.....	36
7.1 Diskussion der laborchemischen Patientendaten	36
7.2 Diskussion der erhobenen rheologischen Parameter	38
7.2.1 Hämatokritwert	39
7.2.2 Erythrozytenaggregationsneigung	39
7.2.3 Plasmaviskosität	40
7.2.4 Erythrozytenverformbarkeit	41
7.2.5 Vollblutdichte	41
7.3 Diskussion der Untergruppen des Patientenkollektivs	42
7.3.1 Patientenkollektiv mit erhöhtem Hämatokritwert	42
7.3.2 Patientenkollektiv der Diabetiker	43
7.3.3 Patientenkollektiv mit Hyponatriämie	43
Kapitel 8: Zusammenfassung.....	45
Kapitel 9: Ausblick	47
Anhang.....	48
Zusatzmessung 1: Bestimmung der Referenzwerte	51
Zusatzmessung 2: Einfluss des Hämatokritwertes auf die Erythrozytenaggregation bei gesunden jüngeren Probanden	52
Literaturverzeichnis	55
Abbildungsverzeichnis.....	61
Abkürzungsverzeichnis.....	61
Erklärung zur Datenaufbereitung.....	65
Lebenslauf.....	67

Kapitel 1: Einführung

Die Verbesserung der Lebensbedingungen und vor allem die deutlich verbesserte medizinische Versorgung haben dazu geführt, dass die mittlere Lebenserwartung in den industrialisierten Ländern in den letzten Jahrzehnten rapide angestiegen ist. Der Anteil der über 65-Jährigen in unserer Gesellschaft liegt zur Zeit bei ca. 25% und wird in den kommenden Jahren noch weiter zunehmen. Diese Problematik des doppelten Alterns, d.h. die Zahl der älteren Menschen steigt ebenso wie die Lebenserwartung jedes Einzelnen, fordert auch in der Medizin Umstrukturierungen und Erneuerungen. Typische physiologische und pathophysiologische Veränderungen beim älteren Patienten müssen in einem ersten Schritt erkannt und erforscht werden, um dann in die klinische Diagnostik und Therapie integriert zu werden.

1.1 Der geriatrische Patient

Altern ist ein Prozess, der durch den fortschreitenden Verlust der physischen und psychischen Anpassungsfähigkeit an veränderte Lebensbedingungen gekennzeichnet ist. Die Leistungs- und Reaktionsmöglichkeiten nehmen kontinuierlich ab, während die Anfälligkeit gegenüber potentiell schädigenden Umwelteinflüssen steigt. Hierdurch werden Erkrankungen nicht nur leichter erworben, sondern zeigen sich häufig auch in einem veränderten Krankheitsbild und Krankheitsverlauf im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Die Übergänge von physiologischen Altersveränderungen über Funktionsstörungen des Organismus aufgrund seiner reduzierten Anpassungsfähigkeit bis hin zu einer manifesten Erkrankung sind fließend. Typische Beispiele sind hier eine Reduktion der myokardialen Kontraktilität mit Einschränkung des Herzzeitvolumens und damit der körperlichen Belastbarkeit, die Abnahme der Lungenfunktion mit einer verstärkten Anfälligkeit für bronchopulmonale Infekte oder Tonusveränderungen der Harnblase, welche zu Inkontinenz und gehäuften Infekten führen können.

In der Niere kommt es zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate, einem Untergang von Nephronen sowie einer Abnahme der Konzentrierungsfähigkeit. Dadurch sinkt die Menge des Gesamtkörperwassers und es kommt zu Elektrolytverlusten. Der ältere Patient ist daher anfällig gegenüber Wasserverlusten durch Schwitzen oder Diuretikagabe und reagiert schneller mit funktionellen Störungen auf einen gestörten Wasserhaushalt.

Hinzu kommt die Multimorbidität als ein wesentliches Charakteristikum des geriatrischen Patienten, die eine klare Abgrenzung einzelner Symptome oder Krankheitsbilder zusätzlich erschwert wenn nicht sogar unmöglich macht. Die veränderte Pharmakokinetik und eine reduzierte Compliance, bedingt durch intellektuellen Abbau und zunehmende Immobilität, müssen zusätzlich berücksichtigt werden.

Diese kurze Übersicht zum geriatrischen Patienten macht deutlich, wie komplex und gleichzeitig ausgesprochen wichtig es ist, die Veränderungen des menschlichen Körpers im Alter zu kennen. Der zuständige Mediziner steht nun vor der Herausforderung, seinen älteren Patienten individuell und unter Berücksichtigung der genannten Aspekte optimal zu betreuen.

(Füs 89, Füs 96, Pla 97, Nik 00)

1.2 Hämorheologie des alternden Patienten

Aufgrund physiologischer Alterungsprozesse finden sich bei älteren Patienten einige typische Krankheitsbilder, welche zu Veränderungen der Fließeigenschaft des Blutes führen können (Füs 96).

So liegt bei vielen älteren Patienten ein Flüssigkeitsdefizit vor, welches zum einen auf ein reduziertes Durstempfinden und beeinträchtigte Autoregulationsprozesse, und zum anderen auf eine verminderte Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen ist. Neben unspezifischen klinischen Zeichen wie stehende Hautfalten oder trockene Schleimhäute wird in der Literatur ein Anstieg des Hämatokrit- bzw. des Hb-Wertes als typisches Kriterium zur Diagnostik der Exsikkose genannt (Tik 02). Mit dem Hämatokritwert steigt auch der hydrodynamische Effekt der Erythrozytenaggregation, indem die Erythrozyten bei gegebenen treibenden Kräften weniger leicht dispergiert werden (Mül 80).

Hinzu kommen häufig alimentär, renal oder medikamentös bedingte Verschiebungen des Elektrolythaushaltes, welche je nach Form der Exsikkose (isotone, hypotone oder hypertone Dehydratation) die Osmolalität des Blutplasmas verändern.

Seine optimale Deformierbarkeit erreicht der Erythrozyt bei einer Osmolalität des Suspensionsmediums von 290 mosmol/kg, was der physiologischen Osmolalität des Blutplasmas entspricht. Befinden sich die Erythrozyten in einem hyperosmolaren Medium, so kommt es durch die zunehmende Dehydrierung infolge osmotischer Flüssigkeitsbewegung zur typischen Stechapfelform der Erythrozyten. Zudem steigt die

intrazelluläre Viskosität mit dem Grad der Dehydrierung und die Zelle wird zunehmend steifer (Kou 85, Schm 69). In einem hypoosmolalen Medium wird die Erythrozytendeformierbarkeit durch die zunehmende Zellschwellung reduziert (Gio 70). Eine weit verbreitete Erkrankung mit einer Prävalenz von über 50% bei über 50 jährigen Patienten ist der Diabetes mellitus. Bei Hyperglykämien kommt es durch Veränderungen des Glykokalix der Erythrozytenoberfläche zugunsten großer Moleküle zu einer vermehrten Komplexbildung. Folglich steigt die Erythrozytenaggregationsneigung, während die Erythrozytenverformbarkeit abnimmt (Bab 04). Hierdurch wird das Fließverhalten des Blutes in den größeren Gefäßen und insbesondere in der Mikrozirkulation mit der Konsequenz einer möglichen Organminderperfusion maßgeblich beeinträchtigt.

Weitere häufige Erkrankungen des älteren Patienten sind Entzündungen oder Tumorleiden. Hier kommt es im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion zu einer Dysproteinämie, welche zu einer erhöhten Plasmaviskosität und damit einem veränderten Fließverhalten des Blutes führt (Tem 03).

Kapitel 2: Problemstellung

Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit hämorheologisch relevante Parameter, welche im Aachener Risikoprofil zusammengestellt sind (Hämatokrit, Erythrozytenverformbarkeit, Erythrozytenaggregationsneigung und Plasmaviskosität) bei unausgewählten, vermeintlich exsikkierten geriatrischen Patienten verändert sind. Zudem soll geprüft werden, ob mit Hilfe des Risikoprofils diejenigen Patienten identifiziert werden können, die ggf. einer hämorheologischen Therapie bedürfen.

Weitergehend soll untersucht werden, ob die Vollblutdichte als schnell durchführbarer diagnostischer Test geeignet ist, Patienten mit Abweichungen im rheologischen Risikoprofil zu erkennen, und welche Bedeutung die oben genannten rheologischen Parameter damit für den klinischen Alltag haben könnten.

Kapitel 3: Beschreibung des Patientenkollektivs

Zwischen April und Oktober 2004 wurden 60 geriatrische Patienten (41 Frauen, 19 Männer) des Medizinischen Zentrums des Kreises Aachen – Betriebsteil Marienhöhe – in die Studie einbezogen, welche bei stationärer Aufnahme vom klinischen Aspekt her exsikkiert erschienen und damit mutmaßlich hämorheologische Abweichungen aufweisen konnten.

Die in die Studie einbezogenen Patienten zeigten mindestens drei der folgenden Symptome, wobei diese innerhalb der letzten 7 Tage aufgetreten sein sollten:

- Verringelter Hautturgor
- Fieber
- Verwirrung
- Trockene Schleimhäute
- Eingesunkene Augen
- Benommenheit
- Schwindel
- Muskelschwäche
- Gewichtsverlust > 1 kg in wenigen Tagen
- Verminderte Urinausscheidung
- Tachykardie
- Orthostatische Dysregulation

Eine bereits vor der Blutentnahme erfolgte Hämodilution war ein Ausschlusskriterium ebenso wie bekannte hämolytische Erkrankungen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 65 und 99 Jahren, wobei das mittlere Alter 88 Jahre betrug.

Die Hauptdiagnosen der Patienten stammten aus allen Bereichen der Inneren Medizin. 10 der Patienten waren an einem soliden Malignom erkrankt (Prostata-, Colon-, Pankreas-, Bronchial- und Cervixkarzinome) – eine maligne hämatologische Erkrankung war jedoch bei keinem der untersuchten Patienten bekannt.

Eine chronische Entzündung wie eine COPD oder ein infizierter Dekubitus lag bei 12 Patienten vor, an Diabetes mellitus Typ 2 waren 14 der 60 Patienten erkrankt.

Bei einem Patienten lag eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz vor.

In der Aufnahmesituation wurden folgenden laborchemische Parameter erhoben:

Bei 22 Patienten fand sich eine Anämie, wobei die normochrome, normocytäre Anämie mit 17 Fällen am häufigsten vertreten war. Der MCHC lag im Mittel im Normbereich und war lediglich bei einem Patienten erniedrigt.

Eine BSG wurde bei 17 Patienten abgenommen, wobei sie bei 11 Patienten pathologisch erhöht war.

Der CRP-Wert war bei 38 von 54 untersuchten Patienten erhöht.

Der Kreatininwert sowie die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium lagen im Mittel im Normbereich; bei 11 Patienten fand sich eine Erhöhung des Kreatininwertes. Bei 16 Patienten lag eine Hyponatriämie, bei keinem eine Hypernatriämie vor.

10 Patienten zeigten eine Hypokaliämie während bei 11 Patienten eine Hyperkaliämie festgestellt werden konnte. Bei 15 Patienten wurde eine Hypocalciämie und bei einem Patient eine Hypercalciämie festgestellt.

Bei 31 der 60 Patienten wurde das Gesamteiweiß bestimmt, wobei der Mittelwert im unteren Normalbereich lag. Bei 16 der 31 Patienten lag eine Hypoproteinämie vor.

Bei 35 Patienten fand sich eine Hyperglykämie. Betrachtet man die Gruppe der Diabetiker (n= 16), so lag bei 7 Patienten eine Normoglykämie vor, während bei 9 Patienten ein erhöhter Blutzuckerspiegel zu finden war.

Das spezifische Gewicht des Urins war bei 11 von 41 Patienten erniedrigt und bei 15 erhöht.

(Eine tabellarische Übersicht der klinischen Daten des Patientenkollektivs findet sich im Anhang.)

Kapitel 4: Hämorheologie

4.3 Blut

Das flüssige Organ Blut besteht aus Plasma und den korpuskulären Elementen Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Das normale Blutvolumen beträgt ca. 4-6 Liter. Die Aufgabe des Blutes ist zum einen der Transport von Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Nährstoffen und deren Metabolite zu den entsprechenden Wirkorten. Zum anderen ist es für die optimale Wärmeverteilung im Organismus und für dessen Abwehrfunktion verantwortlich. Physiologischerweise wird eine Homöostase der gelösten Stoffe, der Temperatur und des pH-Wertes angestrebt (Schm 89b).

Die Erythrozyten sind die rheologisch relevanten zellulären Blutbestandteile, wobei dem Hämatokrit für die Blutviskosität eine entscheidende Bedeutung zukommt. Die Thrombozyten, die Thrombozytenaggregate und die Leukozyten spielen eine untergeordnete Rolle.

Das Blutplasma ist eine Newton'sche Flüssigkeit und besteht zu über 90 % aus Wasser (900-910 g/l). Daneben enthält es 65-80 g Eiweiße und ca. 20 g kleinmolekulare Substanzen pro Liter. Der pH-Wert liegt zwischen 7,37 und 7,43 und das spezifische Gewicht beträgt 1,025-1,029. Neben dem Suspensionsmedium für die Blutzellen erfüllt das Plasma vor allem über die Plasmaproteine eine Reihe wichtiger Funktionen: Nährfunktion als Eiweißreservoir, Vehikelfunktion für kleinmolekulare Substanzen, unspezifische Trägerfunktion für Kationen mit Einfluss auf den Säure-Base-Haushalt, Erzeugung des kolloidosmotischen Drucks (KOD), Pufferfunktion und Schutz vor Blutverlusten durch Gerinnungsfaktoren (Schm 89b).

Durch das Plasma findet ein ständiger Austausch von Wasser und kleinmolekularen Substanzen zwischen dem Intravasalraum und dem Interstitium statt. So kann eine weitgehende Isotonie und Isoionie des Plasmas erreicht werden, die für die Funktionsfähigkeit der Blut- und Körperzellen von entscheidender Bedeutung sind. Hypotonisches Blutplasma führt zu einer Zellschwellung mit der Gefahr der Ruptur, hypertones Plasma führt dagegen zu einer Zellschrumpfung (Schm 89b).

Durch die Eiweißelektrophorese können die Plasmaproteine fraktioniert und quantitativ dargestellt werden. Dies hat vor allem im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion mit einem deutlichen Anstieg des Fibrinogengehaltes im Blut eine rheologische Bedeutung.

Die Plasmaviskosität liegt beim Gesunden zwischen 1,16 und 1,36 mPa*s und wird vor allem von den großen, langgestreckten Eiweißmolekülen (insbesondere Fibrinogen) bestimmt. Die Blutviskosität beträgt normalerweise 3,5-5,4 mPa*s und wird entscheidend von der Temperatur, der Plasmaviskosität, dem Hämatokrit, dem Aggregationsmaß und der Zelldispersion bestimmt (Schm 69). Nach Lerche et al (Ler 89) steigt die Vollblutviskosität mit dem Hämatokrit exponentiell an, was dessen entscheidende Rolle bestätigt. Außerdem führen eine erhöhte Plasmaosmolalität sowie eine erhöhte Plasmaproteinkonzentration zu einer Viskositätserhöhung.

4.2 Erythrozyten

Die Erythrozyten haben den größten Anteil an den ca. 44% des zellulären Anteils des Blutes. Beim Mann finden sich etwa 5,1 und bei der Frau im Mittel 4,6 Millionen Erythrozyten in einem Mikroliter Blut. Menschliche Erythrozyten sind kernlose, bikonkav Scheiben mit einer durchschnittlichen Dicke von 2 Mikrometern und einem Durchmesser von etwa 7 Mikrometern. Die physiologische Form mit einem Oberflächenüberschuss von 30% gegenüber einer Kugel ermöglicht dem Erythrozyten zusammen mit der relativ geringen Viskosität des Zellinhalts sowie den viskoelastischen Eigenschaften der Zellmembran eine extreme Beweglichkeit und Verformbarkeit, die die Kapillarpassage signifikant erleichtert (Sti 89). Zum anderen wird die Diffusionsfläche vergrößert, was den Gasaustausch als Hauptaufgabe der Erythrozyten verbessert. Ein verändertes Oberflächen-Volumen-Verhältnis, wie es bei der hereditären Stomatozytose, der Sphärozytose oder den kongenitalen hämolytischen Anämien zu finden ist, führt zu einer verminderten Deformierbarkeit (Moh 93).

Das Zytoplasma der Erythrozyten besteht im wesentlichen aus Hämoglobin, zahlreichen Enzymen und Wasser und dient dem Austausch und Transport von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid (Schm 89b).

Die Deformierbarkeit der Erythrozyten (Red Cell Deformation, RCD) wird durch ihre charakteristischen membran-mechanischen Eigenschaften bedingt, die eine Veränderung des Durchmessers zwischen 3 und 12 Mikrometern ermöglichen. Bekanntlich ist diese Formänderung eine wesentliche Voraussetzung für den kapillaren Blutfluss, so dass eine verminderte Deformierbarkeit der Erythrozytenmembran mit Störungen des Blutflusses in den kleineren Gefäßen einhergeht, was vor allem für hämatologische Anomalien zweifelsfrei gesichert ist (Moh 93).

Erythrozyten elongieren und deformieren sich, wenn sie einer Strömung ausgesetzt werden, und richten sich dabei parallel zur Blutströmungsrichtung aus (Schm 69). Neben der Viskosität des Zytosplasmas und der flexiblen, viskoelastischen Zellmembran ist die Zellgeometrie für die RCD wichtig (Sal 94). Bei einem normalen Blutfluss rotiert die Zellmembran um das Zytosol (sogenannte Panzerkettenrotation) und überträgt die Scherkräfte dabei auf den Zellinhalt. Durch diese Übertragung der Kräfte verringert sich die scheinbare Blutviskosität (Ler 89) und der Erythrozyt verhält sich im Blutfluss wie ein flüssiger Tropfen. Bei einer reduzierten Erythrozytenverformbarkeit dagegen zeigen die wichtigsten geformten Bestandteile des Blutes die Eigenschaften fester Partikel im Blutstrom (Schm 71).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die RCD ist das Vorliegen eines normalen Hämoglobins vom Typ A und die intrazelluläre Hämoglobinkonzentration. Bei HB-Konzentrationen (MCHC) im Bereich von 27 bis 37 g/dl steigt die intrazelluläre Viskosität ebenso stark an wie bei Dehydratation der Erythrozyten. Nach Mohandas et al (Moh 93) lässt sich die reduzierte RCD durch den erhöhten Kontakt des Hämoglobins mit der inneren Zellmembran erklären. Für die optimale Deformierbarkeit der Zelle ist also eine normale Hydratation unerlässlich.

Die RCD scheint regelmäßig im Alter und bei Diabetes mellitus eingeschränkt zu sein (Sal 94, Kay 05).

Erythrozyten besitzen unter Strömungsverlangsamung und beim Vorliegen aggregationsfördernder Plasmaproteine eine Aggregationsneigung zu geldrollenähnlichen Strukturen. So erhält langsam fließendes Blut die Eigenschaft der „Strukturviskosität“, das heißt eine erhöhte Viskosität in langsamer Strömung durch den Aufbau von lockeren Strukturen (Mül 80, Schm 78).

Bei höheren Strömungen werden diese Aggregate physiologischerweise wieder dispergiert, so dass sich die Strömungshindernisse auflösen. Mit steigendem Hämatokrit steigt auch der hydrodynamische Effekt der Erythrozytenaggregation, indem die Erythrozyten weniger leicht dispergiert werden (Mül 80).

4.3 Erythrozytenmembran

Die Erythrozytenmembran spielt eine entscheidende Rolle bei der Deformierung und Elongation der Erythrozyten.

Als Grundlage für das Verständnis des Aufbaus der Erythrozytenmembran dient das „Fluid mosaic model“ (Sin 72). Danach besteht die Zellmembran aus einer Lipiddoppelschicht, dem sogenannten Bilayer, der aus in der Ebene beweglichen Phospholipiden, Cholesterin und eingelagerten Proteinen besteht. An der Außenseite der Membran befindet sich die Glykokalix, die aus Glykolipiden und Glykoproteinen besteht und die Zell-Zell-Interaktionen vermittelt. An der Innenseite findet man dagegen ein Proteingerüst aus Spektrin, Aktin, Protein 4.1 und Ankyrin sowie zusätzlichen Proteinen. Sind diese nicht vernetzt, ermöglicht das der Zelle sich zu verformen und sich damit an die Blutströmung anzupassen (Schm 89b, Sil 01, Sti 89).

Die Erythrozytenmembran hat somit sowohl bei der Passage der Blutzellen durch engste Kapillaren als auch als Hauptdeterminante der makroskopischen Blutviskosität eine große Bedeutung.

Mechanische und chemische Störungen sowie Veränderungen im Membranskelett induzieren Formveränderungen der Erythrozyten. Während anionische und neutrale Pharmaka zu echinozytischen Formveränderungen führen, bedingen kationische Pharmaka eine stomatozytische Erythrozytenverformung (Gre 91).

Bei der hereditären Elliptozytose ist das Protein 4.1 vermindert. Dadurch sind die Erythrozyten oval verformt und es kommt zu einer hämolytischen Anämie. Ein Defekt der Bande 3, des Ankyrins und des Proteins 4.2 sind bei der Sphärozytose zu finden. Diese Erythrozyten sind kugelförmig und werden frühzeitig in der Milz eliminiert. Bei der hereditären Ovalozytose zeigen die Erythrozyten zwar eine unveränderte Stabilität, weisen aber eine extrem hohe Steifigkeit auf, was auf eine Mutation der Bande 3 zurückzuführen ist.

Vor allem bei der Sichelzellanämie ist die Deformierbarkeit der Erythrozyten stark vermindert (Moh 93). Die Erythrozyten werden steifer, wenn der pH-Wert über den physiologischen Wert hinausgeht, vor allem aber wenn der Sauerstoffpartialdruck pO_2 absinkt.

Seine optimale Deformierbarkeit erreicht der Erythrozyt bei einer Osmolalität des Suspensionsmediums von 290mosmol/kg, was der physiologischen Osmolalität des Plasmas entspricht. Befinden sich die Erythrozyten in einem hyperosmolaren Medium, so steigt die Viskosität des Zytoplasmas mit dem Grad der Dehydrierung und die Zelle

wird zunehmend steifer (Kou 85). In einem hypoosmolalen Medium wird die Erythrozytendeformierbarkeit durch die zunehmende Zellschwellung reduziert (Gio 70).

4.5 Hämorrheologie

Die Hämorrheologie als Teilgebiet der Biorheologie ist als Lehre von den Fließeigenschaften des Blutes und der einzelnen Blutbestandteile von physiologischem und pathophysiologischem, aber auch von pharmakologischem Interesse (Mül 80).

Ein Maß für die innere Reibung, die beim Verschieben von Flüssigkeitsschichten in einer laminaren Strömung auftritt, ist die Viskosität. Die Schubspannung ist die hierzu erforderliche Kraft, während der Schergrad die erzielte Veränderung beschreibt.

Das Gesetz von Hagen-Poiseulle (Mül 80) beschreibt die Abhängigkeiten einer laminaren Strömung und weist die den Blutfluss bestimmenden Faktoren auf:

$$\dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4 \cdot \Delta P}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

\dot{V}	Stromstärke	8	Integrationsfaktor
r	Radius	l	Länge des Gefäßes
ΔP	Druckdifferenz	η	Viskosität der Flüssigkeit

Das Stromzeitvolumen, das heißt der Blutfluss über einem Gefäß ist proportional zu dem Druckgradienten ΔP und dem Gefäßradius r in der vierten Potenz, sowie umgekehrt proportional zur Länge des Gefäßes l und der Viskosität η (Schm 89b). Der Perfusionsdruck ΔP ist abhängig vom arteriellen Blutdruck, während die Viskosität η von der Plasmaviskosität und dem Hämatokrit beeinflusst wird. Durch die vierte Potenz beim Gefäßradius machen sich dann, wenn Blutgefäße zur Vasodilatation befähigt sind, schon geringste Veränderungen deutlich bei der Stromstärke bemerkbar. Die dominierende Bedeutung des Radius in der Formel macht deutlich, dass Viskositätsveränderungen in der Klinik eher unerheblich sind und erst zum limitierenden Faktor werden, wenn die Dilatationskapazität der Gefäße (z.B. bei pAVK) erschöpft ist (Mül 80).

Außerdem ist zu beachten, dass es bei sehr hohen Fließgeschwindigkeiten in kleinen Gefäßen zur Axialmigration kommt, das heißt es entsteht ein nicht rein parabolisches Geschwindigkeitsprofil mit einem Maximum im Axialstrom (Schm 89b). In diesem befinden sich nun fast nur Erythrozyten, die sich nahezu wie ein kompakter Zylinder im fast zellfreien Plasmamantel bewegen. In kleinen Gefäßen nähern sich mit steigender Fließgeschwindigkeit die Blutviskosität und die Plasmaviskosität an, weil die Erythrozyten zunehmend zentral im Blutstrom schwimmen. Dieser Effekt heißt Fahraeus-Lindquist-Effekt (Schm 78).

Das Ausmaß der Erythrozytenaggregation steigt mit dem Hämatokrit und dem Fibrinogengehalt und ist proportional zu den treibenden Druckkräften. Dies macht sich vor allem in den größeren Gefäßen bemerkbar (Schm 78). Die Mikrozirkulation wird dagegen von der Erythrozytenverformbarkeit und der Plasmaviskosität bestimmt und ist somit von ΔP abhängig.

Kapitel 5: Methoden

5.1 Hämatokritwert

Der Hämatokritwert (Hkt) gibt den prozentualen Anteil der korpuskulären Elemente am Vollblutvolumen an. In dieser Arbeit wurde der Hämatokrit mit der Hämofuge ® von Heraeus durch die übliche Zentrifugationsmethode bestimmt. Dabei wird heparinisiertes Vollblut in standardisierte Kapillaren aufgezogen und über 3 Minuten bei 13000 U/min zentrifugiert. Die Erythrozyten bilden in der Kapillare das Sediment, darüber liegen dann die Leukozyten sowie die Thrombozyten und als oberste Schicht findet man das Blutplasma.

Der Normbereich des Hämatokrits liegt für Männer bei 41- 53% und für Frauen bei 36 - 46 %. Eine Erhöhung des Hämatokritwertes kann zum einen in einer Steigerung der Erythrozytenmasse, z.B. bei einer Polyglobulie oder einer Polyzythämia vera begründet sein. Zum anderen kann aber auch eine Verminderung des Plasmavolumens beispielsweise bei dehydrierten Patienten oder Rauchern die Ursache sein (Gre 89).

5.2 Erythrozytenaggregationsneigung

Mit dem Ma2-Aggregometer (Abb.1) der Firma Myrenne GmbH kann innerhalb weniger Sekunden die Erythrozytenaggregation von Vollblutproben gemessen werden. Die Messung beruht auf dem Kegel-Platten-Viskosimeter-Prinzip, wobei die Messzelle von einer ebenen transparenten Glasplatte und einem Glaskegel mit einem stumpfen Winkel von 176° gebildet wird. Die Glasplatte liegt auf der Spitze des Kegels auf. Zwischen dem Glaskegel, der bei der Messung in Rotation versetzt wird und der Glasplatte befindet sich das zu untersuchende Vollblut. Durch die Rotation des Glaskegels wird für 10 s ein Schergrad von etwa 600/s erzeugt, so dass die Erythrozyten vollständig dispergiert werden. Nach Stoppen der Rotation wird die Blutprobe durch die Messzelle hindurch photometrischen Messungen unterworfen. Unter der Scherung zeigt sich ein hohes Transmissionssignal, das nach dem Stoppen der Rotation auf ein Minimum abfällt, um anschließend wieder logarithmisch anzusteigen. Dieser nahezu exponentielle Anstieg der Transmission repräsentiert die Folgen der Erythrozytenaggregation. In Folge derselben bilden sich zwischen den Aggregaten erythrozytenfreie Räume aus, die das Licht fast ungehindert passieren lassen. Durch die Integration dieses Messsignals über 5 oder 10 Sekunden erhält man den Erythrozyten-Aggregations-Index (Mon 90).



Abbildung 1: Foto Ma 2 – Aggregometer (Foto: Myrenne-GmbH)

Unter physiologischen Strömungsbedingungen ist eine Aggregation in vivo kaum zu erwarten. Ist dagegen die Aggregationsneigung pathologisch erhöht, so kommt es zur Ausbildung von Erythrozytenaggregaten, die die Fließeigenschaften des langsam strömenden Blutes stark beeinträchtigen.

Typischerweise findet man eine erhöhte Erythrozytenaggregationsneigung bei Diabetikern, bei denen durch das Anhaften von Glucosemolekülen an den Glykokalix der Erythrozytenmembran die Aggregatbildung gefördert wird (Bab 04). Auch im Rahmen einer Akuten-Phase-Reaktion kommt es durch die Zunahme hochmolekularer Proteine im Blutplasma zu einer vermehrten Aggregationsneigung der Erythrozyten (Gio 70).

Aufgrund der beschriebenen Messtechnik hängt die Erythrozytenaggregationsneigung von dem Hämatokritwert ab, so dass in dieser Studie der Hämatokritwert vor Messung der Erythrozytenaggregationsneigung auf 30% eingestellt wurde.

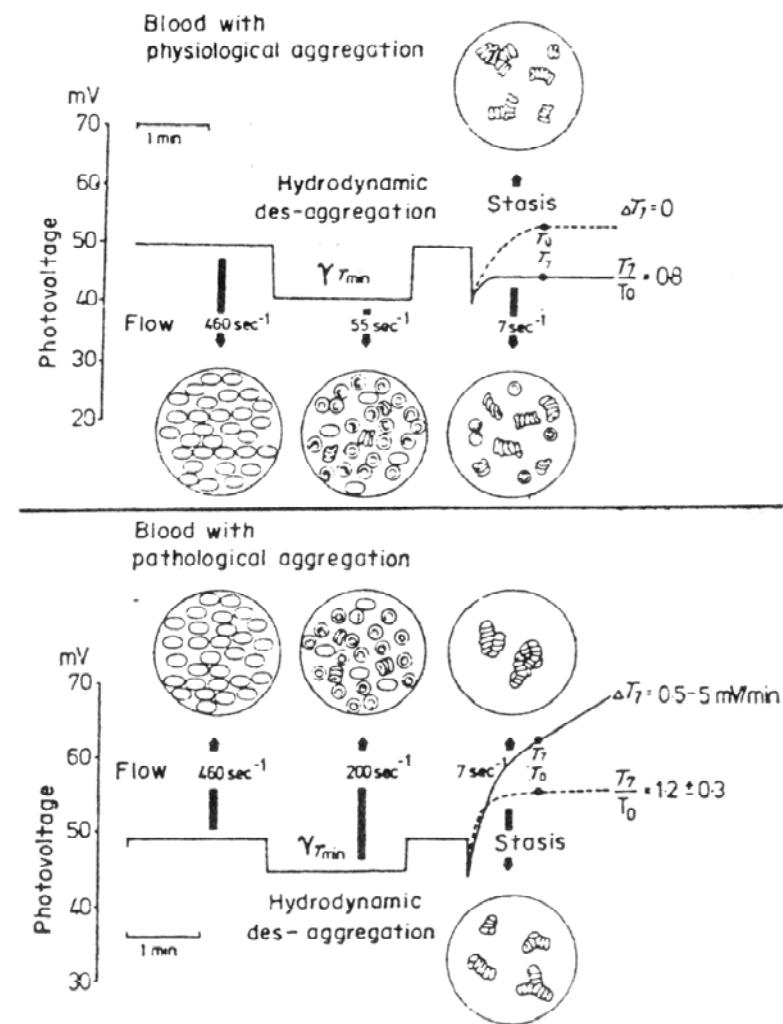


Abbildung 2: Verhalten von Erythrozyten und Lichttransmission während der Aggregationsmessung (Schm 73)

5.3 Plasmaviskosität bei 37°C

Die Plasmaviskosität wurde mit Hilfe des COULTER HARKNESS VISKOSIMETERS (Abb. 3) bei 37° C bestimmt. Dieses Viskosimeter misst die Viskosität über die benötigte Passagezeit einer Newton'schen Flüssigkeit (inklusive Blutplasma) durch eine Kapillare von definierter Länge und definiertem Durchmesser (capillary flow method). Die Flüssigkeit wird immer in der gleichen Menge und mit konstantem Druck durch die Kapillare geleitet. Des weiteren wird eine konstante Temperatureinstellung von 37°C durch ein Wasserbad, in dem sich die Apparatur befindet, gewährleistet (Hart 89, Phi 76).

Die Viskosität als Maß für die innere Reibung einer Flüssigkeit ist bei Newton'schen Flüssigkeiten konstant und sehr temperaturabhängig. Nicht-Newton'sche Flüssigkeiten wie Blut weisen dagegen eine variable Viskosität auf, die von der Zahl der suspendierten Teilchen abhängt (Phi 76). Das zu untersuchende Plasma wurde durch Zentrifugation von heparinisiertem Vollblut gewonnen. Nach zehnminütigem Zentrifugieren bei 3500 U/min kann das Plasma abgehoben werden. Vor jeder Messung muss das Viskosimeter mit 3,6%-iger NaCl-Lösung geeicht werden. Die spezifische Plasmaviskosität berechnet sich dann aus dem Messwert der Probe multipliziert mit dem Eichwert, dem sogenannten Viskositätsparameter.

Der Normwert für die Plasmaviskosität bei 37°C beträgt laut den Herstellerangaben 1,15-1,35 mPa s. Jedes Individuum hat seine eigene charakteristische Plasmaviskosität, die auch bei Nahrungsmittelaufnahme, Schlaf oder körperlichen Anstrengungen nur minimal variiert. Eine Erhöhung der Plasmaviskosität findet man bei organischen Erkrankungen wie Malignomen als sogenanntes Hyperviskositätssyndrom, bei Entzündungen, einem Myokardinfarkt oder rheumatischen Erkrankungen. Die Plasmaviskositätserhöhung korreliert über die Fibrinogenkonzentration mit der Schwere der Krankheit (Hark 71). Im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion kommt es zunächst zu einem Anstieg des Fibrinogens. Anschließend steigt auch der Anteil der Alpha-2- und Gamma-Globuline an, während das Albumin kompensatorisch fällt (Gio 70). Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich die kleinen Veränderungen der einzelnen Proteinfraktionen addieren und sich bereits eine pathologische Plasmaviskosität zeigt, obwohl die einzelnen Fraktionen noch im Normalbereich liegen (Hark 67).

Die Plasmaviskosität ist somit insgesamt ein wichtiger Parameter, der die rheologischen Eigenschaften des Blutes vor allem in den Mikrogefäßen wesentlich mitbestimmt (Gud 93), die bekanntlich weit über 99 % aller Blutgefäße der systemischen Strombahn repräsentieren.

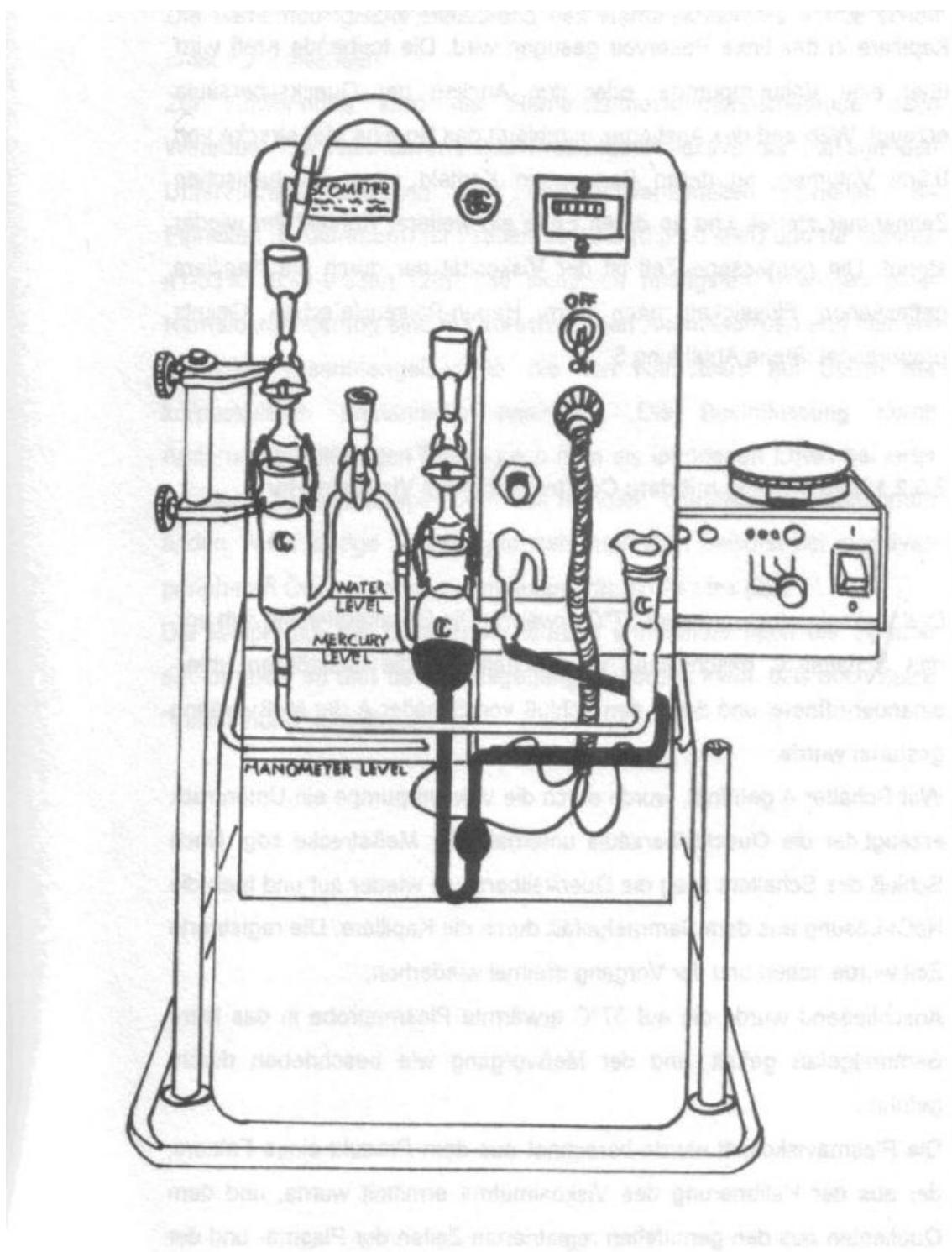


Abbildung 3: Coulter Harkness Viskosimeter (Cou 85)

5.4 Erythrozytenverformbarkeit

Die Erythrozytenextension durch einwirkende Scherkräfte, das heißt die Deformation von der runden Scheibe in Ellipsoide, wurde mit dem Gerät RHEODYN SSD der Firma Myrenne GmbH gemessen. Das Verfahren wird „Ektazytometrie“ genannt, wobei die Erythrozyten in einer hochviskosen Trägerflüssigkeit einer definierten Scherung

unterzogen werden, indem eine Platte um eine feststehende Bodenplatte rotiert. Hierdurch werden die Erythrozyten dynamisch extendiert und gleichzeitig in der Strömung orientiert (Schm 89).

Die in Ruhe diskoidalen Erythrozyten sind durch ihren Oberflächenexzess, das heißt einem Oberflächenüberschuss im Vergleich zum Volumen, sowie ihrem fluiden Zellinhalt unvergleichlich flexibel. Dies ist eine Hauptvoraussetzung für den kapillären Blutfluss im Organismus. Bei der strömungsinduzierten Extension der Erythrozyten rotiert die Membran um das flüssige Zytosol, so dass die Zellmembran ständig dynamisch deformiert wird. Bei gegebenem Verhältnis von Zelloberfläche zu Zellvolumen wird das Ausmaß der Extension dabei von der Kombination aus Biege- und Schersteifigkeit der Membran limitiert, die auch dafür sorgt, dass die Zellen nach Beendigung der scherenden Kräfte schnell wieder in ihre Ruhelage zurückkehren (Schm 89). Erst nach starker Extension nimmt die Zelle die Form eines spitz ausgezogenen Ellipsoids an, bei der das Zellvolumen genau in die Oberfläche passt. Die Zelle ist nun maximal extendiert und würde bei einer weiteren Steigerung der Schubspannung rupturieren. Das Gerät wurde daher vom Hersteller so eingestellt, dass die Elongation bei den Erythrozyten etwa 50-55% erreicht, um den kritischen Rupturbereich sicher zu meiden.

Zur eigentlichen Messung werden 6 Mikroliter Vollblut mit 2 ml einer hochviskosen Dextranlösung (9 mPas) gemischt und in die Messkammer zwischen einer rotierenden und einer stationären Platte gegeben.

In acht Stufen werden die Erythrozyten dann einer definierten Scherkraft von 0,11 bis 22,50 Pa ausgesetzt. Durch die Drehbewegung wird die Scherkraft über die viskometrische Strömung auf die Membranoberfläche der Erythrozyten übertragen, so dass diese dynamisch gezerrt werden und von der diskoiden in die ellipsoide Form übergehen. Durch kohärentes Laserlicht kann dieser Prozess auf Fotodioden sichtbar gemacht werden: Die zunächst rund projizierte Streufläche wird zunehmend zu einer „Streukeule“, deren Achsen die Querkontraktion sowie die Extension der Erythrozyten darstellt. Aus den Achsen lässt sich die Extension sowie die prozentuale Elongation, das heißt die Verzerrung des projizierten Lichtkreises, formal berechnen:

$$E = \frac{L - B}{L + B}$$

Dabei ist L= projizierte Länge der Streukeule und B= Breite der Streukeule. Durch Multiplikation mit 100 erhält man anschließend die prozentuale Elongation.

Mit steigender Umdrehungsgeschwindigkeit der rotierenden Platte steigt der jeweils angegebene Elongationswert in Form einer Sättigungskurve zunächst steil an und erreicht im Bereich der kritischen Extension einen Sättigungsbereich. Durch Eichung des Gerätes auf menschliche Erythrozyten kann über eine EDV-Einheit die prozentuale Elongation in Abhängigkeit von der Scherung dargestellt werden.

5.5 Vollblutdichte

Die Dichte des Vollblutes als globale Vergleichsgröße wurde mit der Kupfersulfatmethode nach Phillips und Slyke ermittelt (Phi 50). Diese Methode wurde jahrelang als Grobtest bei der Auswahl von Blutspendern eingesetzt und soll in der vorliegenden Arbeit als einfacher Orientierungstest für Exsikkose überprüft werden.

Tropft man eine Eiweißlösung wie Blut in eine Kupfersulfatlösung, so wird der Tropfen von einer Hülle aus Kupferproteinat umgeben, die eine Vermischung verhindert. In den ersten 20 bis 25 Sekunden werden alle Eiweißmoleküle in der Grenzfläche als Proteinat gefällt und der Tropfen sinkt ab, sodass man anhand seines Verhaltens Rückschlüsse auf die Dichte der Flüssigkeit ziehen kann. Ist die Dichte des Tropfens höher als die der Flüssigkeit, so sinkt er zum Boden des Gefäßes ab. Ist seine Dichte dagegen geringer als die der Testlösung, so steigt er an die Oberfläche. Stimmen die Dichte des Tropfens und die Dichte der Testlösung überein, so schwebt der Tropfen für längere Zeit auf der Höhe, die er durch das Einfallen erreicht hat (Phi 50), ehe er durch sekundäre Veränderungen ganz absinkt. Zahlreiche Versuche haben gezeigt, dass der Tropfen weder eine definierte Größe haben muss, noch eine spezielle Pipette benötigt wird. Des Weiteren muss kein Temperaturfaktor einbezogen werden, da Temperaturänderungen zwischen 10°C und 40°C keinen signifikanten Einfluss auf die Dichtemessung zeigen (Phi 50). Im Vergleich zur objektivierenden Pyknometrie fand sich eine Standardabweichung von $\pm 0,0004$ Dichteeinheiten. Die Normwerte für die Blutdichte werden mit 1,056 für Frauen und 1,059 für Männer angegeben (Phi 50).

In unserer Versuchsanordnung wurde eine Testreihe von 20 Kupfersulfatlösungen mit Dichten von 1,036 bis 1,074 hergestellt (Abb.4). Die Dichte der verschiedenen Testlösungen wurde dabei mit handelsüblichen Pyknometergläsern und Präzisionswaagen ermittelt.

Anhand dieser einfachen und schnellen Methode konnte innerhalb von wenigen Minuten die Dichte des Blutes ermittelt werden.



Abbildung 4: Versuchsaufbau der Vollblutdichtemessung

5.6. Versuchsplanung und Durchführung

Zwischen April und Oktober 2004 wurden 60 geriatrische Patienten, die mit dem Verdacht einer klinisch relevanten Exsikkose im Medizinischen Zentrum des Kreises Aachen - Betriebsteil Marienhöhe - aufgenommen wurden, in die Studie einbezogen. Eine bereits vor der Aufnahme erfolgte Infusionstherapie war ein Ausschlusskriterium ebenso wie bekannte Neoplasien oder hämolytische Erkrankungen.

Bei den Patienten handelte es sich um 49 Frauen und 21 Männer, was in etwa der derzeitigen Geschlechtsverteilung dieser Altersgruppe entspricht.

Alle Patienten waren mindestens 65 Jahre alt (Durchschnitt 88 Jahre) und zeigten mindestens drei der folgenden Symptome, wobei diese innerhalb der letzten 7 Tage aufgetreten sein mussten :

- Verringelter Hautturgor
- Fieber
- Verwirrung

- Trockene Schleimhäute
- Eingesunkene Augen
- Benommenheit
- Schwindel
- Muskelschwäche
- Gewichtsverlust > 1 kg in wenigen Tagen
- Verminderte Urinausscheidung
- Tachykardie
- Orthostatische Hypotension

Die venöse Blutprobe (Antikoagulation mit EDTA, d.h. ohne Verdünnung) wurde vor Beginn einer Infusionstherapie entnommen, gekühlt gelagert und innerhalb von 12 Stunden ausgewertet.

Dabei wurden folgende rheologischen Parameter ermittelt: Hämatokrit, Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation (Messung über 10 sec.), Erythrozytenverformbarkeit (Ektazytometrie) und Vollblutdichte.

Kapitel 6: Ergebnisse und statistische Auswertung

Die deskriptive Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel 2000. Zur analytischen Auswertung wurde die Statistiksoftware Stata 10.1 verwendet.

Generell wurde ein Signifikanzniveau von 5 % bzw. $\alpha=0,05$ angesetzt, d.h. ein Testergebnis war dann signifikant, wenn $p \leq 0,05$ war.

6.1. Ergebnisse und Auswertung der laborchemischen Patientendaten

Untersucht wurden 60 Patienten, die in der Aufnahmesituation klinische Zeichen der Exsikkose zeigten und somit hämorheologische Abweichungen aufweisen konnten.

Der Hämoglobin-Wert (Hb-Wert) der Patienten beträgt im Mittel 12,3 g/dl, wobei der minimale Hb-Wert (im Rahmen einer renalen Anämie) 8,3 g/dl und der maximale Hb-Wert 15,5 g/dl beträgt. 22 der Patienten (36,7%) liegen unterhalb des Normalbereichs, während die übrigen 38 Patienten einen Hb-Wert im Normalbereich aufweisen. Eine Abweichung oberhalb des Normalbereichs findet sich nicht.

59 Patienten weisen (mit einem Mittelwert von 33,6 g/dl) ein MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration) im Normalbereich auf; lediglich bei einem Patienten zeigt sich ein erniedrigtes MCHC.

Der Kreatininwert der Patienten beträgt im Mittel 1,3 mg/dl und liegt damit im oberen Normalbereich. Der minimal gemessene Kreatininwert beträgt 0,5 mg/dl während der maximale Kreatininwert 5,8 mg/dl beträgt. 78,3 % der Patienten (47 Patienten) weisen somit einen Kreatininwert im Normalbereich auf, 2 Patienten liegen unterhalb des Normalbereiches und bei 11 Patienten (18,3%) findet sich eine Erhöhung des Kreatininwertes oberhalb des Normalbereiches.

Der Harnstoffgehalt der Patienten beträgt im Mittel 56,7 mg/dl und liegt damit oberhalb des Normalbereiches, wobei der minimal gemessene Wert 12 mg/dl und der maximal dokumentierte Harnstoffgehalt (bei einem dialysepflichtigen Patienten) 306 mg/dl beträgt. Insgesamt liegt der Harnstoffgehalt im Blut damit bei 36 der Patienten (60%) im Normalbereich, während bei 24 Patienten (40%) eine Erhöhung des Harnstoffgehaltes im Blut vorliegt.

Der Natriumgehalt im Blut der Patienten liegt im Mittel bei 137,4 mmol/l und damit im unteren Normalbereich. Der minimal dokumentierte Natriumgehalt beträgt 123 mmol/l,

der maximale Natriumspiegel 150 mmol/l. Insgesamt findet sich bei 16 Patienten (26,7%) eine Hyponatriämie während die übrigen 44 Patienten (73,3%) einen normwertigen Natriumspiegel zeigen.

Der Kaliumgehalt im Blut beträgt im Mittel 4,3 mmol/l. Der minimale Kaliumspiegel ist 3,2 mmol/l, der maximale 6,3 mmol/l. 39 Patienten (65 %) weisen einen Kaliumspiegel im Normalbereich auf, bei 10 Patienten (16,7 %) findet sich eine Hypokaliämie, bei 11 Patienten (18,3%) eine Hyperkaliämie.

Bei 58 der Patienten wurde der Calciumgehalt im Blut untersucht. Der mittlere Calciumspiegel beträgt 2,2 mmol/l und liegt damit im unteren Normalbereich.

Der minimale Calciumspiegel beträgt 0,2 mmol/l, der maximale 2,9 mmol/l. Insgesamt findet sich bei 42 Patienten (72,4 %) eine Normocalciämie. Bei 15 Patienten (25,9 %) liegt eine Hypocalciämie vor, bei einem Patienten eine Hypercalciämie.

Bei 43 Patienten wurde in der Aufnahmesituation das CRP (Normalbereich bis 7 mg/l) bestimmt. Der mittlere CRP-Wert liegt bei 60,1 mg/l und ist damit deutlich erhöht. Der minimal gemessene CRP-Wert beträgt 1,7 mg/l, der maximal gemessene CRP-Wert beträgt 218,1 mg/l. Insgesamt findet sich bei 38 Patienten (70,4%) ein erhöhtes CRP.

Bei nur 6 Patienten wurde der Eisengehalt im Blut bestimmt, wobei der Mittelwert 22,7 µg/dl beträgt. Bei diesen Patienten liegt ein Eisenwert unterhalb des Normalbereiches vor.

Das Gesamteiweiß im Blut wurde bei 31 Patienten untersucht und liegt mit einem Mittelwert von 64,1 g/l im unteren Normalbereich. Der minimal gemessen Wert beträgt 50,9 g/l, der maximale Eiweißgehalt 77,4 g/l. 15 der Patienten (48,4 %) weisen somit ein Gesamteiweiß im Normalbereich auf, während bei 16 Patienten (51,6 %) eine Erniedrigung des Gesamteiweißes vorliegt.

Bei 27 Patienten wurde die LDH (Lactatdehydrogenase) untersucht. Der Mittelwert beträgt 233,3 U/l und liegt damit oberhalb des Normalbereiches. Der minimale LDH-Wert beträgt 110 U/l, der maximale 381 U/L. Insgesamt findet man bei 16 Patienten (59,3 %) eine LDH im Normalbereich, während bei 10 Patienten (37%) eine Erhöhung der LDH im Blut vorliegt.

Der Blutzuckerspiegel wurde bei 58 Patienten bestimmt. Hierbei liegt der Mittelwert bei 133,4 mg/dl und somit oberhalb des Normalbereiches, wobei nicht zwischen Nüchternblutzuckerwerten und postprandialen Blutzuckerwerten differenziert wurde. Der minimale Blutzuckerwert beträgt 82 mg/dl, der maximale 403 mg/dl. Bei 39,7% (23 Patienten) findet man somit eine Normoglykämie, während bei 60,3 % (35 Patienten) eine Hyperglykämie vorliegt.

Das LDL- Cholesterin wurde bei 5 Patienten untersucht, wobei bei 3 Patienten ein Wert im Normalbereich vorliegt, während bei 2 Patienten eine Hypercholesterinämie dokumentiert wurde.

Der Triglyceridgehalt im Blut wurde bei 6 Patienten bestimmt, wobei diese im Normbereich lagen.

Zusammenfassung:

Betrachtet man die p-Werte des Binomialtest für die oben beschriebenen Laborwerte des untersuchten Patientenkollektivs, so findet man bei der Untersuchung des Hb-Wertes, der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium sowie des Gesamteiweiß signifikant zu viele Patienten unterhalb des Normalbereiches ($p<0,05$).

Signifikant zu viele Patienten oberhalb des Normalbereiches ($p<0,05$) findet man bei der Untersuchung der folgender Laborparameter: Kreatinin, Harnstoff, Kalium, CRP, LDH und Blutzucker.

In Tabelle 1 werden die p-Werte des Binomialtests angegeben. Hierbei bezieht sich die Spalte „Anteil unterhalb“ auf die Nullhypothese, dass maximal 2,5 % der Patienten einen Laborwert aufweisen, der unterhalb des Normalbereichs liegt. Die Spalte „Anteil oberhalb“ bezieht sich auf die Hypothese, dass maximal 2,5 % der Patienten einen Laborwert aufweisen, der oberhalb des Normalbereichs liegt.

Tab. 1 : Ergebnis des statistischen Tests der Laborwerte (p-Wert des Binomialtests)

	Anteil unterhalb	Anteil oberhalb
Hb (g/dl)	0.000	1.000
MCHC (g/dl)	0.781	1.000
Kreatinin (mg/dl)	-	0.000
Harnstoff (mg/dl)	-	0.000
Natrium (mmol/l)	0.000	1.000
Kalium (mmol/l)	0.000	0.000
Calcium(mmol/l)	0.000	0.770
CRP (mg/l)	-	0.000
Eisen (yg/dl) (n=6)	0.000	1.000
Gesamteiweiß (g/l)	0.000	1.000
LDH (U/l)	-	0.000
Glucose (mg/dl)	1.000	0.000
LDL-Cholesterin (mg/dl) (n=5)	-	0.006
Triglyceride (mg/dl) (n=6)	-	1.000

6.2 Ergebnisse und Auswertung der erhobenen rheologischen Parameter

6.2.1 Hämatokritwert

Der mittlere Hämatokritwert beträgt bei den untersuchten Frauen (n=41) 41,9 %, wobei der niedrigste gemessene Wert bei 25% und der höchste Hämatokritwert bei 53% liegt. Zehn der Proben (24,3%) weisen einen Hämatokritwert unterhalb des Normalbereichs auf, während bei zwei der Proben ein erhöhter Hämatokrit zu finden ist.

Bei den Männern (n=19) findet sich ein mittlerer Hämatokritwert von 39,8% mit einem niedrigsten Wert von 28% und einem Höchstwert von 54%. Neun der Proben (47,3%) liegen unterhalb des Normalbereiches, während eine der Proben (5,26%) einen erhöhten Hämatokrit aufweist.

Zusammenfassung:

Betrachtet man den p-Wert des Binomialtests, so findet man im untersuchten Patientenkollektiv sowohl signifikant mehr Patienten mit einem erniedrigten Hämatokritwert als auch mit einem erhöhten Hämatokritwert.

Der Mittelwert liegt mit $0,4 \pm 0,6$ in dem in der Literatur angegebenen Normalbereich (Gre 89).

6.2.2 Erythrozytenaggregationsneigung nach Einstellung des Hämatokritwertes auf 30%

Da es bisher keine wirklich objektive Methode gibt, die Aggregationsneigung in physikalischen S.I.-Einheiten zu messen, bzw. sie auf einfache biochemische Messwerte zu beziehen, müssen quantifizierende Methoden unter jeweils möglichst invarianten Fließbedingungen eingesetzt werden. Im Physiologischen Institut der RWTH-Aachen wurde eine solche, durch eine kleine EDV-Anlage gesteuerte „Messroutine“ entwickelt und im Gerät MA1 der Firma Myrenne industriell verfügbar gemacht:

Es erfasst die Aggregationsneigung photometrisch in einem standardisierten rheologischen Experiment, in dem nach Scherung die Änderung der Lichttransmission in einer Blutprobe erfasst wird. Sowohl die untersuchte Größe (Zusammenballung von Blutzellen) als auch ihre photometrisch erfassbare Konsequenz (zeitabhängige Änderung der optischen Dichte in einer dünnen Blutschicht) hängen jedoch stark vom

Hämatokritwert der gemessenen Probe ab, was in der Zusatzmessung 2 (siehe Anhang) erläutert wird.

Aus diesem Grunde wurden in dieser Arbeit die Blutproben der Probanden vor Untersuchung der Erythrozytenaggregationsfähigkeit durch Abhebung bzw. Zugabe von Plasma auf einen Hämatokritwert von 30 % eingestellt.

Bei der Untersuchung der Erythrozytenaggregationsneigung wurde der Stase-10-Sekunden-Wert unserer Patienten verglichen. Der Referenzwert wurde aus der Kontrollgruppe (siehe Anhang Zusatzmessung 1) ermittelt und beträgt für beide Geschlechter $21,7 \pm 3,4$.

Bei den Frauen liegt der minimal gemessene Wert bei 12,9 und der maximal gemessene Wert bei 34,86. Der Mittelwert der Erythrozytenaggregationsneigung der weiblichen Patienten in der Stichprobe beträgt 22,4. 28 Patientenproben (68,29%) weisen einen Aggregationsindex im oben genannten Referenzbereich auf, während neun der Proben (21,95%) eine erhöhte Aggregationsneigung zeigen. Eine verminderte Erythrozytenaggregationsneigung findet sich bei vier der untersuchten Proben (9,76%). Bei den männlichen Probanden beträgt der minimal gemessene Aggregationsindex 13,76 und der maximal gemessene Wert 34,8. Der Durchschnittswert der Aggregationsindizes ist 22,5. 15 Patientenproben (78,94%) weisen eine normale Erythrozytenaggregationsneigung auf, während eine der Proben (5,26%) einen erhöhten Aggregationsindex zeigt. Weitere drei der untersuchten Patienten (15,78%) weisen einen erniedrigten Aggregationsindex auf.

Zusammenfassung:

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern liegt der Mittelwert der gemessenen Erythrozytenaggregationsneigung im Normalbereich. Es findet sich jedoch eine deutliche Streuung der Werte mit signifikant zu vielen Patienten mit einer erniedrigten bzw. einer erhöhten Erythrozytenaggregationsneigung im Vergleich zur Normalverteilung.

6.2.3 Plasmaviskosität

Der Referenzbereich für die Plasmaviskosität bei 37°C liegt nach Jung et al (Jun 86) zwischen 1,14 und 1,34 mPas.

Bei den weiblichen Probanden beträgt die mittlere Plasmaviskosität 1,33 mPas. Der minimal gemessene Wert ist 0,98 mPas, der maximal gemessene 1,62 mPas. 26

Patienten (61,9%) weisen eine Plasmaviskosität im oben genannten Referenzbereich auf. Sieben untersuchte Proben (16,6%) zeigen erniedrigte Werte, während die übrigen neun untersuchten Proben (21,43%) eine erhöhte Plasmaviskosität aufweisen. Betrachtet man den Bereich des Mittelwertes plus der einfachen Standardabweichung (Plasmaviskosität $\geq 1,30$ mPas), so weisen fünfzehn der gemessenen Proben (35,7 %) eine erhöhte Plasmaviskosität auf.

Die männlichen Patienten zeigen eine mittlere Plasmaviskosität von 1,35 mPas. Der minimal gemessene Wert beträgt 0,94 mPas, der Maximalwert 1,77 mPas. Neun der untersuchte Proben (47,36%) zeigen eine Plasmaviskosität im Normalbereich, während vier (21,05%) eine erniedrigte Plasmaviskosität zeigen. Sechs männliche Patienten (31,58%) haben eine erhöhte Plasmaviskosität. Im Bereich oberhalb der einfachen Standardabweichung findet man sechs Patientenproben (31,58%).

Zusammenfassung:

Der Mittelwert der Plasmaviskosität liegt mit $1,27 \pm 0,17$ mPas bei beiden Geschlechtern im Normalbereich. Es finden sich jedoch signifikant zu viele Patienten mit einer erniedrigten bzw. erhöhten Plasmaviskosität, d.h. es liegt einer größere Streuung der Werte im Vergleich zur Normalverteilung vor.

6.2.4 Erythrozytenverformbarkeit

Durch die Kontrollgruppe (siehe Anhang: Zusatzmessung 1) konnte bei Verwendung von 9 mPas Dextran ein Normalbereich von $49,0 \pm 2,91\%$ für die Erythrozytenelongation bei 22,5 Pa ermittelt werden.

Achtzehn der weiblichen Patienten (42,86%) weisen eine Erythrozytenverformbarkeit im Referenzbereich auf. 23 Patientinnen (54,76%) haben eine erniedrigte Erythrozytenverformbarkeit, während sich nur in einer Blutprobe einer Erhöhung der Erythrozytenverformbarkeit darstellen lies.

Bei den männlichen Patienten weisen 12 (63,16%) eine normale Erythrozytenverformbarkeit auf, während bei 6 Patienten (31,58%) ein verminderte Verformbarkeit und lediglich bei einem Patienten eine Erhöhung der Erythrozytenverformbarkeit vorliegt.

Eine weitere Möglichkeit, die Verformbarkeit verschiedener Erythrozytenproben zu vergleichen, ist einen standardisierten Elongationswert aus der Extensionsschubspannungskurve zu berechnen und die dazu notwendige Schubspannung als Parameter zu verwenden.

Betrachtet man die von Schmid-Schönbein vorgeschlagene kritische Elongation (KE) von 12,5% und vergleicht die dafür benötigte Schubkraft mit dem bei gesunden Probanden ermittelten Normalbereich ($0,83 \pm 0,27$ Pa), so findet man ein ähnliches Ergebnis: 18 der untersuchten Patienten (30,0%, 13 Frauen und 5 Männer) weisen einen normalen KE-Wert auf, während die übrigen 42 Proben (70,0%) einen erhöhten KE-Wert aufweisen.

Zusammenfassung:

Auch bei der Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit liegt der Mittelwert mit $22,5 \pm 5,4$ im Normalbereich. Es finden sich jedoch signifikant zu viele Patienten mit einer verminderten Erythrozytenverformbarkeit (Tab. 2), das heißt die Erythrozyten der hier untersuchten Patienten sind steifer.

6.2.5 Vollblutdichte

Der Referenzbereich für die Vollblutdichte liegt bei Frauen zwischen 0,98 – 1,13 und bei Männern zwischen 0,98 – 1,14 (Phi 50).

In unserem Patientenkollektiv zeigen die Frauen eine mittlere Vollblutdichte von 1,053.

Der Minimalwert beträgt 1,043 und der Maximalwert 1,061.

Bei den Männern liegt eine mittlere Vollblutdichte von 1,053 vor. Der minimal gemessene Wert beträgt 1,044 und der maximal gemessene 1,063.

Alle Patienten weisen eine Vollblutdichte im Normalbereich auf, wobei ein leichter Trend zu Gunsten der niedrigeren Vollblutdichten zu finden ist (60 % kleiner und 40% größer als der mittlere Normalwert).

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Hämatokritwert und der Vollblutdichte (Tab.5). Mit steigendem Hämatokritwert nimmt auch die Dichte des Vollblutes linear zu. Um das Ergebnis der Patientenmessung zu bestätigen, erstellten wir eine Vergleichsgerade mit Vollblut eines jungen gesunden Probanden (Abb.5).

Nach Einstellung verschiedener Hämatokritwerte wurde die Vollblutdichte bestimmt und als Linie aufgetragen. Die erhaltene Kontrollgerade deckt sich mit der Korrelationsgeraden der Patientenmessung. Zu den übrigen gemessenen rheologischen Parametern findet sich keine Korrelation (Tab 5).

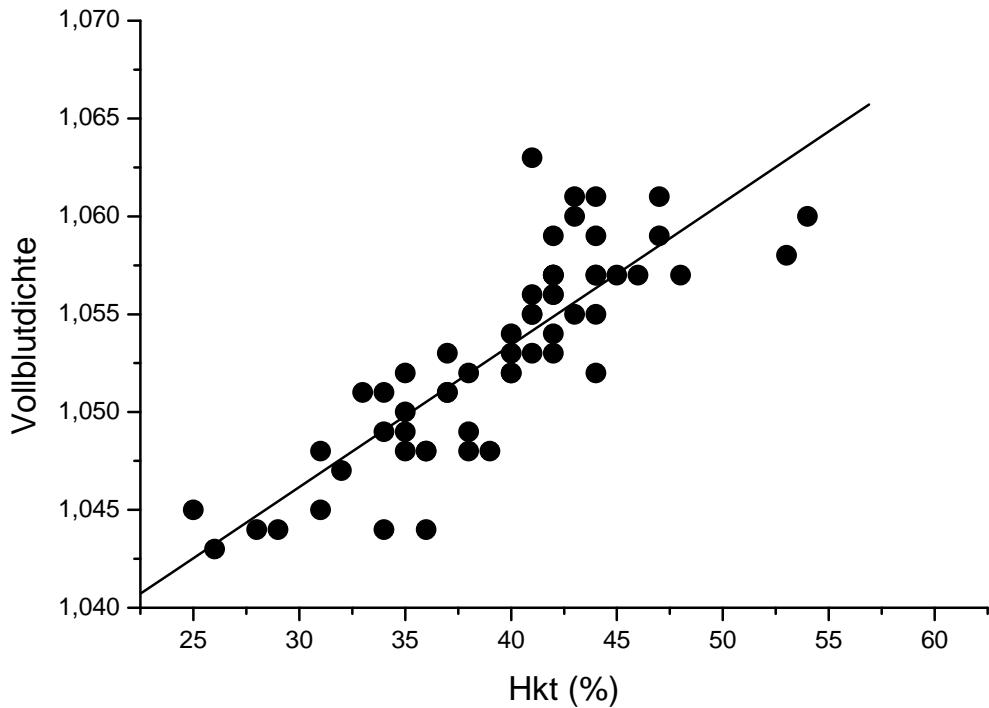


Abb. 5: Abhängigkeit von Hämatokrit zu Vollblutdichte

6.3 Untersuchung von Untergruppen des Patientenkollektivs

Aufgrund der signifikanten Abweichungen einiger Laborparameter des Patientenkollektivs im Vergleich zu den Normalwerten wurden ausgewählte Untergruppen des Patientenkollektivs gesondert betrachtet.

Dazu gehört das Patientenkollektiv mit einem erhöhten Hämatokritwert (Frauen > 40%, Männer > 45%), die Gruppe der Diabetiker sowie die Patienten mit einer Hyponatriämie (< 135 mmol/l).

6.3.1 Patientenkollektiv mit erhöhtem Hämatokritwert

In dieser Subgruppe des Patientenkollektivs (n=22) wurden Frauen mit einem Hämatokritwert von >40% und Männer mit einem Hämatokritwert von >45% untersucht.

11 Patienten (68,8%) weisen eine normale Erythrozytenaggregationsneigung auf. Bei 3 Patienten (18,8%) findet man eine verminderte Erythrozytenaggregationsneigung, während bei 2 Patienten (12,5%) ein erhöhter Aggregationsindex vorliegt.

15 Patienten (68,2%) zeigen eine Plasmaviskosität im Normalbereich, während bei 3 Patienten (13,6%) eine verminderte Plasmaviskosität vorliegt. 4 Patienten (18,2%) zeigen eine erhöhte Plasmaviskosität.

Betrachtet man die Erythrozytenverformbarkeit, so findet man bei 20 Patienten (90,9%) eine normale Verformbarkeit, während bei 2 Patienten (9,1%) eine erhöhte Erythrozytensteifigkeit vorliegt.

Zusammenfassung:

Die Mittelwerte der untersuchten Parameter weichen wie die des Gesamtkollektivs nicht von den Normalwerten ab (Tab. 3).

Betrachtet man die p-Werte des Binomialtests, so findet man mathematisch signifikant zu viele Patienten mit einer erhöhten (n= 4) bzw. erniedrigten (n=3) Plasmaviskosität. Außerdem weist das Kollektiv der Patienten mit einem erhöhten Hämatokritwert mathematisch signifikant zu viele Patienten mit einer erhöhten Erythrozytenaggregationsneigung (n=5) auf.

Allerdings sollte man diese Aussagen aufgrund der geringen Fallzahl kritisch bewerten.

6.3.2 Patientenkollektiv der Diabetiker

Zu der Gruppe der Diabetiker gehören 14 Patienten des Gesamtkollektivs. Alle Patienten dieser Gruppe weisen einen Hämatokritwert im Normalbereich auf. 9 Patienten (64,3 %) zeigen eine Erythrozytenaggregationsneigung im Normalbereich. Bei 5 Patienten (35,7%) findet man eine erhöhte, bei keinem Diabetiker liegt eine erniedrigte Erythrozytenaggregationsneigung vor.

6 Patienten (42,9%) weisen eine Plasmaviskosität im Normalbereich auf. Bei 3 Patienten (21,4%) findet man eine erniedrigte Plasmaviskosität, bei 5 Patienten (35,7%) eine erhöhte Plasmaviskosität.

9 Patienten (64,3 %) dieser Gruppe zeigen eine normale Erythrozytenverformbarkeit, während bei 5 Patienten (35,7%) eine verminderte Erythrozytenverformbarkeit vorliegt.

Alle Patienten dieser Gruppe weisen eine Vollblutdichte im Normalbereich auf.

Zusammenfassung:

Die Mittelwerte der untersuchten Parameter liegen auch in dieser Gruppe im Normalbereich (siehe Tab. 3).

Betrachtet man die p-Werte des Binomialtests, so findet man mathematisch signifikant zu viele Patienten mit einer erhöhten bzw. einer verminderten Plasmaviskosität. Des Weiteren findet sich eine mathematisch signifikante Erhöhung der

Erythrozytenaggregationsneigung und eine mathematisch signifikante Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit

Bei der Untersuchung des Hämatokritwertes und der Vollblutdichte lässt sich keine signifikante Abweichung von den Normalwerten finden.

Auch in dieser Patientengruppe sind die mathematisch vorliegenden Signifikanzen aufgrund der kleinen Fallzahl kritisch zu betrachten.

6.3.3 Patientenkollektiv mit Hyponatriämie

Elektrolytverschiebungen führen im Blutplasma zu Veränderungen der Erythrozytenoberfläche, so dass bei einer Hyponatriämie hämorheologische Veränderungen erwartet werden können.

In dieser Gruppe werden 16 Patienten näher betrachtet, bei denen eine Hyponatriämie $< 135 \text{ mmol/l}$ vorliegt.

Bei allen Patienten mit einer Hyponatriämie findet sich ein normaler Hämatokritwert.

11 Patienten (68,8 %) zeigen eine Erythrozytenaggregationsneigung im Normalbereich.

Bei 2 Patienten (12,5%) findet man einer erhöhte, bei 3 Patienten (18,8%) eine erniedrigte Erythrozytenaggregationsneigung.

Bei 10 Patienten (62,5%) liegt eine normale Plasmaviskosität vor. 4 Patienten (18,2%) zeigen eine erhöhte Plasmaviskosität, während bei 3 Patienten (13,6%) eine erniedrigte Plasmaviskosität vorliegt.

14 Patienten (87,5%) zeigen eine Erythrozytenverformbarkeit im Normalbereich, während bei 2 Patienten (12,5%) eine verminderte Erythrozytenverformbarkeit vorliegt.

Zusammenfassung:

Es findet sich keine Abweichung der Mittelwerte der untersuchten Parameter von den Normalwerten (Tab. 3).

Betrachtet man die p-Werte des Binomialtests, so findet man auch in dieser Gruppe eine mathematisch signifikante Erhöhung der Plasmaviskosität.

Zudem liegt eine mathematisch signifikante Verminderung der Erythrozytenaggregationsneigung und der Erythrozytenverformbarkeit vor, wobei auch dieses Ergebnis aufgrund der kleinen Fallzahl kritisch betrachtet werden sollte.

Die übrigen getesteten Parameter zeigen keine signifikanten Abweichungen von den Normalwerten.

Tab. 2: Ergebnis des statistischen Tests der Messwerte (p-Wert des Binomialtests)

	Anteil unterhalb	Anteil oberhalb
Plasmaviskosität mPas		
Gesamtkollektiv	0.000	0.000
Diabetiker	0.005	0.000
Hyponatriämie	0.059	0.001
HKT	0.017	0.002
Hämatokrit (Anteil)		
Gesamtkollektiv	0.000	0.018
Diabetiker	1.000	1.000
Hyponatriämie	1.000	1.000
HKT	1.000	1.000
Dichte g/ m3		
Gesamtkollektiv	0.453	1.000
Diabetiker	1.000	1.000
Hyponatriämie	1.000	1.000
HKT	1.000	1.000
Rheodyn %		
Gesamtkollektiv	0.000	1.000
Diabetiker	0.000	1.000
Hyponatriämie	0.059	1.000
HKT	0.104	1.000
Stase 10 sec		
Gesamtkollektiv	0.017	0.000
Diabetiker	1.000	0.000
Hyponatriämie	0.007	0.059
HKT	0.104	0.002

Tab. 3 :Deskription der Messwerte im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen

Plasmaviskosität 1.15 – 1.35 m Pas

	Anzahl	Mw	SD	Median	P5	P95	Min	Max
Gesamtkollektiv	60	1.27	0.17	1.25	1.03	1.62	0.94	1.77
Diabetiker	14	1.31	0.21	1.31	0.94	1.77	0.94	1.77
Hyponatriämie	16	1.31	0.18	1.25	1.07	1.69	1.07	1.69
HKT	22	1.27	0.15	1.26	1.03	1.62	0.98	1.62

Hämatokrit, Anteil, Frauen 0.36-0.46, Männer: 0.41-0.53

	Anzahl	Mw	SD	Median	P5	P95	Min	Max
Gesamtkollektiv	60	0.40	0.06	0.41	0.29	0.47	0.25	0.53
Diabetiker	14	0.37	0.06	0.35	0.28	0.45	0.28	0.45
Hyponatriämie	16	0.40	0.05	0.41	0.32	0.53	0.32	0.53
HKT	22	0.43	0.01	0.43	0.42	0.45	0.41	0.45

Dichte g/ m3, Frauen 0.98 – 1.13, Männer: 0.98 – 1.14

	Anzahl	Mw	SD	Median	P5	P95	Min	Max
Gesamtkollektiv	60	1.02	0.16	1.05	1.04	1.06	0.16	1.06
Diabetiker	14	1.05	0.01	1.05	1.04	1.06	1.04	1.06
Hyponatriämie	16	1.05	0.00	1.05	1.04	1.06	1.04	1.06
HKT	22	0.98	0.27	1.06	0.16	1.06	0.16	1.06

Erythrozytenverformbarkeit %, 43.3 – 54.7

	Anzahl	Mw	SD	Median	P5	P95	Min	Max
Gesamtkollektiv	60	45.4	6.1	46.4	36.7	51.5	15.7	57.1
Diabetiker	14	45.0	4.3	46.7	36.4	50.2	36.4	50.2
Hyponatriämie	16	46.0	2.7	45.4	42.0	51.5	42.0	51.5
HKT	22	47.0	2.8	47.9	43.1	50.5	42.4	50.6

Stase 10 sec

	Anzahl	Mw	SD	Median	P5	P95	Min	Max
Gesamtkollektiv	60	22.5	5.4	22.4	14.3	31.1	12.9	34.9
Diabetiker	14	24.8	5.5	25.2	16.6	34.8	16.6	34.8
Hyponatriämie	16	19.7	5.8	18.3	12.9	34.9	12.9	34.9
HKT	22	23.2	5.8	22.1	14.3	34.8	13.9	34.9

Mw: Mittelwert

SD: Standardabweichung

P5: 5%-Perzentil

P95: 95%-Perzentil

Min: Minimum

Max: Maximum

Tab. 4: Anzahl und Anteil (Prozent) der Patienten, die innerhalb und außerhalb des Normbereichs liegen

	Normbereich		kleiner	n	%	Norm	n	%	größer
Plasmaviskosität mPas	1.15 – 1.35								
Gesamtkollektiv		60	11	18.3		35	58.3	14	23.3
Diabetiker		14	3	21.4		6	42.9	5	35.7
Hyponatriämie		16	2	12.5		10	62.5	4	25.0
HKT		22	3	13.6		15	68.2	4	18.2
Hämatokrit (Anteil)	Frauen								
Gesamtkollektiv	0.36-0.46	60	22	36.6		33	55.0	5	8.3
Diabetiker		14	0	0		14	100	0	0
Hyponatriämie	0.41-0.53	16	0	0		16	100	0	0
HKT		22	0	0		22	100	0	0
Dichte g/ m3	Frauen								
Gesamtkollektiv	0.98 – 1.13	60	2	3.3		58	96.7	0	0
Diabetiker		14	0	0		14	100	0	0
Hyponatriämie	0.98 – 1.14	16	0	0		16	100	0	0
HKT		22	0	0		22	100	0	0
Rheodyn %	43.3 – 54.7								
Gesamtkollektiv		60	29	48.3		29	48.3	2	3.3
Diabetiker		14	5	35.7		9	64.3	0	0
Hyponatriämie		16	2	12.5		14	87.5	0	0
HKT		22	2	9.1		20	90.9	0	0
Stase 10 sec	28.4 – 15.0								
Gesamtkollektiv		60	5	8.3		43	71.7	12	20.0
Diabetiker		14	0	0		9	64.3	5	35.7
Hyponatriämie		16	3	18.8		11	68.8	2	12.5
HKT		22	2	9.1		15	68.2	5	22.7

6.4 Vergleich der Vollblutdichte mit den Parametern des Aachener Risikoprofils

In dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob die Vollblutdichte als schnell durchzuführender diagnostischer Test geeignet ist, Patienten mit Abweichungen vom Aachener rheologischen Risikoprofil zu erkennen. Hierzu wurde die Abhängigkeit zwischen der Vollblutdichte und den übrigen gemessenen Parametern (Hämatokritwert, Plasmaviskosität, Erythrozytenverformbarkeit und Erythrozytenaggregationsneigung) mittels des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten berechnet.

Tab. 5: Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient (rho) von Dichte zu den übrigen bestimmten Parametern

	Anzahl	rho	p-Wert
Plasmaviskosität mPas	60	0.121	0.354
Hämatokrit (Anteil)	60	0.801	0.000
Rheodyn %	60	0.197	0.128
Stase 10 sec	60	0.235	0.071

Wie in der obigen Tabelle dargestellt, findet man wie erwartet eine signifikante Korrelation zwischen der Vollblutdichte und dem Hämatokritwert. Eine Korrelation zwischen der Vollblutdichte und den übrigen erhobenen rheologischen Parametern findet sich nicht.

Kapitel 7: Diskussion

Bisher gibt es in der Literatur nur wenige Untersuchungen zur Hämorheologie bei geriatrischen Patienten (Nag 90, Sol 00). Im klinischen Alltag werden jedoch häufig Patienten betreut, die mutmaßlich unter einem Flüssigkeitsdefizit leiden, welches unter bestimmten Voraussetzungen zu einer Organminderperfusion führen kann.

Folglich werden diese Patienten einer hämorheologischen Therapie mit Volumen – und Elektrolytsubstitution zugeführt.

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv vermeintlich exsikkierter geriatrischer Patienten untersucht, bei denen klinische Zeichen der Exsikkose vorlagen und somit hämorheologische Veränderungen zu erwarten waren.

Untersucht werden sollte, inwieweit hämorheologisch relevante Parameter, welche im Aachener Risikoprofil zusammengestellt sind (Hämatokrit, Erythrozytenverformbarkeit, Erythrozytenaggregationsneigung und Plasmaviskosität), bei geriatrischen Patienten verändert sind. Zudem sollte geprüft werden, ob mit Hilfe des Risikoprofils diejenigen Patienten identifiziert werden können, die ggf. einer hämorheologischen Therapie bedürfen.

Weitergehend sollte untersucht werden, ob die Vollblutdichte als schneller diagnostischer Test geeignet ist, Patienten mit Abweichungen vom rheologischen Risikoprofil zu erkennen, und welche Bedeutung die oben genannten rheologischen Parameter damit für den klinischen Alltag haben könnten.

7.1. Diskussion der laborchemischen Patientendaten

Untersucht wurden 60 typische Patienten einer geriatrischen Klinik, welche in der Aufnahmesituation klinische Zeichen einer vermeintlichen Exsikkose aufwiesen. Auffälligerweise fand sich eine signifikante Reduktion des Hämatokrit- und Hb-Wertes bei gleichzeitig fast normalen, altersgerechten Retentionsparametern.

Die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium waren zwar signifikant aber klinisch nicht relevant vermindert, was auf eine Tendenz zu einer hypotonen Dehydratation hinweist.

Bei Vorliegen einer rheologisch signifikanten Exsikkose hätte der Hämatokritwert normal oder sogar erhöht sein müssen (Tik 02). Des weiteren wäre eine Erhöhung der Retentionsparameter insbesondere des Harnstoffs über die durch das Alter bedingte eingeschränkte Nierenfunktion hinaus zu erwarten gewesen.

Eine klinisch vermutete Exsikkose bestand daher bei den weitaus meisten der untersuchten Patienten nicht.

Die vorliegende Reduktion des Hämatokrit- bzw. Hb-Wertes bestätigt die unter anderem von Freedman et al. (Fre 80) veröffentlichten Daten, dass diese Parameter im Alter physiologischerweise im Sinne einer Anämie reduziert sind.

Die Ursachen einer Anämie bei geriatrischen Patienten sind manigfaltig:

Neben einem physiologischen Rückgang der Erythropoese im Knochenmark ist auch eine Knochenmarksdepression durch wiederholte Infekte oder eine toxische Medikamentenwirkung zu diskutieren. In diesem Zusammenhang sei die bei geriatrischen Patienten aufgrund der Multimorbidität häufig sehr umfangreiche Medikation mit nicht kalkulierbaren Interaktionen und möglichen toxischen Wirkungen erwähnt.

Weitere Ursachen einer Anämie können gastrointestinale Blutungen unter NSAR- oder Antikoagulanzientherapie oder im Rahmen einer Tumorerkrankungen sein.

Des weiteren spielen verminderte Blutspiegel von Vitamin B12, Folsäure oder Eisen als wichtige Bestandteile der Erythropoese eine Rolle, wobei beim älteren Patienten sowohl die Resorption der Substanzen aus der Nahrung als auch der Einbau in die Zellen gestört sein kann (Fre 80). Zudem ist die in der Einleitung erwähnte Fehl- oder Unterernährung geriatrischer Patienten mit den daraus resultierenden Mängelerscheinungen zu bedenken.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der funktionstüchtigen Nephrene in der Niere ab und die glomeruläre Filtrationsrate sinkt. Neben der damit ohnehin reduzierten Nierenfunktion führen renal metabolisierte Medikamente ebenso zu einer zusätzlichen Reduktion der Nierenfunktion wie eine Abnahme des Gesamtkörperwassers durch die fehlende Durstperzeption und eine mangelnde Volumenzufuhr (Die 85).

Bei den Veränderungen des Elektrolythaushaltes sind zudem Wechselwirkungen durch eine im Alter häufig verordnete diuretische Therapie zu erwähnen. Hinzu kommt die eingeschränkte Flüssigkeitszufuhr bei einer progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustandes und einer zunehmenden Hilfsbedürftigkeit des Patienten.

In wieweit in dem hier untersuchten Patientenkollektiv die vereinzelt vorliegende Erhöhung der Retentionswerte tatsächlich durch eine Exsikkose bedingt ist, dass heißt eine prärenale Verschlechterung der Nierenfunktion vorliegt, lässt sich durch die oben genannten zahlreichen mitwirkenden Faktoren nicht sicher differenzieren.

Signifikant zu viele Patienten mit Laborwerten oberhalb des Normalbereiches ($p < 0,05$) findet man zudem aufgrund von physiologischen Alterungsprozessen und infolge der

Multimorbidität mit z.B. einer Zunahme der Diabetiker und vermehrten entzündlichen bzw. tumorösen Erkrankungen bei der Untersuchung des CRPs, der LDH und des Blutzuckers.

Es lässt sich festhalten, dass bei dem untersuchten Patientenkollektiv keine wirklich exsikkierten Patienten vorlagen und lediglich bei 5 der 60 Patienten ein erhöhter Hämatokritwert dokumentiert werden konnte, so dass eine rheologisch relevante Exsikkose eher selten vorliegt.

Insgesamt sind die oben genannten Veränderungen der laborchemischen Patientendaten auf komplexe Überlagerungen verschiedener physiologischer und pathophysiologischer Prozesse im Rahmen des Alterungsprozesses und einer häufig vorliegenden Multimorbidität zurückzuführen. Eine klare Abgrenzung des „rein exsikkierten“ Patienten gelingt ebenso wenig wie eine Zuordnung einzelner Laborwerte zu den klinischen Zeichen der Exsikkose.

7.2 Diskussion der erhobenen rheologischen Parameter

Die Fluidität des Blutes hängt im Bereich der Makrozirkulation in entscheidendem Maße vom treibendem Druck (Δp), dem Hämatokritwert und damit zusammenhängend vom Ausmaß der Erythrozytenaggregation ab (Mül 80, Schm 78). Im Bereich der Mikrozirkulation wird das Strom-Zeit-Volumen von der Verformbarkeit der Erythrozyten und der Plasmaviskosität bestimmt.

Bei niedrigem treibendem Druck und hohem Hämatokritwert steigt die Vollblutdichte an und führt im Extremfall zur rheologischen Okklusion eines Gefäßes mit extremen Veränderungen der Organperfusion. Die therapeutische Konsequenz in solchen Fällen besteht in der isovolumetrischen Hämodilution.

Das Aachener Risikoprofil umfasst Parameter zur Beurteilung der Erythrozytenverformbarkeit und die Plasmaviskosität, die die Fluidität des Blutes vorwiegend im Bereich der Mikrozirkulation erfassen. Des weiteren wird die Aggregabilität der Erythrozyten bei gegebener Schubspannung und vorher eingestelltem Hämatokritwert berücksichtigt.

Die Vollblutdichte gilt als einfacher Test zur Beurteilung der Blutfluidität und wurde hier erstmalig im Zusammenhang mit den Parametern des Aachener Risikoprofils betrachtet.

7.2.1 Hämatokritwert

Im untersuchten geriatrischen Patientenkollektiv findet man eine signifikante Abweichung der gemessenen Hämatokritwerte von den in der Literatur angegebenen Normalwerten für Erwachsene (Gre 89), wobei die meisten Patienten einen verminderten Hämatokritwert aufweisen. Hier sind die bei der Diskussion des Hämoglobinwertes genannten physiologischen und pathophysiologischen Prozesse zu wiederholen.

Es zeigt sich eine Bestätigung der von Freedman et al. (Fre 80) veröffentlichten Daten, dass der Hämatokrit- bzw. der Hb-Wert im Alter physiologischerweise reduziert sind.

Die wenigen Patienten mit einem deutlich erhöhten Hämatokritwert weisen laborchemisch keine weiteren Auffälligkeiten auf, so dass man bei der Betrachtung dieser kleinen Gruppe mit $n=3$ die Behauptung aufstellen kann, dass diese Patienten ohne Vorerkrankung sind, bei denen tatsächlich eine klinisch leichte Exsikkose ohne begleitendes prärenales Nierenversagen vorliegt. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist hier jedoch eine weitere Diskussion nicht sinnvoll, so dass weitergehende Studien erforderlich sind.

Sicherlich steigt der Hämatokritwert bei Volumenmangel durch die Eindickung des Blutes bei rheologisch relevanter Exsikkose an, doch ist bei den meisten geriatrischen Patienten ein erniedrigter Hämatokritwert zu dokumentieren, sodass eine auf den alternden Patienten angepasste Normwerttabelle notwendig ist.

Die Bedeutung des Hämatokritwertes bei dem vorliegenden Patientenkollektiv liegt in Bezug auf die Hämorrheologie also darin, dass mögliche Verminderungen der treibenden Kräfte reduziert werden und die Fließfähigkeit des Blutes im Bereich der großen Gefäße normal bleibt.

7.2.2 Erythrozytenaggregationsneigung

Durch die Einstellung des Hämatokritwertes auf 30% wurde die durch den Hämatokrit bedingte Zunahme der Erythrozytenaggregationsneigung bei steigendem Hämatokritwert eliminiert.

Es finden sich gleichermaßen Patienten mit signifikant erhöhter wie erniedrigter Erythrozytenaggregationsneigung, wobei der Mittelwert im Normalbereich liegt. Eine erhöhte Aggregabilität der Erythrozyten beruht zum einen auf einem erhöhten Fibrinogenspiegel bei Entzündungen oder Tumorleiden und zum anderen auf einer

verminderten Fluidität der Erythrozytenmembran wie zum Beispiel bei Diabetes mellitus (Bab 04).

Zu einer Abnahme der Erythrozytenaggregationsneigung kommt es dagegen durch Veränderungen der Plasmaosmolarität, welche zu Formveränderungen der Erythrozytenmembran und damit Störung der Erythrozytenaggregatbildung führen (Moh 93, Mül 80).

Die Streuung der dokumentierten Messwerte im untersuchten Patientenkollektiv ist auf die multiplen Vorerkrankungen der Patienten zurückzuführen, so dass eine Aussage bezüglich eines Zusammenhangs zwischen einer klinischen Exsikkose und einer Veränderung der Erythrozytenaggregationsneigung nicht möglich ist.

7.2.3 Plasmaviskosität

Bei der Untersuchung der Plasmaviskosität fanden sich signifikant zu viele Patienten mit einer Plasmaviskosität oberhalb bzw. unterhalb des Normalbereiches.

Erwartet wurde, dass es im Rahmen einer Exsikkose zu einer „Eindickung“ des Blutes kommt, wodurch die Plasmaviskosität steigen würde.

Da das untersuchte Patientenkollektiv jedoch auch keine hämorheologisch relevanten Exsikkosezeichen aufweist, sind die gefundenen Messwerte plausibel.

Neben Stoffwechselerkrankungen wie dem Diabetes mellitus, welcher durch Hyperglykämien mit Vernetzung von Proteinen zu einer erhöhten Plasmaviskosität führt, können entzündliche und tumoröse Erkrankungen im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion eine Zunahme hochmolekularer Proteine im Blutplasma bedingen (Bab 04, Gio 70).

Ein Eiweißmangel wie im Rahmen eines nephrotischen Syndroms oder – sehr viel häufiger – bei Mangel- und Fehlernährung kann zu einer Abnahme der Plasmaviskosität führen.

Auch bei der Betrachtung dieses Parameters spielt die Multimorbidität des geriatrischen Patientenkollektivs eine große Rolle und lässt differenzierte Aussagen über einen Zusammenhang zwischen den klinischen Exsikkosezeichen und der Plasmaviskosität nicht zu.

Zur ätiologischen Abklärung wären eine Bestimmung des Fibrinogenspiegels, des Von-Willebrand-Proteins und weiterer hochmolekularer Proteine notwendig, welche bei den untersuchten Patienten jedoch nicht durchgeführt wurden.

7.2.4 Erythrozytenverformbarkeit

Betrachtet man die Erythrozytenverformbarkeit im untersuchten geriatrischen Patientenkollektiv, so findet man im Vergleich zu einem Normalkollektiv signifikant zu viele Patienten mit einer verminderten Verformbarkeit der Erythrozyten.

Ursachen hierfür sind zum einen Veränderungen der Erythrozytenmembran im Rahmen von Osmolaritätsveränderungen des Blutplasmas – beispielsweise im Rahmen einer hypotonen oder hypertonen Dehydratation (Kou 85).

Auch durch Rauchen oder eine Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks im Blut kommt es zu einer Versteifung der Erythrozytenmembran (Sal 94).

Ebenso kann ein manifester Diabetes mellitus mit rezidivierenden Hyperglykämien über eine Veränderung des Glykokalix zu einer Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit führen (Bab 04).

Auch wenn man den Verdacht äußern kann, dass eine Exsikkose zu einer Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit führt, so kann anhand des vorliegenden Patientenkollektivs kein sicherer Zusammenhang zwischen den klinischen Zeichen der Exsikkose und einer Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit dargestellt werden, da die Auswirkungen der multiplen Begleiterkrankungen der Patienten auf die hämorheologischen Untersuchungsparameter nicht berücksichtigt wurden.

An dieser Stelle kann nur die in der Literatur bereits beschriebene Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit im Alter bestätigt werden (Sal 94, Sti 94).

Da die Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit (mit 29 von 60 untersuchten Patienten) scheinbar der sensibelste untersuchte Parameter bezüglich einer vorliegenden rheologisch relevanten Exsikkose ist, sollten weitere Studien diesbezüglich folgen.

7.2.5 Vollblutdichte

Bei der Untersuchung der Vollblutdichte liegen alle erhobenen Patientendaten im angegebenen Normalbereich.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Hämatokritwert und der Vollblutdichte. Mit steigendem Hämatokritwert nimmt auch die Dichte des Vollblutes linear zu. Um das Ergebnis der Patientenmessung zu bestätigen, erstellten wir eine Vergleichsgerade mit Vollblut eines jungen gesunden Probanden (Abb.5). Nach Einstellung verschiedener Hämatokritwerte wurde die Vollblutdichte bestimmt und als Linie aufgetragen. Die erhaltene Kontrollgerade deckt sich mit der Korrelationsgeraden

der Patientenmessung. Zu den übrigen gemessenen rheologischen Parametern findet sich keine Korrelation.

Somit kann man mittels dieses einfachen Tests der Vollblutdichte lediglich Patienten mit einer Abweichung des Hämatokritwertes erkennen. Da die Bestimmung des Hämatokritwertes jedoch heute zur Routinediagnostik gehört und auch im ambulanten Rahmen schnell und kostengünstig möglich ist, kann anhand der hier erhobenen Daten kein diagnostischer Gewinn für den medizinischen Alltag erzielt werden.

7.3 Diskussion der Untergruppen des Patientenkollektivs

7.3.1 Patientenkollektiv mit erhöhtem Hämatokritwert

In dieser Untergruppe des Patientenkollektivs (n=22) wurden Frauen mit einem Hämatokritwert von >40% und Männer mit einem Hämatokritwert von >45% untersucht.

Betrachtet man die p-Werte des Binomialtests, so liegt in der Gruppe mit einem erhöhten Hämatokritwert eine signifikante Abweichung der Plasmaviskosität von den Normalwerten vor, wie sie bereits beim Gesamtkollektiv beschrieben wurde. Die bereits diskutierten multiplen Vorerkrankungen scheinen aber auch in dieser Untergruppe eine diagnostische Differenzierung bezüglich der Exsikkose unmöglich zu machen.

Des weiteren findet sich eine signifikante Erhöhung der Erythrozytenaggregationsneigung, obwohl der Hämatokrit auf 30% eingestellt wurde und somit der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen Hämatokrit und Aggregationsneigung außer Kraft gesetzt wurde.

Augrund der geringen Fallzahl mit n=22 und lediglich 3 Patienten mit einer erhöhten Erythrozytenaggregationsneigung kann an dieser Stelle nur die Vermutung geäußert werden, dass der Zusammenhang zwischen Hämatokritwert und Erythrozytenaggregationsneigung durch bisher nicht weiter untersuchte veränderte Membraneigenschaften z.B. bei Diabetes mellitus, der Hyperlipoproteinämie oder bei intraerythrozytären Elektrolytverschiebungen bedingt sein könnte (Bab 04,Jun 86,Mül 80).

Mögliche physiologische und pathophysiologische Mechanismen müssen ebenso wie die Rolle der Exsikkose in diesem Zusammenhang in weiteren Studien näher untersucht werden.

7.3.2 Patientenkollektiv der Diabetiker

Auch in diesem Patientenkollektiv liegt eine signifikante Abweichung der Plasmaviskosität von den Normalwerten vor, welche sich wie im Gesamtkollektiv über die Multimorbidität des Patientenkollektivs erklärt – eine aufgrund der Literatur erwartete Tendenz zu einer erhöhten Plasmaviskosität (Kay 05) wird vermutlich durch die kleine Fallzahl (n=16) nicht deutlich.

Bei der Untersuchung des Hämatokritwertes und der Vollblutdichte zeigen sich in dieser Gruppe keine signifikanten Abweichungen von den Normalwerten.

Die in der Literatur beschriebene Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit bei Diabetes mellitus lässt sich auch in diesem kleinen Patientenkollektiv signifikant darstellen. Des weiteren findet sich eine signifikante Zunahme der Erythrozytenaggregationsneigung, welche wie bereits beschrieben auf die Veränderungen des Glykokalix (Kay 05) der Erythrozyten zurückzuführen ist.

Auch die isolierte Betrachtung der Subgruppe der Diabetiker zeigt letztlich nur den bereits in der Literatur beschrieben Zusammenhang und ermöglicht keine weitere Differenzierung von Patienten mit klinischen Zeichen einer Exsikkose.

7.3.3 Patientenkollektiv mit Hyponatriämie

In dieser Subgruppe wurden 16 Patienten näher betrachtet, bei denen eine Hyponatriämie < 135 mmol/l vorlag.

Betrachtet man die p-Werte des Binomialtests, so findet man in dieser Gruppe eine signifikante Erhöhung der Plasmaviskosität. Da in diesem Teilkollektiv erstmals eine signifikante Erhöhung der Plasmaviskosität vorliegt, kann man unterstellen, dass hier eine Konzentration des Blutplasmas im Rahmen einer hypotonen Dehydratation vorliegt.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=5) sei jedoch auch hier die Richtigkeit der Aussage in Frage gestellt. Des weiteren liegt der p-Wert für eine Erniedrigung der Plasmaviskosität nur wenig oberhalb des Signifikanzniveaus, so dass bei einer erhöhten Fallzahl mit einem Ergebnis, das dem Gesamtkollektiv entspricht zu rechnen ist.

Zudem liegt in der Gruppe der Patienten mit einer Hyponatriämie eine signifikante Verminderung der Erythrozytenaggregationsneigung vor, welche - wie bereits

mehrfach diskutiert – auf Veränderungen der Membranoberfläche im Rahmen einer Abnahme der Plasmaosmolalität zurückzuführen ist (Moh 93, Mül 80).

Die übrigen getesteten Parameter zeigen keine signifikanten Abweichungen von den Normalwerten.

Kapitel 8: Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit hämorheologisch relevante Parameter, welche im Aachener Risikoprofil zusammengestellt sind (Hämatokrit, Erythrozytenverformbarkeit, Erythrozytenaggregationsneigung und Plasmaviskosität) bei geriatrischen Patienten bei Exsikkose verändert sind. Zudem sollte geprüft werden, ob mit Hilfe dieses Risikoprofils diejenigen Patienten identifiziert werden können, die ggf. einer hämorheologischen Therapie bedürfen.

Weitergehend sollte untersucht werden, ob die Vollblutdichte als schnell durchführbarer diagnostischer Test geeignet ist, Patienten mit Abweichungen vom rheologischen Risikoprofil zu erkennen, und welche diagnostische Bedeutung die oben genannten rheologischen Parameter damit für den klinischen Alltag haben könnten.

Es lassen sich dabei folgende Schlussfolgerungen ableiten:

Unausgewählte geriatrische Patienten zeigen eine signifikante Verminderung des Hämatokritwertes infolge Anämie.

Die gemessenen Hämatokritwerte schließen im Zusammenhang mit anderen Laborwerten für die hier untersuchten Patienten eine hämorheologisch bedeutsame Exsikkose aus. Die Anämie im fortgeschrittenen Lebensalter gleicht wahrscheinlich anderweitige Beeinträchtigungen der Hämorheologie aus.

Die Erstellung von Normwerttabellen für geriatrische Patienten scheint damit notwendig.

Bei der Erythrozytenaggregationsneigung und Plasmaviskosität bestehen signifikante Abweichungen zu beiden Seiten des Normalbereiches. Hier ist aufgrund der vorbestehenden Multimorbidität geriatrischer Patienten mit multifaktoriellen Einflüssen eine weitere Differenzierung und Beurteilung der gemessenen Parameter bezüglich einer vorliegenden Exsikkose bei niedriger Patientenzahl nicht möglich.

Zur ätiologischen Abklärung dieser Befunde sind weitere Untersuchungen mit Bestimmung des Fibrinogens, des Von-Willebrand-Proteins sowie anderer Makroproteine notwendig.

Die Aggregabilität der Erythrozyten ist bei Patienten mit einem erhöhten Hämatokritwert höchstwahrscheinlich aufgrund eines erhöhten Anteils der Plasmaproteine bei Plasmakonzentration gesteigert. Die Erythrozytenverformbarkeit ist bei geriatrischen Patienten auffallend häufig vermindert. Bei weiteren Untersuchungen zur Blutfluidität geriatrischer Patienten sollte dieser Parameter daher besondere Anwendung finden.

Auch wenn man die Vermutung äußern kann, dass eine Exsikkose zu einer Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit führt, so kann kein sicherer Zusammenhang zwischen den klinischen Zeichen der Exsikkose und einer Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit nachgewiesen werden, da offensichtlich die vielfältigen Auswirkungen der multiplen Begleiterkrankungen der Patienten berücksichtigt werden müssen.

Der Parameter Vollblutdichte ist zur Erfassung einer gestörten Blutfluidität bei geriatrische Patienten ungeeignet, da dieser Test allein vom Hämatokrit abhängig ist.

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass weder die Vollblutdichte noch der Hämatokritwert bzw. der Hb-Wert als Einzelparameter eine genaue Diagnose der Exsikkose erlauben.

Inwieweit die Erythrozytenverformbarkeit oder die Erythrozytenaggregationsneigung bei der Diagnostik und Therapie hämorheologischer und chronisch degenerativer Gefäßerkrankungen in Zukunft eine Rolle spielen, müssen weitere Studien zeigen.

Die übrigen Parameter des Aachener Risikoprofils scheinen zur Erfassung rheologischer Abweichungen bei geriatrischen Patienten nicht weiter zu führen.

Kapitel 9: Ausblick

Ausgehend von der jetzt möglichen Erfassung eines Spektrums sehr einfach zu handhabender physiologischer Determinanten, die die Fließfähigkeit des Blutes beschreiben, wenden wir uns nochmals der Fragestellung zu, inwieweit die Exsikkose als häufiges Problem im klinischen Alltag bei älteren Patienten durch die genannten Parameter diagnostiziert werden kann.

Diese Studie hat dargelegt, dass lediglich die Erythrozytenverformbarkeit einen eventuellen Zusammenhang zu den klinischen Exsikkosezeichen zeigt.

Des Weiteren konnte bei Patienten mit einem erhöhtem Hämatokritwert eine Erhöhung der Erythrozytenverformbarkeit bei vorher eingestelltem Hämatokrit auf 30 % festgestellt werden. Alle übrigen Parameter scheinen diagnostisch nicht weiter zu helfen.

Wie in der Diskussion bereits mehrfach angeschnitten, ist ein zentrales Problem bei der Betreuung älterer Patienten die oft versteckte oder nur unzureichend diagnostizierte Multimorbidität. Vor allem der Diabetes mellitus, die Koronare Herzkrankheit sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit verändern einige rheologische Parameter (Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation und Erythrozytenverformbarkeit) und mindern ihre Aussagekraft hinsichtlich der weiteren Diagnostik. Außerdem muss die Anämie als ein häufiges Problem des älteren Menschen berücksichtigt werden, die den Hämatokrit und die Vollblutdichte maßgeblich beeinflusst.

Insgesamt sollte der behandelnde Mediziner also alle gemessenen Parameter vor dem Hintergrund der Überlagerung und des Ausgleiches durch verschiedenen Grund- und Nebenerkrankungen bewerten.

Für die Diagnostik der Exsikkose bedeutet dies konkret, dass die rheologischen „Rohparameter“ keine diagnostischen Hinweise geben können. Da lediglich die Erythrozytenverformbarkeit und möglicherweise die Erythrozytenaggregationsneigung richtungsweisend sein könnten, wenn sie im Zusammenhang mit den klinischen Exsikkosezeichen betrachtet werden, sind weitere Studien auf diesem Gebiet notwendig, um die Fragestellung näher zu beantworten.

Auf einen Grenzwert für die Exsikkose oder ein klares diagnostisches Kriterium muss weiterhin verzichtet werden. Der behandelnde Arzt ist also auch zukünftig darauf angewiesen, die zum Teil sehr subjektiven und unspezifischen klinischen Zeichen zu bemerken und so zu der Verdachtsdiagnose der Exsikkose zu gelangen.

Anhang

Multimorbidität des Patientenkollektivs im tabellarisch Überblick

- 60 geriatrische Patienten (41 Frauen, 19 Männer)
- Alter zwischen 65 und 99 Jahren (im Mittel 88 Jahre)
- Hauptdiagnosen aus allen Bereichen der inneren Medizin
- 10 Patienten mit solidem Tumor
- 1 Patient mit dialysepflchtiger Niereninsuffizienz
- 22 Patienten mit Anämie, davon 17 mit normochromer, normozytärer Anämie
- MCHC im Mittel im Normbereich
- 12 Patienten mit chronischer Entzündung
- 14 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
- Bei 11 von 17 Patienten erhöhte BSG
- CRP bei 39 von 54 Patienten erhöht
- 9 Patienten mit erhöhtem Kreatinin
- 16 Patienten mit Hyponatriämie
- 5 Patienten mit Hypokaliämie
- 8 Patienten mit Hyperkaliämie
- 7 Patienten mit Hypocalciämie
- 1 Patient mit Hypercalcämie
- bei 15 von 31 Patienten Hypoproteinämie
- bei 35 Patienten Hyperglykämie
- bei 11 von 41 Patienten erniedrigtes spez. Gewicht des Urins
- bei 15 von 41 Patienten erhöhtes spezifisches Gewicht des Urins

Deskription der Laborwerte im Gesamtkollektiv

	Anzahl	Mw	SD	Median	P5	P95	Min	Max
Hb g/dl (12-18)	60	12.3	1.7	12.5	9.4	14.8	8.3	15.5
MCHC g/dl (31,8-35,4)	60	33.6	0.8	33.6	32.2	34.8	31.6	35.1
Kreatinin mg/dl (0,6-1,4)	60	1.3	0.7	1.1	0.6	2	0.5	5.8
Harnstoff mg/dl (10-50)	60	56.7	42.5	46.5	20	121	12	306
Natrium mmol/l (135-150)	60	137.4	5.8	138	125.5	146.5	123	150
Kalium mmol/l (3,6-4,8)	60	4.3	0.7	4.2	3.3	5.4	3.2	6.3
Calcium mmol/l (2,1-2,6)	58	2.2	0.3	2.3	1.9	2.6	0.2	2.9
CRP mg/l (4-7)	43	60.1	62.4	35.1	4.5	207.9	1.7	218.1
Eisen yg/dl (59-159)	6	22.7	16.2	16.5	8	50	8	50
Gesamteiweiß g/l (63-87)	31	64.1	7.6	63.9	52	77.1	50.9	77.4
LDH U/l (135-225)	27	233.3	71.9	212	144	373	110	381
Glucose mg/dl (70-106)	58	133.4	57.4	110.5	86	248	81	403
LDL- Cholesterin mg/dl (0-155)	5	165	57.6	147	94	238	94	238
Triglyceride mg/dl (40-200)	6	86.5	34.5	81.5	43	140	43	140

Mw: Mittelwert

SD: Standardabweichung

P5: 5%-Perzentil

P95: 95%-Perzentil

Min: Minimum

Max: Maximum

Anzahl und Anteil (Prozent) der Patienten, die innerhalb und außerhalb des Normbereichs liegen

	Normbereich	Anzahl	kleiner		innerhalb		größer	
			n	%	n	%	n	%
Hb g/dl	(12-18)	60	22	36.7	38	63.3	0	0.0
MCHC g/dl	(31.8-35.4)	60	1	1.7	59	98.3	0	0.0
Kreatinin mg/dl	(0.6-1.4)	60	2	3.3	47	78.3	11	18.3
Harnstoff mg/dl	(10-50)	60	0	0.0	36	60.0	24	40.0
Natrium mmol/l	(135-150)	60	16	26.7	44	73.3	0	0.0
Kalium mmol/l	(3.6-4.8)	60	10	16.7	39	65.0	11	18.3
Calcium mmol/l	(2.1-2.6)	58	15	25.9	42	72.4	1	1.7
CRP mg/l	(4-7)	54	12	22.2	4	7.4	38	70.4
Eisen yg/dl	(59-159)	6	6	100	0	0.0	0	0.0
Gesamteiweiß g/l	(63-87)	31	16	51.6	15	48.4	0	0.0
LDH U/l	(135-225)	27	1	3.7	16	59.3	10	37.0
Glucose mg/dl	(70-106)	58	0	0.0	23	39.7	35	60.3
LDL-Cholesterin mg/dl	(0-155)	5	0	0.0	3	60.0	2	40.0
Triglyceride mg/dl	(40-200)	6	0	0.0	6	100	0	0.0

Ergebnis des statistischen Tests der Laborwerte (p-Wert des Binomialtests)

	Anteil unterhalb	Anteil oberhalb
Hb g/dl	0.000	1.000
MCHC g/dl	0.781	1.000
Kreatinin mg/dl	-	0.000
Harnstoff mg/dl	-	0.000
Natrium mmol/l	0.000	1.000
Kalium mmol/l	0.000	0.000
Calcium mmol/l	0.000	0.770
CRP mg/l	-	0.000
Eisen yg/dl	0.000	1.000
Gesamteiweiß g/l	0.000	1.000
LDH U/l	-	0.000
Glucose mg/dl	1.000	0.000
LDL-Cholesterin mg/dl	-	0.006
Triglyceride mg/dl	-	1.000

Zusatzmessung 1: Bestimmung der Referenzwerte

Zur Ermittlung der Referenzwerte für die Erythrozytenaggregationsneigung bei einem eingestellten Hämatokrit von 30% sowie für die Erythrozytenverformbarkeit in einer Dextranlösung von 9 mPas bei 20°C wurden 30 gesunde Probanden vom Blutspendedienst der RWTH Aachen untersucht.

Da außerdem bisher nicht gesichert ist, ob eine Messzeit von 5 sec oder 10 sec bei der Aggregometrie eine bessere Trennung zwischen normalen und pathologisch veränderten Blutproben ergibt, wurden beide Methoden simultan angewandt. Dabei ergaben sich für die Erythrozytenaggregation folgende Werte:

Der maximale Wert unter Stase bei 5 Sekunden beträgt 10,53, der minimale Wert 4,33.

Der durchschnittliche Aggregationsindex für Stase bei 5 Sekunden beträgt $7,416 \pm 1,33$.

Für die Aggregation bei Stase und der Messung nach 10 Sekunden beträgt der Maximalwert 29,1, der Minimalwert 12,96 und der durchschnittliche Aggregationsindex $21,68 \pm 3,40$.

Bei der Untersuchung der Aggregationsneigung unter Low Shear - Bedingungen fand sich nach 5 Sekunden ein Maximalwert von 13,8 und ein Minimalwert von 6,03. Der durchschnittliche Aggregationsindex beträgt $10,31 \pm 1,88$.

Bei der Extinktionsmessung nach 10 Sekunden liegt der maximale Wert bei 36,76 und der minimale bei 18,23. Der durchschnittliche Aggregationsindex beträgt $28,55 \pm 4,89$.

Bei der Bestimmung der Erythrozytenverformbarkeit beträgt die durchschnittliche prozentuale Elongation bei 22,5 Pa $49,47 \pm 2,91\%$. Die maximale Elongation beträgt in unserer Kontrollgruppe 54,29 % und die minimale Elongation 41,01%. Des weiteren wurde die von Schmid-Schönbein definierte kritische Elongation von 12,5 % betrachtet. Hierzu wurden die für diese Elongation notwendige Schubspannung bestimmt. Der maximale Wert lag in der Kontrollgruppe bei 1,5 Pa, der Minimalwert bei 0,5 Pa. Die durchschnittlich benötigte Schubkraft beträgt $0,83 \pm 0,27$ Pa.

Zusatzmessung 2: Einfluss des Hämatokritwertes auf die Erythrozytenaggregation bei gesunden jüngeren Probanden

Bei den beschriebenen Messungen der Erythrozytenaggregation wurde der Hämatokritwert immer auf 30% eingestellt, um mögliche Beeinflussungen durch die Erythrozytenzahl zu vermeiden. Da die Verdünnung des Vollblutes aber zu aufwendig und zeitintensiv ist, um sie im Praxisalltag durchzuführen, wurde die Aggregationsneigung der Erythrozyten in Abhängigkeit vom Hämatokritwert bei zwei jüngeren gesunden Probanden untersucht. Geprüft wurde, ob sich ein Korrekturfaktor berechnen lässt, der es erlaubt, die Aggregation verschiedener Blutproben mit verschiedenen Hämatokritwerten zu vergleichen.

Der Hämatokritwert hat unmittelbaren Einfluss auf die Aggregationsneigung der Erythrozyten, wenn man davon ausgeht, dass eine größere Anzahl von Erythrozyten auch zu einer ausgeprägteren Aggregatbildung führt. Je mehr Erythrozyten in einem bestimmten Volumen enthalten sind, desto höher ist die Kollisionswahrscheinlichkeit und desto kleiner ist der mittlere Abstand zwischen den einzelnen Zellen. In der Realität sind die Zusammenhänge wesentlich komplexer, da z.B. ein hoher Hämatokritwert ein relativ geringeres Plasmavolumen bedingt, wodurch der Anteil der für die Aggregation wichtigen Makromoleküle geringer wird. Der schon früher beobachtete Effekt der verminderten Aggregationsindizes müsste sich also bei steigenden Hämatokritwerten unabhängig von der Antikoagulation widerspiegeln.

In zwei Versuchsreihen wurde zum einen heparinisiertes Blut und zum anderen mit Citrat versetztes Blut von gesunden jüngeren Probanden auf Hämatokritwerte zwischen 10 und 55% eingestellt. Anschließend wurde die Aggregation mit dem MA2 gemessen. Trägt man die Aggregationsneigung (in unserem Fall Stase 10 Sekunden) in Abhängigkeit zum Hämatokritwert auf, so erhält man eine Kurve die zunächst parabelförmig bis zu einem Maximum bei ca. 35% ansteigt, um anschließend scheinbar linear wieder abzufallen. Der Kurvenverlauf variiert bei verschiedenen Blutspendern. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Antikoagulantien lässt sich anhand der vorhandenen Daten nicht nachweisen.

Die oben erwähnte Theorie zur Abhängigkeit der Aggregation vom Hämatokrit kann den Kurvenverlauf zwar plausibel erklären, wobei die Messmethode des Gerätes allerdings nicht berücksichtigt wird (siehe dazu Anhang). Das MA2 Aggregometer misst die Transmissionsänderung bei zunehmender Aggregatbildung durch Zunahme der Größe von Plasmalücken. Bei größerer Verdünnung, das heißt bei reduziertem

Hämatokrit sinkt die Absorption und die Ausgangstransmission steigt. Eine Änderung dieser Transmission durch die Aggregatbildung nach dem Stoppen der Scherung wird dementsprechend geringer ausfallen als bei Testproben mit einem normalen Hämatokritwert. Ähnlich ist die Situation bei Messproben mit erhöhtem Hämatokrit. Hier ist die Ausgangsabsorption höher und die Transmission entsprechend kleiner, wodurch die Transmissionsänderungen als Folge der Bildung von Erythrozytenaggregaten ebenfalls geringer sind. Außerdem wird der Kurvenverlauf entscheidend durch die Konzentration der aggregationsfördernden hochmolekularen Proteine im Blutplasma beeinflusst.

Insgesamt ist der Kurvenverlauf also auf die komplexe Überlagerung von physiologischen und gerätespezifischen Bedingungen zurückzuführen. Der Hämatokrit scheint einen Einfluss auf die Erythrozytenaggregation zu haben, doch lässt sich zum jetzigen Stand kein einfacher Korrekturfaktor berechnen. Zweifellos sind weitere Studien zur Identifizierung und Beurteilung der Einflussfaktoren notwendig.

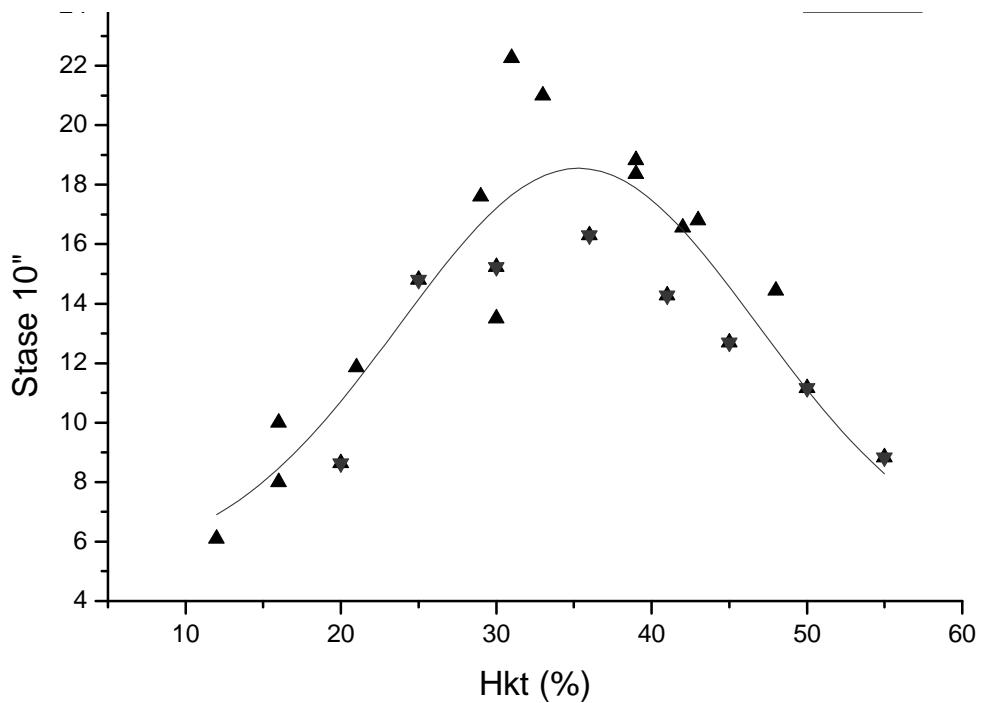


Abbildung 6: Aggregationsneigung zu Hämatokrit bei citratversetztem Blut

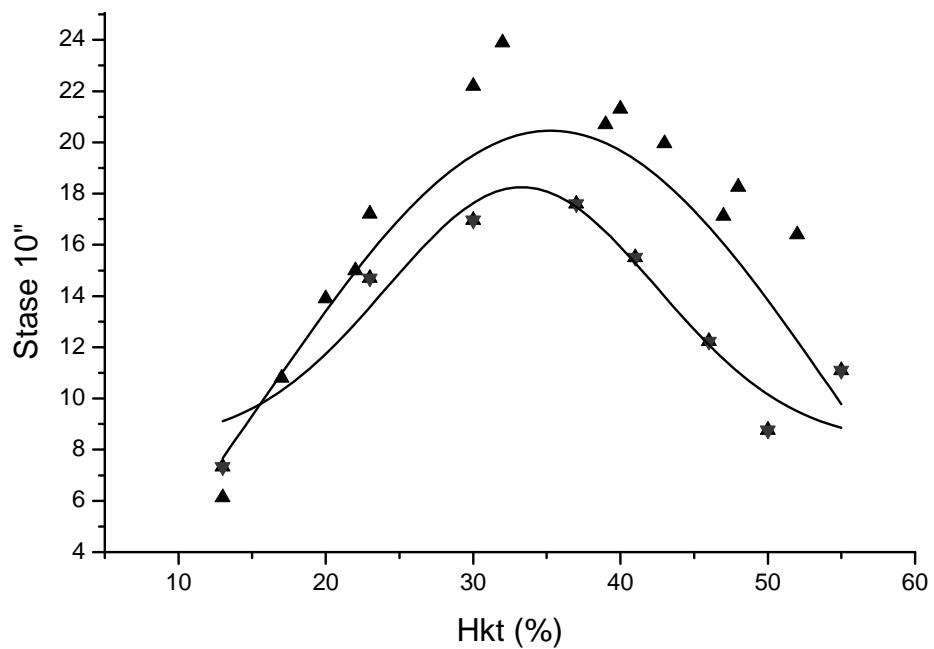


Abbildung 7: Aggregationsneigung zu Hämatokrit bei heparinisiertem Blut

Literaturverzeichnis

1. (Bab 04) Babu, N; Singh M.:
Influence of hyperglycämia on aggregation, deformability and shape
Parameters of erythrocytes
Clin. Hemorheol. Microcirc. 2004; 31(4):273-80
2. (Cou 85) Coulter Electronics Ltd., Instruction Manual for the Coulter
Harkness
Viscosimeter (1985)
3. (Die 85) Dietze F:
Notfallsituationen im Alter. Störungen des Wasserhaushaltes.
Fortschr. Med. 103 (1985): 981-984
4. (Fre 89) Freedman MD, Marcus, DL
Anaemia in the elderly:
Is it physiology or pathology?
Am. Journ. of med. science 10(80), Vol. 280/2)
5. (Füs 89) Füsgen, I; Gadomski, M.:
Der geriatrische Patient, Schriftenreihe
Geriatrie Praxis, MMV Medizinverlag München 1989
6. (Füs 96) Füsgen, I.:
Der ältere Patient, Problemorientierte Diagnostik und Therapie,
2.Aufl, Urban&Schwarzenberger1996
7. (Gio 70) Giombi, A; Burnard, ED:
Rheology of human foetal blood with reference to haematocrit,
Plasma viscosity , osmolality and pH

8. (Gre 89) Greiling, H; Gressner AM:
Lehrbuch der Klinischen Chemie und
Pathochemie. 2. Auflage 1989, Verlag Schattauer Stuttgart
New York
9. (Gre 91) Grebe, R:
Funktionelle Morphologie biologischer Membranen dargestellt am
Beispiel der Energetik der Erythrozytenkonfiguration.
Habilitation , RWTH Aachen 1991
10. (Gud 93) Gudmunson, M; Bjelle, A :
Plasma, serum and whole blood viscosity variations with age, sex
and smoking habits
Angiology- the Journal of Vascular Diseases, May 1993: 384-391
11. (Hark 71) Harkness, J; Whittington, RB:
The viscosity of human blood plasma: its change in disease and on
the exhibition of drugs.
Rheol. Acta 10(1971): 55-60
12. (Jun 86) Jung, F. et al
Bestimmung der Referenzbereiche rheologischer Parameter
Klein. Wochenschrift 1986 (11), 371-381
13. (Kay 05) Kaymaz AA, et al
Alterations in rheological properties and erythorcyte membrane
proteins in cats with diabetic mellitus
Clin. Hemorheol. Microcirc. 2005;33(2):81-88
14. (Kie 86) Kiesewetter et al.:
Prädiktorfunktion hämorheologischer Parameter
Klin. Wochenschrift 15 (1986) 653-662

15. (Kie 88) Kiesewetter, H et al.:
Hämorrheologische Parameter bei koronarer
Herzkrankheit und Hypertonie sowie unter Betablockade.
Therapiewoche 38 (1988): 37-43
16. (Kos 04) Koscielny, J et al.:
Blood fluidity, fibrinogen an cardiovaskular risk factors of
occlusive arterial disease : results of the Aachen study
Hemorheol. Microcirc. 2004; 31(3):185-95
17. (Kou 85) Koutsouris, D ; Delatour-Hanss, E ; Hanss, M :
Physico-chemical Factors of Erythrocyte Deformability,
Biorheology 22 (1985): 119-132
18. (Ler 89) Lerche, D, et al:
Die Fließeigenschaften von Blut und ihre Charakterisierung mittels
hämorrheologischer Methoden ;
Folia Haematol., Leipzig (1989) 5: 632-652
19. (Löf 01) Löffler; Basiswissen Biochemie 4. Auflage, Springerverlag 2001
20. (Moh 93) Mohandas, N; Chasis, AJ:
Red blood cell deformability, membrane
material properties and shape: regulation by transmembrane,
skeletal and cytosolic proteins and lipids;
Seminars in Hematology 30 (1993): 171- 192
21. (Mon 90) Montanus, G:
Physikalisch technische Grundlagen eines optischen
Verfahrens zur Messung der Erythrozytenaggregation an
oszillierenden Mikro-Blutproben in Kapillaren. Diplomarbeit FH
Aachen 1990

22. (Mül 80) Müller, R:
Zum gegenwärtigen Stand der Hämorheologie aus klinisch-pharmakologischer Sicht,
Therapiewoche 30(1980): 2440-2451
23. (Nag 90) Nagakawa, Y et al:
Effect of nicergoline on platelet aggregation, plasma visosity and erythrocyte deformability in geriatric patients with cerebral infarction
Arzeneimittelforschung, 1990 Aug;40(8): 862-4
24. (Nik 00) T.Nikolaus :
Klinische Geriatrie, Springerverlag 2000
25. (Phi 50) Philipps, R A; Van Slyke, DD; Hamilton PB:
Measurement of specific gravities of whole blood and plasma by standard copper sulfate solutions,
J. Biol. Chem. (1950)183: 305 - 346
26. (Phi 76) Phillips, MJ; Harkness, J:
Plasma and whole blood viscosity
British Journal of Haematology (1976): 340-347
27. (Pla 97) D.Platt :
Altersmedizin, Lehrbuch für Klinik und Praxis,
Schattauerverlag 1997
28. (Roc 98) Roche Lexikon der Medizin
4. Auflage, Urban & Schwarzenberger 1998
29. (Sal 94) Salbas, K.:
Effect of acute smoking on red blood cell deformability in healthy young and elderly nonsmokers and effect of verapamil on age-and acute smoking-induced change in red cell deformability.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 54(1994): 411-416

30. (Schm 69) Schmid-Schönbein, H; Wells, R; Goldstone, J:
Influence of deformability of human red blood cells upon blood
viscosity Circulation Research, Vol. XXV (1969): 131-143
31. (Schm 71) Schmid-Schönbein, H; Wells, RE; Goldstone, J:
Fluid drop-like behaviour of erythrocytes-disturbance in pathology
and its quantification;
Biorheology 7 (1971): 227- 234
32. (Schm 73) Schmid-Schönbein, H et al:
Microrheology and Protein Chemistry of pathological Red Cell
aggregation (Blood sludge) Studied in vitro;
Biorheology 10, (1973): 213-227
33. (Schm 78) Schmid-Schönbein, H:
Der gegenwärtige Stand der Hämorheologie:
Methoden, Befunde und Bedeutung für die Physiologie des
Blutkreislaufs
Wiener Med. Wochenschr.90 (1978): 245-253
34. (Schm 89) Bedienungsanleitung zu Rheodyn SSD der Firma Myrenne,
Roetgen
35. (Schm 89b) Schmidt,Thews: Physiologie des Menschen 26. Auflage, Springer
1989
36. (Sil 01) Silbernagel, Despopoulos:
Taschenatlas der Physiologie, 5. Auflage
Thieme 2001
37. (Sin 72) Singer, SJ; Nicolson, GL:
The fluid mosaic model of the structure of cell membranes,
Science 175 (1972) : 720-731

38. (Sol 00) Solerte, SB et al:
Hemorheological changes and overproduction of cytokines from immune cells in mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: adverse effects on cerebromicrovascular system
Neurobiol Aging 2000, 21(2): 271-81
39. (Sti 89) Stibenz, D; Linß, W:
Struktur und Funktion des Membranskeletts des menschlichen Erythrozyten;
Folia Haematol. Leipzig 116(1989): 615-630
40. (Tem 03) Von Tempelhoff GF. Et al
Impact of rheological variables in cancer
Semin. Thromb. Hemost. 2003 Oct; 29(5) 499-513
41. (Tik 02) Tikhomirova, IA:
The effect of dehydration on macro- and microrheological blood properties
Clin. Hemorheol. Microcirc. 2002; 26(2):85-90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Foto MA-2 Aggregometer	S.14
Abbildung 2: Verhalten von Erythrozyten und Lichttransmission während der Aggregationsmessung (Schm 73)	S.15
Abbildung 3: Coulter Harkness Viskosimeter (Cou 85)	S.17
Abbildung 4: Versuchsaufbau der Vollblutdichtemessung	S.20
Abbildung 5: Abhängigkeit von Hämatokrit zu Vollblutdichte	S.29
Abbildung 6: Aggregationsneigung zu Hämatokrit bei citratversetztem Blut	S.54
Abbildung 7: Aggregationsneigung zu Hämatokrit bei heparinisiertem Blut	S.54
Tabelle 1 Ergebnis des statistischen Tests der Laborwerte (p-Wert des Binomialtests)	S. 24
Tabelle 2 Ergebnis des statistischen Tests der Messwerte (p-Wert des Binomialtests)	S.32
Tabelle 3 Deskription der Messwerte im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen	S.33
Tabelle 4 Anzahl und Anteil (Prozent) der Patienten, die innerhalb und außerhalb des Normbereichs liegen	S.34
Tabelle 5 Spearmanscher Rangkorrelationskoeffizient (rho) von Dichte zu den übrigen bestimmten Paramtern	S.35

Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-Reaktives Protein
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
LDH	Lactatdehydrogenase
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
RCD	Red cell deformation

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die mir bei der Verwirklichung dieser Dissertationsarbeit geholfen haben.

Besonders danke ich Herrn Professor Dr. med. H. Schmid-Schönbein für die Anregung des Themas dieser Dissertation und die Begleitung während der Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. med. B. Angelkort für die engagierte und unkomplizierte Unterstützung bei der Überarbeitung und Korrektur der Dissertation.

Mein Dank gilt zudem Herrn Dr. Haest, Rosi Degenhart und Dr. Thomas Kirschkamp des physiologischen Institutes der RWTH Aachen für die vielen großen und kleinen Ratschläge zur Durchführung meiner Versuche.

Außerdem danke ich meinem Vater Herrn Dr. med. Harlacher sowie den Mitarbeitern des Medizinischen Zentrums des Kreis Würselen, Betriebsteil Marienhöhe für die unkomplizierte und gute Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Erklärung zur Datenaufbereitung

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten bei mir, Michaela Harlacher, Bogenstr. 25, 41239 Mönchengladbach hinterlegt sind.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Michaela Harlacher

Wohnhaft: Bogenstr. 25, 41239 Mönchengladbach

Geburtsdatum/Geburtsort: 11. November 1980 in Würselen

Eltern: Dr. med. Rudolf Harlacher, Arzt
Maria Harlacher, geb. Schmitz, Studienrätin

Familienstand: ledig

SCHULBILDUNG:

1987-1991 Katholische Grundschule Schulstrasse, Würselen-Broichweiden

1991-2000 Heilig-Geist-Gymnasium, Würselen

08.Juni 2000 Abitur

BERUFAUSBILDUNG:

10/2000 – 11/2006 Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen

05. September 2002 Ärztliche Vorprüfung

28. August 2003 1. Staatsexamen

06. September 2005 2. Staatsexamen

Oktober 2005 – November 2006 Praktisches Jahr an den Städtischen Kliniken Mönchengladbach GmbH

07. November 2006 3. Staatsexamen

Seit Dezember 2006 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik der Städtischen Kliniken Mönchengladbach GmbH