Bestimmung der Gesamt-Hämoglobinmenge und des Blutvolumens mit einer direkten Kohlenstoffmonoxid-Bolus-Methode
- Methodische Umsetzung und Evaluierung -

An der Sportwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereichte

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor philosophiae
(Dr. phil.)
vorgelegt

eingereicht von: Dipl.-Sportlehrer Roberto Falz
geb. am 12.06.1981 in Zittau

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Busse
Prof. Dr. med. U. Tegtbur

Tag der Verleihung: 12.07.2013

Danksagung

Mein Dank gilt all denjenigen Menschen, die mir bei der Realisierung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen, insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. med. habil. M. Busse und meiner Familie.

Bibliographische Beschreibung:

Falz, Roberto

Bestimmung der Gesamt-Hämoglobinmenge und des Blutvolumens mit einer direkten Kohlenstoffmonoxid-Bolus-Methode - Methodische Umsetzung und Evaluierung -
Universität Leipzig, Dissertation
August 2012

114 S., 111 Lit., 34 Abb., 30 Tab.

Referat:

Kohlenmonoxid (CO) wird nach Einatmung weitgehend an Hämoglobin gebunden, eine minimale Bindung findet auch an Myoglobin statt.

Die Kohlenmonoxid-Hämoglobinkonzentration (COHb) im Blut steigt nach Inhalation proportional zur inhalierten CO-Menge und zur Hämoglobinmasse an. Dieser Anstieg wird über die CO-Hämoxymetrie ermittelt und resultierend aus der CO-Verdünnung die Hämoglobinmenge berechnet. Über die Hämoglobinkonzentration und den Hämatokrit kann im Anschluss das Blutvolumen berechnet werden.

Grundsätzlich ist dieses Verfahren seit über 100 Jahren bekannt und wird seit ca. 1995 als Routinemethode zur Blutvolumenbestimmung in der Sportmedizin verwendet. Es existieren darüber hinaus methodische Probleme durch die CO-Abatmung und die fehlende Evaluierung in großen Kollektiven.

Die hier vorgestellte Methodik beinhaltet die Weiterentwicklung der CO-Methode zur Direktmessung im geschlossenen System. Die Probanden atmen dabei ein exakt definiertes Bolusvolumen in einem geschlossenen Atmungssystem über 15 Minuten ein. Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK: COHb 5%), also die resultierende COHb Konzentration im Blut bei einer CO-Langzeitexposition von 35 ppm, wird in der Regel nur leicht überschritten.

Dazu wurden an 104 Probanden zwei Vergleichsmessungen in definiertem Abstand und an 20 Probanden Wiederholungsmessungen nach Blutspende zum Nachweis der Reliabilität und Validität durchgeführt. Zusätzlich ist die Abfallkinetik von COHb an 20 Probanden bestimmt worden.

Im Ergebnis stellt sich methodenbedingt ein COHb-Steady-State nach 9 Minuten Rückatmung im geschlossenen System ein.

Der Typical-Error der Messwiederholung der Methodik liegt bei 1,9% bzw. nach weiterer Modifizierung der Methodik bei 1,3%. Der Nachweis eines Blutverlustes von 490 ml im Rahmen einer Blutspende zeigt nur eine minimale Abweichung von 10 g Hämoglobinmasse zwischen gemessenem und kalkuliertem Verlust. Die Halbwertszeit von COHb wurde mit 135 min bestimmt.

Die verwendete Methodik zeigt aufgrund der induzierten COHb Steady-State-Kinetik Vorteile bei der Anwendung und Genauigkeit. Der Nachweis der Wiederholbarkeit und Messgenauigkeit konnte an einem hinreichend großen Kollektiv gezeigt werden. Bei Mehrfachanwendung im Trainingsjahr bietet die Sensitivität der Methodik die Möglichkeit der Aufdeckung von Manipulationen des Blutes über Erythropoetin (EPO) oder Eigenbluttransfusion. Dabei bewegt sich die eingesetzte CO-Belastung während der Methode im Bereich des Konsums von wenigen Zigaretten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 07

1 Einleitung 09
1.1 Blutvolumenbestimmung – Gegenwärtiger Wissensstand 09
1.2 Kohlenmonoxidmethode.....11
1.3 Fehlerquellen 14
1.4 Hypothesen, Ziele und Fragestellung.....22
1.4.1 Ziele der Arbeit.....23
1.4.2 Fragestellung 23

2 Methodik.....25
2.1 Untersuchungskollektiv 25
2.2 Untersuchungsgang 26
2.2.1 Studienprotokoll.....27
2.2.2 Blutvolumenbestimmung 30
2.3 Datenerhebung 33
2.4 Datenauswertung 35
2.5 Messgeräte 38
2.6 Statistik.....39

3 Ergebnisse 40
3.1 COHb-Kinetik während der 15-minütigen Testphase 40
3.2 Wiederholungsmessungen (Studie I) 41
3.2.1 Prüfung der Reliabilität – Vergleich der tHb-Masse TI vs. TII..42
3.2.2 Prüfung der Reliabilität – Vergleich des Erythrozyten-volumens TI vs. TII 44
3.2.3 Prüfung der Reliabilität – Vergleich des Blutvolumens TI vs. TII 46
3.3 Messung vor und nach Blutspende (Studie II).....47
3.3.1 Prüfung der Validität – Vergleich der tHb-Masse vor und nach Blutspende 49
3.3.2 Prüfung der Validität – Vergleich des Erythrozytenvolumens vor und nach Blutspende.....50

3.3.3 Prüfung der Validität – Vergleich des Blutvolumens vor und nach Blutspende 52
3.4 Halbwertszeit von CO im Blut (Studie III) 53
3.5 Verwendete CO-Menge im Vergleich zum Konsum von Zigaretten (Studie IV) 55
3.5.1 CO-Konzentration in Zigarettenrauch 55
3.5.2 Veränderung der COHb-Konzentration beim Konsum von 3 Zigaretten 55
3.6 Hämatologische Messwerte im Studienkollektiv 56

4. Diskussion 63
4.1 Bewertung der verwendeten Methodik 63
4.2 Reliabilität, Validität und Fehlerbetrachtung der Methode 69
4.3 COHb-Halbwertszeit und CO-Aufnahme der Methodik im Vergleich zum Konsum von Zigaretten 75
4.4 Hämatologische Messwerte und Zusammenhänge mit Parametern der Körperzusammensetzung 78

5 Zusammenfassung 81

6 Literaturangaben 84

7 Anhang 91
7.1 Tabellenverzeichnis 92
7.2 Abbildungsverzeichnis 94
7.3 Versicherung 97
7.4 Thesen 98
7.5 Tabellen mit Rohdaten 103

Abkürzungsverzeichnis

^{32}P ..... Phosphor-Isotop
^{42}K ..... Kalium-Isotop
^{51}Cr ..... Chrom-Isotop
^{59}Fe ..... Eisen-Isotop
^{99m}Tc ..... Technetium-Isotop
$avDO_2$ ..... arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
BCM ..... Körperzellmasse (body cell mass)
BMI ..... Körpermasseindex (body mass index)
BMR ..... Grundumsatz (basal metabolic rate)
BSA ..... Körperoberfläche (body surface area)
BV ..... Blutvolumen
CO ..... Kohlenmonoxid
CO_2 ..... Kohlendioxid
CO_{adm} ..... CO-Bolusvolumen
$CO_{Berechnung}$ ..... CO-Volumen an Hämoglobin
COHb% ..... Kohlenmonoxid-Hämoglobinkonzentration
ΔCOHb ..... Kohlenmonoxid-Hämoglobinkonzentration-Differenz
CV ..... Variationskoeffizient
ECW ..... extrazelluläres Wasser (extracellular water)
F ..... Zellfaktor (0,91 auf Meereshöhe)
FEV1 ..... Einsekundenkapazität
FFM ..... fettfreie Körpermasse (= LBM)
FM ..... Fettmasse (fat mass)
FVC ..... forcierte Vitalkapazität
GV ..... Gesamtvolumen Atemsystem
Hb ..... Hämoglobin
O_2Hb ..... Sauerstoff-Hämoglobinkonzentration
Hf ..... Herzfrequenz
Hkt ..... Hämatokrit
HZV ..... Herzzeitvolumen
ICG ..... Indocyaningrün
KG ..... Körpergewicht
LBM ..... Magermasse (lean body mass)
MAK ..... maximale Arbeitsplatzkonzentration
Mb ..... Myoglobin
MCHC ..... mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration
MetHb ..... Methämoglobin

mmHg ..... Millimeter Quecksilbersäule
min ..... Minuten
MW ..... Mittelwert
N ..... Anzahl / Teilchenanzahl
ns ..... nicht signifikant
σ ..... Konzentration
O_2 ..... Sauerstoff
pCO ..... Partialdruck Kohlenmonoxid
pO_2 ..... Sauerstoffpartialdruck
ppm ..... Teile pro Million (parts per million)
RCV ..... Erythrozytenvolumen (red cell volume)
RIHSA ..... radio iodinated human serum albumin
RV ..... Residualvolumen
SD ..... Standardabweichung
sec ..... Sekunde
SO_2 ..... Sauerstoffsättigung
t ..... Zeit
$T_{½}$ ..... Halbwertszeit
TBW ..... totales Körperwasser (total body water)
TE ..... Typical Error of Measurement
tHb ..... Hämoglobinkonzentration
tHb-mass ..... totale Hämoglobinmasse (total hemoglobin mass)
V ..... Volumen
VC ..... Vitalkapazität
V_{exp} ..... Exspirationsvolumen
VO_{2max} ..... maximale Sauerstoffaufnahme
V_{System} ..... Restvolumen CO_2-Absorber + Schlauch

1 Einleitung

Genaue Kenntnisse über das Blutvolumen (BV) bzw. über Veränderungen der Blutmenge und seiner Bestandteile - dem Erythrozytenvolumen (RCV) und dem Plasmavolumen (PV) - sind unter sportmedizinischen Aspekten (Dopingkontrollen, Ermittlung von Adaptationsreserven, Effizienzkontrolle von Höhentraining) von großem Interesse (Lauermann et al. 1999). Die Ausdauerleistungsfähigkeit des Menschen ist neben den genetischen Gegebenheiten besonders von der Anpassung verschiedenster Strukturen und Funktionen abhängig. Dabei spielt das kardiopulmonale System neben der Muskelfaserzusammensetzung und -ausstattung, der nervalen Kontrolle und der Produktion von Ermüdungssubstanzen eine entscheidende Rolle (Schmidt, W. 1999). Die wichtigste Aufgabe des Blutes im kardiopulmonalen System ist der Sauerstofftransport. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wird aus dem maximalen Herzminutenvolumen (HMV) und der arterio-venösen Sauerstoff-Differenz ($avDO_2$) bestimmt. Beide dieser Parameter werden von der Art der Blutzusammensetzung, der Gesamtmenge des Blutes bzw. der Gesamthämoglobinmenge (tHb-Masse) und der Hämoglobin-O_2-Affinität beeinflusst und stellen damit einen leistungslimitierenden Faktor bei Ausdauerleistungen dar.

In der Klinik wird das Blutvolumen (BV) nur selten direkt bestimmt (Jones & Wardrop 2000). Meistens erfolgt eine „Berechnung“ von Veränderungen des BV über indirekte Parameter wie die Hämoglobinkonzentration (tHb) und den Hämatokrit (Hkt). Besonders unter Akutbedingungen (Infusion bzw. Verlust größerer Volumina) kann dies zu schwer wiegenden Fehleinschätzungen führen (Orth et al. 2001). Eine Überprüfung des klinischen Wertes einer direkten BV-Bestimmung wäre daher sinnvoll (Katz 2007).

1.1 Blutvolumenbestimmung – Gegenwärtiger Wissensstand

Unter direkten BV-Messungen versteht man die volumetrische Bestimmung eines Bestandteils des Blutes, d.h. des RCV oder des PV. Über den Hämatokrit kann daraus das BV berechnet werden. Alle bekannten Methoden zur BV-Bestimmung beruhen auf dem Indikatorverdünnungsprinzip. Bei diesem wird das totale BV aus dem PV und dem RCV errechnet,

die getrennt bestimmt werden können. Allgemein wird hierzu eine bekannte Indikatormenge in einem unbekannten Volumen durch Injizieren in die Blutbahn gelöst. Nach gleichmäßiger Verteilung des Indikators in der Blutbahn wird in einer Blutprobe die Endkonzentration gemessen und das gesuchte Volumen berechnet. Hierbei muss der Tracer zur Messung des RCV an den Erythrozyten und zur Messung des PV an Plasmaproteinen gebunden werden, um so den Verteilungsraum des jeweiligen Trägers zu markieren. Die Konzentration dieser Substanzen ist nach dem Einbringen in die Blutbahn umgekehrt proportional zur Höhe des BV.

Zur Bestimmung des PV werden vorwiegend Indikatoren verwendet, die an das Serumalbumin gebunden werden. Hier wird aufgrund der geringen Toxizität immer häufiger Indocyaningrün (ICG) eingesetzt (Busse et al. 1993, Müller-Eckhardt 2003). Weitere Indikatoren für die Plasma-bestimmung sind Evans Blue sowie die radioaktiven Isotope ^{131}Iod oder ^{134}Iod und markiertes Albumin (RIHSA). Die Plasmamethoden stellen die technisch einfachere Lösung zur Volumenbestimmung dar (Lauermann et al. 1999), weil im Gegensatz zu den radioaktiven Methoden mit Erythrozyten-markierung keine extrakorporale Blutbearbeitung und Reinfusion nötig ist. Die Indikatorsubstanz kann direkt intravasal appliziert werden und nach einer obligatorischen Durchmischungszeit kann die Auswertung erfolgen. Dennoch ist ihre Anwendung in der klinischen Praxis nicht unproblematisch. Alle Plasmamethoden messen größere Verteilungsräume als die Volumenbestimmung mit markierten Erythrozyten (Lauermann et al. 1999). Einerseits könnte eine Ursache dafür in einem zusätzlichen Plasma-Pool in Arealen der Mikrozirkulation mit erheblich reduziertem Hämatokrit bestehen (Schmidt, D. 1973), andererseits kann durch transkapillare Eiweißverluste ein Teil des Markers in extravaskuläre Kompartimente verloren gehen, wodurch erhöhte Werte gemessen würden (Bent-Hansen 1989). Dieses beschriebene Problem der Plasmamethoden existiert bei den zellgebundenen Indikatorverfahren in diesem Umfang nicht. Erythrozyten sind außer bei Blutungen nicht in der Lage, in nennenswertem Umfang das Gefäßbett zu verlassen. Ihre Markierung bietet daher die exaktere Möglichkeit zur Bestimmung des BV (Lauermann et al. 1999). Zur Bestimmung des totalen RCV wird mit zunehmender Verbreitung der

Durchflusszytometrie häufig das wegen seiner geringen Toxizität auch am Menschen einsetzbare Na^+-Fluorescein verwendet (Orth et al. 2001, Müller-Eckhardt 2003, Lauermann 1991). Weitere Verfahren sind die Bestimmung mit Hilfe der radioaktiven Isotope ^{59}Fe, ^{32}P, ^{51}Cr, ^{42}K, oder ^{99m}Tc oder des nicht radioaktiven Biotins (Orth et al. 2001, Ertl et al. 2007) und CO.

Eine direkte BV-Bestimmung wird selten durchgeführt. Die Methodik ist belastend, bei der Anwendung unpraktikabel, störanfällig und kostenintensiv. Keine der entwickelten Methoden zur BV-Bestimmung hat sich bis heute in der Klinik etabliert. Die radioaktiven Methoden sind zudem potenziell schädlich für den Patienten und das medizinische Personal (International Committee for Standardization in Haematology 1980). Auch Messwiederholungen sind wegen der langen Halbwertszeiten ($T_{1/2}$) der radioaktiven Stoffe nur sehr eingeschränkt möglich. Trotzdem gilt die Dilutionsmethode mit ^{51}Chrom markierten Eigenerythrozyten noch immer als Goldstandard der BV-Bestimmung (Orth et al. 2001, Ertl et al. 2007). Praktische Bedeutung hat diese Methode aufgrund der unzulässigen Strahlenbelastung und erheblichen methodischen Problemen allerdings nicht mehr. Dies verdeutlicht den Bedarf und Nutzen einer hochpräzisen, ungefährlichen und leicht zu handhabenden Schnelltestmethode zur Messung der tHb-Masse und des BV. Insbesondere die Möglichkeit der Aufdeckung von Blutdoping im Sport wie Bluttransfusionen und EPO-Doping (Markeberg et al. 2011, Prommer et al. 2008, Prommer et al. 2009) wäre dabei von großem Interesse.

1.2 Kohlenmonoxidmethode

Bereits 1882 wurden erste Messungen des BV durchgeführt, indem Hämoglobin mit CO als Tracer markiert wurde (Grehant & Quinquard 1882). Seitdem gab es zahlreiche Studien zum Thema BV-Bestimmung mit Hilfe von CO als Indikator. Vor allem nach 1990 wurde die CO-Rückatmungsmethode „neu entdeckt“ (Fogh-Andersen et al. 1990, Thomson et al. 1991, Burge et al. 1995), für Fragestellungen bezüglich der Veränderungen des BV benutzt (Gore et al. 1997, Heinecke et al. 2001, Böning et al. 2001, Schmidt et al. 2005, Wehrlin et al. 2006, Schmidt & Heinicke 2008, Schmidt & Prommer 2008) und seitdem zu verschiedenen Methodikvariationen

weiterentwickelt. Die Unterschiede in der methodischen Durchführung betreffen vor allem die Art und Dauer der Verabreichung des CO, die Art der Blutentnahmen, und die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Hämoglobin-konzentration (COHb-Konzentration).

Prinzip der Methode ist das Einbringen von CO in die Blutbahn. Die COHb-Konzentration im Blut steigt nach Inhalation proportional zur inhalierten CO-Menge und zur tHb-Masse an. Der Anstieg wird über die CO-Hämoxymetrie ermittelt und resultierend aus der CO-Verdünnung, dem Hämatokrit (Hkt) und der Hämoglobinkonzentration (tHb) das BV berechnet. Laut der Hüfnerschen Zahl vermag 1 Gramm Hämoglobin 1,39 ml O_2 bzw. CO binden.

Die Zuführung von CO in den Organismus ist über zwei Verfahren möglich. Zum einen die Inhalation eines CO-Bolus (Schmidt et al. 2005, Burge et al. 1995, Christensen et al. 1993, Dingley et al. 1999, Nomof et al. 1954) bzw. die kontinuierliche Inhalation von CO-angereicherter Luft (Peterson et al. 1975, Hauck et al. 1984, Tikuisis et al. 1987) und zum anderen über die Injektion von CO-gesättigtem Eigenblut (Sawano et al. 2006, Fukui et al. 1989, Ohki et al. 2000).

Die Bestimmung der COHb-Konzentration ist über die Analyse von Vollblut (CO-Hämoxymetrie), über die Ermittlung der CO-Abatmung (endex-spiratorische Gasanalyse, Sjöstrand 1948, 1951, Sjosteen & Sjöstrand 1951, Carsten et al. 1954, Dahlstrom 1956, Jones et al. 1958, Linderholm et al. 1966, Verhoeff et al. 1983, Lambert et al. 1988, Lavoie et al. 1990, Sawano et al. 2006) und messtechnisch eingeschränkt über die CO-Pulsoxymetrie möglich.

Die Messung des BV mit der CO-Methode gilt als äußerst genau und durch die Verabreichung von kleinen CO-Mengen als unbedenklich (Ohki et al. 2000, Gore et al. 2005, Fukui et al. 1989, Christensen et al. 1993, Burge et al. 1995, Schmidt et al. 2005, Gore et al. 2006). In einer Metaanalyse zeigte die CO-Methode den kleinsten Messfehler im Vergleich zu anderen BV-Bestimmungsmethoden (Gore et al. 2005). Die verwendete Menge an CO entspricht ungefähr dem Konsum einiger Zigaretten im Verlauf einiger Stunden. Viele Autoren konnten nachweisen, dass Rauchen die COHb-Konzentration im Blut erhöht. Die gestiegene COHb-Konzentration ist leicht

über die CO-Abatmung nachweisbar (Cohen et al. 1971, Cunnington et al. 2002). Beim rauchen einer Zigarette entsteht nach Angaben der Hersteller ca. 10 mg CO. Haebisch (1970) geht davon aus, dass annähernd 80% des CO im Zigarettenrauch vom Körper aufgenommen werden (entspricht ca. 7,5 ml pro Zigarette). Andere Autoren schätzen, dass 54% des CO pro Zigarette an Hämoglobin gebunden wird (Goldsmith 1970). Durch den verteilten Konsum von 20 Zigaretten über den Tag kann es bei Rauchern zu COHb-Werten von 5% (Piantadosis 2002) und in Einzelfällen zu einem Anstieg der COHb-Konzentration auf über 10% (Wickramatillake et al. 1998, Wald et al. 1981) kommen. Die CO-Methode benötigt nach Literaturangaben einen Anstieg der COHb-Konzentration von 5 - 6,5% um eine hinreichende hohe Genauigkeit zu erreichen (Burge et al. 1995, Alexander et al. 2011). Akut kommt es demnach während der Testphase zu einer funktionellen Reduzierung des effektiven Hämoglobinanteils um ca. 5%, somit ist die Sauerstofftransportfähigkeit über mehrere Stunden erniedrigt.

Regelmäßiges starkes Rauchen verursacht diese Reduzierung des O_2-Aufnähmevermögens im Blut kontinuierlich und teilweise wie beschrieben in einer stärkeren Ausprägung. Klinische Symptome einer CO-Vergiftung können durch die Erhöhung der COHb-Konzentration durch die Methodik nicht auftreten (Fukui et al. 1998). Selbst subjektive Symptome treten bis zu einem Wert von 7% COHb in der Regel nicht auf (Bender et al. 1971). Toxische Effekte von COHb-Werten werden zwischen 15 und 20% erreicht (Piantadosis 2002). Von einer CO-Vergiftung spricht man bei Werten ab 25% COHb (Piantadosis 2002).

Die Halbwertszeit von CO im Blut beträgt ca. 1-3 Stunden (Schmidt et al. 2005, Weaver et al. 2001). Das an Hämoglobin gebundene CO soll in der Folge in ca. 6 Stunden nahezu vollständig wieder abgeatmet werden (Schmidt et al. 2005). Bei der CO-Methode werden im Gegensatz zu anderen BV-Bestimmungsmethoden nur kleinste Blutproben (venös oder kapillar) zu Analysen benötigt. Injektionen, oder größere invasive Eingriffe können somit vermieden werden. Die leichte und relativ kostengünstige Verfügbarkeit von CO-Analysatoren zur Messung von CO in der Luft, wie auch im Blut gebunden an Hämoglobin, spricht für eine einfache Handhabung der Methode. Im Gegensatz zu den radioaktiven BV-

Bestimmungsmethoden sind keine besonders spezifischen und teuren Apparaturen oder Vorkehrungen notwendig.

Obwohl die grundsätzliche Eignung der Methode lange bekannt ist und sie vor allem seit 1995 in Deutschland (Ahlgrim et al. 2009, Böning et al. 2001, Heinecke et al. 2001, Prommer et al. 2007, Prommer et al. 2008, Schmidt et al. 2002, Schmidt et al. 2008, Schumacher et al. 2008) und Australien (Alexander et al. 2011, Eastwood et al. 2008 und 2009, Gore et al. 2006) in der Sportmedizin, z.B. zur Dopingdiagnostik oder zu wissenschaftlichen Fragestellungen eingesetzt wird, findet sie in der Klinik keine Anwendung. Dies erklärt sich vor allem durch die funktionelle Reduzierung des Hämoglobinvolumens, Probleme bei der Erfassung der COHb-Kinetik und die fehlende statistische Absicherung im großen Kollektiv.

1.3 Fehlerquellen

Der Anspruch an eine routinemäßige Methode zur BV-Bestimmung beinhaltet zum einen die Reproduzierbarkeit sowie die Exaktheit der Messung und zum anderen die gesundheitliche Unbedenklichkeit des eingesetzten Verfahrens. Idealerweise sollte sie leicht zu handhaben, minimal-invasiv und kostensparend sein (Schmidt et al. 2005). Verschiedene Arbeitsgruppen haben bewiesen, dass die CO-Rückatmungsmethode zur BV-Bestimmung eine hohe Reliabilität und Validität zeigt (Schmidt et al. 2005, Burge et al. 1995, Hütler et al. 2000, Gore et al. 1997, Gore et al. 2006). Zusätzlich wurde ein sehr hoher Zusammenhang der CO-Methode mit der ^{51}Cr-Methodik (Goldstandard der BV-Bestimmung) nachgewiesen (Ohki et al. 2000 r = 97, Gore et al. 2005).

Die Schwierigkeit der Indikatorverdünnungsmethoden, so auch der CO-Rückatmungsmethode, besteht in der teilweise kurzen Präsenzzeit, während der der applizierte Indikator in seinem vorgegebenen Verteilungsraum **vollständig vorhanden** und **gleichmäßig verteilt** ist.

Wichtigster Messparameter der Dilutionsmethode ist der Konzentrationsanstieg des verwendeten Indikators im Blut nach vollständiger Verteilung, unter der Voraussetzung der exakten Kenntnis des Volumens des Indikators im Gefäßsystem. In Bezug auf die applizierte CO-Menge ist dabei das Verteilungsvolumen umso größer, je kleiner der COHb-Konzentrations-

anstieg (∆COHb) im Blut ausfällt. Die Konzentrationsänderung von COHb wird bestimmt, indem man von der Endkonzentration die Ausgangskonzentration subtrahiert. Dabei ist die Ausgangskonzentration mit einer Messung leicht zu bestimmen. Die gesuchte Endkonzentration kann erst nach der homogenen Verteilung des Indikators im Gefäßsystem ermittelt werden und wird dabei von mehreren Faktoren beeinflusst.

Dies betrifft die **Zufuhr des Indikators** (Affinität des Indikators zum Träger im Verteilungsraum, Bolusgabe oder kontinuierliche Gabe, Zufuhr im offenen oder geschlossenen System), **Abgabe bzw. Verlust des Indikators** an die Umgebung bzw. in extravasale Kompartimente, die **Art der Blutproben** und die **Kreislaufsituation** im Körper (Dauer der Verteilung im Blut). Das methodische Vorgehen bei einer BV-Bestimmung muss diese Gegebenheiten berücksichtigen, um eine hohe Messgenauigkeit zu erreichen.

<u>Zufuhr des Indikators:</u>

Da CO in geringen Mengen ohne Folgeschäden zu verursachen wieder aus dem Körper ausgeschieden wird, akut keine toxischen Symptome auftreten (COHb bis 15%, Lilienthal et al. 1946) und fast ausschließlich an Hämoglobin bindet, ist es für die BV-Bestimmung ein geeigneter Indikator. Die Verabreichung des CO erfolgt in der überwiegenden Anzahl der beschriebenen Methoden über die Atmung. Das heißt ein O_2-CO-Gasgemisch (Bolusgabe in definierter kleiner Menge Sauerstoff), ein definiert-CO-konzentriertes Luftgemisch (kontinuierliche Gabe), oder ein reiner CO-Bolus wird respiratorisch in die Blutbahn eingebracht. Alle drei Möglichkeiten der CO-Zufuhr über die Atmung zeigen eine eigene Kinetik von COHb im Blut, wobei diese sich hauptsächlich in der Dauer der Equilibrierung im Blut unterscheiden (Abbildung 1-4).

Die Vorteile der CO-Bolus-Zufuhr liegen in der schnellen Aufnahme von CO und der einfachen messtechnischen Erfassung. Fast der gesamte CO-Bolus kann im ersten Atemzug im Blut gebunden werden (Schmidt et al. 2005). Schmidt und Arbeitsgruppe (2005) verabreichten den CO-Bolus während des ersten Atemzuges mit anschließendem Atemstillstand für 10 sec und ließen anschließend 2 min in einem geschlossenen Spirometer atmen. Bei

der direkten CO-Bolusgabe wird nach einem COHb-Peak, eine zweiphasige Abnahme der COHb-Konzentration deutlich (Abb. 1).

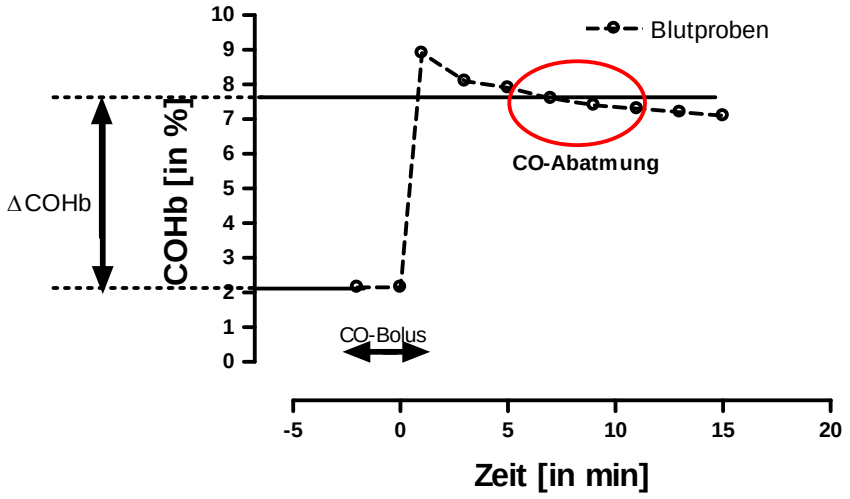


Abb. 1: COHb-Kinetik im kapillaren Blut nach einer CO-Bolusgabe im offenen System (dargestellt nach Angaben von Schmidt et al. 2005)

Der erste schnelle Abfall kann über die Equilibrierung im peripheren Blutkreislauf und Verteilung in peripheren Geweben erklärt werden. Die Durchmischung wird dabei schon von der CO-Eliminierung über die Atmung überlagert (Shimazu et al. 2000). Der zweite langsame Abfall verdeutlicht die weitere CO-Abatmung über die Lunge (Shimazu et al. 2000, Stewart R. 1975) sowie einen minimalen Verlust in andere extravaskuläre Gewebe (Bruce et al. 2003, Bruce et al. 2006, Coburn et al. 1965, Prommer et al. 2007). Die genaue Endkonzentration kann demnach nur indirekt mathematisch bestimmt werden. Es treten zwei Probleme auf. Zum einen wird aus der Kinetik nicht ersichtlich, wann die Durchmischung des Indikators im Blut abgeschlossen ist und zum anderen ist am Ende der Equilibrierungsphase ein Teil des CO schon wieder abgeatmet. Die exakte, über die Atmung, ausgeschiedene Menge CO kann durch die Überlagerung des Verteilungsprozesses nur vage mathematisch extrapoliert werden und birgt Berechnungsfehler in sich. Findet die Atmung aber bis zum Ende der Equilibrierung in einem geschlossenen Atmungssystem statt, kann die CO-Abatmung vollständig unterbunden werden, es entsteht ein COHb-Steady-State im Blut (Abb. 2 – eigene Untersuchungen, Vgl. Burge et al. 1995).

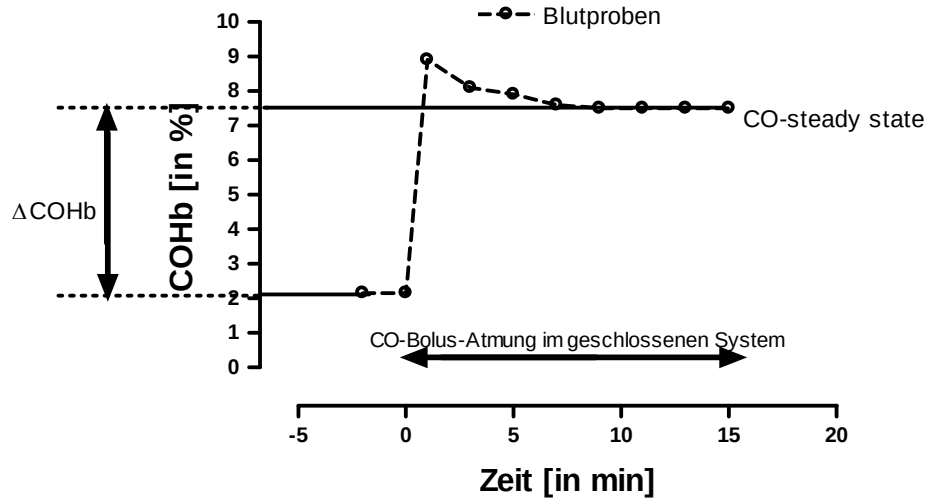


Abb. 2: COHb-Kinetik im kapillaren Blut nach Einatmung eines CO-Bolus im geschlossenen Atmungssystem (eigene Untersuchungen)

Durch die Einstellung des COHb-Steady-State wird zudem das Ende der Equilibrierung von CO im Blut angezeigt. Die Durchführung der CO-Bolus-Methode im geschlossenen System zeigt daher wesentliche Vorteile im Hinblick auf die Bestimmung der Dauer der Equilibrierung und damit auf die Genauigkeit der Methodik gegenüber der Methodik im offenen System. Bei der Arbeit im geschlossen System muss aber mit einer längeren Atemprozedur im Vergleich zu einer Bolusgabe und weiterer Atmung im offenen System ausgegangen werden.

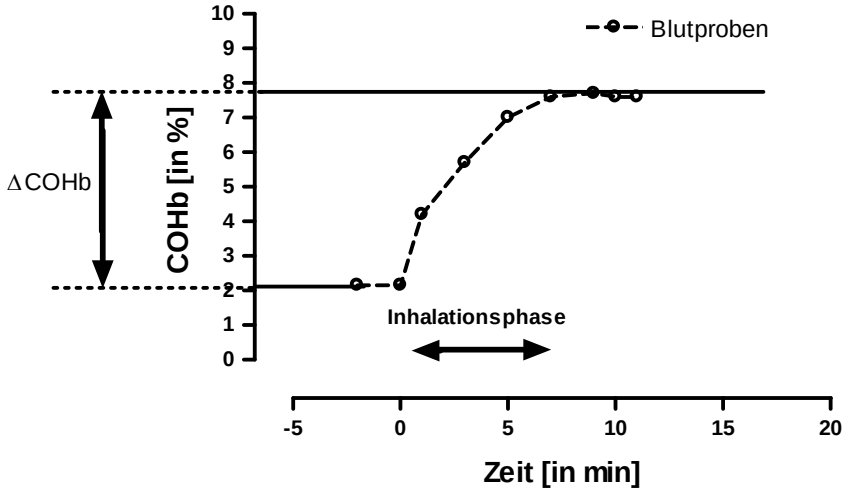


Abb. 3: COHb-Kinetik im kapillaren Blut bei Inhalation eines O_2-CO-Gasgemisches im geschlossenen Atmungssystem als Bolusgabe (dargestellt nach Angaben von Christensen et al. 1993)

Die Kinetik bei einer Verabreichung des CO in einem O_2-CO-Gemisch wird in Abbildung 3 dargestellt (Vergleich Christensen et al. 1993). Die Inhalationsphase erfolgt in einem geschlossenen Atemsystem, wodurch das Problem der CO-Abatmung ebenfalls nicht berücksichtigt werden muss. Nach einem COHb-Maximum stellt sich im Weiteren ein Steady-State ein (Burge et al. 1995).

Abbildung 4 zeigt den Anstieg der COHb-Konzentration bei einer kontinuierlichen Gabe eines Luftgemisches mit geringer CO-Konzentration (Hauk et al. 1984, Tikuisis et al. 1987, Coburn et al. 1965, Peterson et al. 1975). Es wird ein kontinuierlicher Anstieg und eine kaum erkennbare Equilibrierungsphase ersichtlich. Die CO-Diffusionskapazität ist dabei unabhängig von der Inhalationskonzentration (Jones et al. 1982). Aufgrund der bislang nicht ausreichend schnellen Messtechnik für CO (lange Ansprechzeit der CO-Sensoren) ist das aufgenommene CO-Volumen während kontinuierlicher Einatmung eines CO-Gasgemisches mit niedriger Konzentration (1000-5000 ppm) nicht messbar. Somit scheidet diese Art der Applikation für die BV-Bestimmung bislang aus.

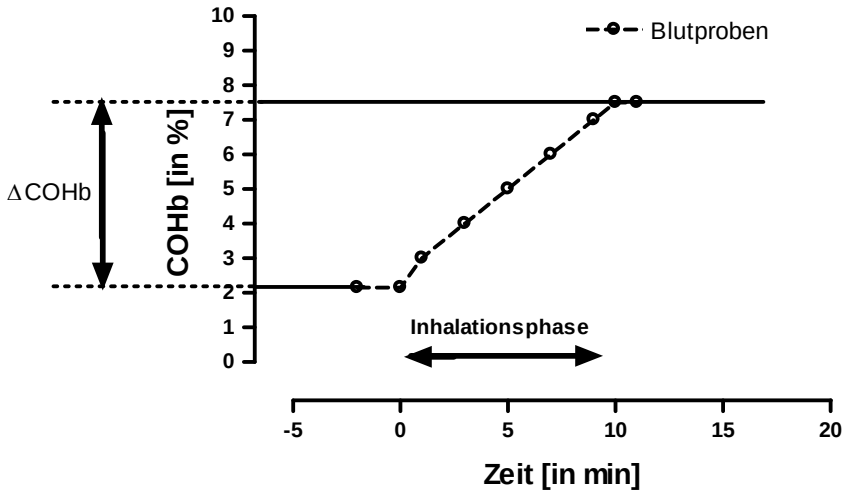


Abb. 4: COHb-Kinetik im kapillaren Blut bei kontinuierlicher Inhalation von CO-angereicherter Luft (Selbstversuch in Anlehnung an Hauk et al. 1984, Tikuisis et al 1987, Coburn et al. 1965)

Eine weitere Möglichkeit CO im Blut anzureichern, ist die Infusion von CO-gesättigtem Eigenblut (Sawano et al. 2006, Fukui et al. 1989, Ohki et al. 2000; nicht dargestellt). Die Probleme der Equilibrierung und der CO-Abatmung treten hierbei ebenso auf zudem besteht durch die Reinfusion

eine erhöhte Infektionsgefahr. Die Nutzung der CO-Zufuhr mit CO gesättigtem Eigenblut ist an keiner Stelle in der durchgeführten Studie angewandt worden.

Abgabe und Verlust von CO

Einen weiteren Einfluss auf die Genauigkeit der Bestimmung der tHb-Masse mit der CO-Methode hat, wie oben schon angedeutet, der Verlust in **extravaskuläre Speicher** und die **CO-Ausscheidung über die Lunge**. Die Nicht-Berücksichtigung dieses Verlustes würde zu einer Überbewertung der tHb-Masse führen (Nomof et al. 1954, Sawka et al. 2000). Der größte Teil des CO wird über die Lungen eliminiert (Stewart, R. 1975). Untersuchungen bei Menschen und Versuchstieren haben gezeigt, dass die CO-Abfallsrate von vielen Faktoren abhängt. Dies betrifft besonders die Konzentration des eingeatmeten CO, die Zusammensetzung und den Partialdruck des eingeatmeten Gases (O_2 bzw. Luft) nach der CO-Inhalation sowie die Ventilationsrate (Weaver et al. 2000, Selvakumar et al. 1993). Verschiedene Autoren konnten nachweisen, dass die Abfallkinetik des CO im Blut nicht einfach einer exponentiellen Abnahme folgt (Bruce et al. 2006, Shimazu et al. 2000). Demnach ist die Extrapolation des CO-Verlustes bei den CO-Rückatmungsmethoden auf den Zeitpunkt Null der Inhalation zur Bestimmung des ΔCOHb fehlerhaft. Eine genaue messtechnische Quantifizierung der Abatmung ist mit dem heutigen CO-Messverfahren nur aufwendig möglich. Wie schon ausgeführt, lässt sich der respiratorische CO-Verlust durch eine Atmung im geschlossenen Atemsystem bis zum Ende der Equilibrierung vollständig unterbinden. Natürlich muss im geschlossenen Atmungssystem die verbliebene, nicht aufgenommene CO-Menge bestimmt werden und vom CO-Bolus abgezogen werden. Dieser methodische Schritt beschränkt die Fehlerquelle des CO-Verlustes nunmehr nur auf die wahrscheinlich minimale CO-Diffusion in extravaskuläre Kompartimente. Ursache des CO-Verlustes in Räume außerhalb des Gefäßsystems ist hauptsächlich das Myoglobin (Mb). Obwohl verschiedene Autoren keinen bzw. nur minimalen Verlust von CO in Muskelgewebe ermitteln konnten (Richardson et al. 2002, Burge et al. 1995), scheint eine sehr langsame Diffusion von CO im Blut zu Myoglobin abzulaufen, ohne dass es dabei in

einer kurzen Testzeit (10 min) zu einer konstanten Sättigung des Myoglobins kommen kann (Schmidt et al. 2005, Bruce et al. 2003). Sawka et al. (2000) postulierten eine Überschätzung des Blutvolumens von 20% durch die CO-Diffusion zu Myoglobin. 2007 widerlegten Prommer & Schmidt in Untersuchungen diese Annahme, da die Untersuchungsdauer der CO-Methode für große Diffusionsraten zu Myoglobin viel zu kurz ist (Prommer & Schmidt 2007). Das Volumen an gebildetem Kohlenmonoxid-Myoglobin ist hauptsächlich vom Myoglobingehalt und vom CO-Druckgradienten abhängig. Godin & Shephard (1972) kalkulierten einen Diffusionsgradienten von CO zu Myoglobin von 0,1 ml * sec^{-1} * $mmHg^{-1}$. Bei einer Erhöhung des COHb-Gehaltes von 5% liegt der CO-Partialdruck (P_{CO}) im Blut bei 0,02 mmHg (Joels & Pugh 1958). In einem Messzeitraum von 10 Minuten könnten nur 1,2 ml CO durch Diffusion verloren gehen. Vermutlich ist der Verlust an CO aber kleiner (Vergleich Gore et al. 2005, Burge et al. 1995, Richardson et al. 2002). Neueste Untersuchungen um die Bayreuther Arbeitsgruppe Schmidt und Prommer (2007) ermittelten einen CO-Verlust von 0,32 % pro Minute des verabreichten CO-Volumens (Prommer et al. 2007). Hieraus ergibt sich die Verwendung eines Korrekturfaktors bei der Durchführung der CO-Methoden zur BV-Bestimmung. Die Untersuchungen zu dem CO-Verlust zeigen aber deutlich, dass die Fehlerquelle durch die Diffusion von CO zu Myoglobin klein ausfällt. Eine Oxidation des CO zu CO_2 findet im Menschen nicht nachweisbar statt (Luomanmäki et al. 1969).

Art der Blutprobe und Verteilungsprozess im Blut

Auch die Art der Blutproben hat einen Einfluss auf die Kinetik der COHb-Konzentration. Im arteriellen und kapillaren Blut steigt die COHb-Konzentration nach CO-Bolusgabe sprunghaft an und geht im Folgenden in eine exponentielle Abnahme, bzw. im geschlossenen System in ein Steady-State, über (Abb. 5). Im venösen Blut kommt es zu einem allmählichen Anstieg der COHb-Konzentration, der sich dem arteriellen Verlauf angleicht (Hütler et al. 1999, Gore et al. 2006). Eigene Voruntersuchungen im Selbstversuch zeigten das gleiche Ergebnis. Demnach kann die BV-Bestimmung mit CO auch minimal-invasiv über kapillare Blutabnahmen erfolgen (Hütler et al. 1999).

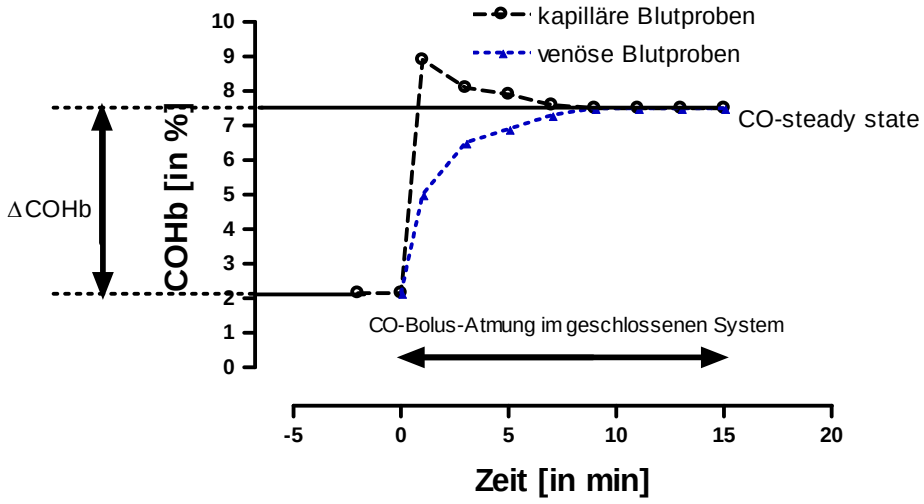


Abb. 5: COHb-Kinetik im kapillaren und venösen Blut nach Einatmung eines CO-Bolus im geschlossenen Atmungssystem (Hütler et al. 1999)

Material- und Anwenderfehler

Von entscheidender Bedeutung für die Messgenauigkeit der CO-Rückatmungsmethode ist die genaue Quantifizierung der real an Hämoglobin gebunden Menge CO. Vor und während der Atemprozedur können verschiedene Fehlerquellen auftreten, die Verluste des Indikators CO an die Umgebung verursachen können. Die Hauptursache dafür sind Lecks am Mundstück, an der Nasenklemme oder sogar Lecks am Rückatmungssystem (Gore et al. 2005). Auch ein zu großer Rückatmungsbeutel, der während der Atmung nicht vollständig durchmischt wird, stellt eine Fehlerquelle dar. Bei der Abfüllung des CO-Bolus muss auf die genauste Dosierung geachtet werden, da geringste Abweichungen methodikbedingt zu erheblichen Fehlern führen.

Vor dem Hintergrund, dass übliche CO-Hämoximeter die COHb-Konzentration mit nur einer Dezimalstelle mist (±0,1%), spielt eine adäquate CO-Dosis ebenfalls eine wichtige Rolle (Burge et al. 1995). Burge et al. (1995) induzierten mit einer körpergewichtsbezogenen Dosis CO (50-90 ml) eine Veränderung der COHb-Konzentration von ca. 6,5%, die nach Aussagen der Autoren „ausreichend sicher und auch ein hohes Maß an Sensitivität und Genauigkeit für die Bestimmung der tHb-Masse liefert“. Alexander et al. (2010) sehen ein ΔCOHb von 5,5% als ausreichend, um den Analyse-Error unter 1% zu minimieren, wenn mehrere Messungen der Blutproben vorgenommen werden.

1.4 *Hypothese, Ziele und Fragestellung*

Abgeleitet aus den theoretischen Überlegungen soll am Institut für Sportmedizin Leipzig die **Bolusmethodik im geschlossenen System** entwickelt und evaluiert werden

Die neue Methodik soll folgende Bedingungen erfüllen:

1. Minimal-invasive Untersuchung (kapillare Blutentnahmen)
2. Direktmessung der Hämoglobinmasse im geschlossenen System
3. minimale Applikation der Indikatorsubstanz (Gesamtvolumen von CO)
4. direkt Messung des nicht an Hämoglobin gebundenen CO
5. einfache Handhabung
6. geringer Material- und Kostenaufwand
7. hohe Präzision und Verringerung von Fehlerquellen

Der Vorteil der Bolus-Methodik ist eindeutig in der leichten Ermittlung der aufgenommenen CO-Menge zu sehen. Bei der Anwendung der CO-Methode im geschlossenen System muss die im System verbliebene Menge CO nur vom verabreichten CO-Bolus subtrahiert werden.
Die Verwendung der offenen Methodik nach Schmidt et al. (2005) hat den Vorteil der kürzeren Untersuchungsprozedur. Aber in Sicht auf die Quantifizierung des gebunden CO-Volumens, muss nach Trennung des Probanden vom Atmungssystem die abgeatmete CO-Menge aufwendig quantifiziert werden oder es müssen Vergleichsmessung als Referenzwerte verwendet werden. Die Messung im offenen System entspricht dadurch einer indirekten Näherung.
Die Grundidee der durchzuführenden Studie ist eine Direktmessung und beinhaltet die Applikation eines CO-Bolus in einem geschlossenen Atemsystem, um ein CO Steady-State im Blut zu induzieren (in Anlehnung an Burge et al. 1995)

1.4.1 Ziele der Arbeit

Nach der experimentellen Entwicklung des Bolusverfahrens soll es im Weiteren evaluiert und für sportmedizinische Fragestellungen etabliert werden. Dabei soll die Reliabilität mit Hilfe von zwei Messungen innerhalb von 24 Stunden bestimmt werden. Die Prüfung der Validität erfolgt anhand der Quantifizierung eines definierten Blutverlustes, vor und nach einer Blutspende.

Um die Dauer der Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Methodik zu überprüfen, soll die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) bzw. die vollständige Eliminierungszeit von CO im Blut ermittelt werden. Zusätzlich soll die eingesetzte Menge an CO mit alltäglichen CO-Belastungen (Konsum von Zigaretten) verglichen werden.

Primärparameter:

Methodenentwicklung/-erprobung und Evaluierung einer modifizierten CO-Methode zur Bestimmung der Gesamthämoglobinmasse (tHb-Masse) und des Blutvolumens (BV) durch die CO-Bolusmethodik im geschlossenen System.

1. Bestimmung der Reliabilität und der Validität über Wiederholungs-messung mit und ohne definierten Blutverlust

Sekundärparameter:

1. Bestimmung der Abfallkinetik der COHb-Konzentration nach einer BV-Bestimmung
2. Vergleich der verwendeten CO–Menge der Bolusmethodik zu alltäglichen CO-Belastungen (Zigarettenkonsum)
3. Untersuchung von Zusammenhängen zwischen BV und anthropo-metrischen Parametern

1.4.2 Fragestellung

Mit dieser Untersuchungsreihe sollen folgende Fragen untersucht werden:

1. Wie hoch ist die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der entwickelten Methodik?
2. Welche Vorteile entstehen bei der verwendeten Methodik?
3. Wie lange ist Halbwertszeit von CO im Blut bei der Anwendung der Methodik?
4. Wie hoch ist die CO-Belastung bei dem Konsum von Zigaretten im Vergleich zur angewendeten Methodik?
5. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen anthropometrischen Parametern und der tHb-Masse bzw. dem BV im Studienkollektiv?

2 Methodik

2.1 Untersuchungskollektiv

Bei den Probanden handelt es sich um Studenten der Sportwissenschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ablauf, Risiken und angemessener Bedenkzeit gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an zwei Blutvolumenbestimmungen (BV-Bestimmung) und den dazugehörigen Voruntersuchungen, die im Rahmen der studentischen Ausbildung durchgeführt wurden. Die Personen waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen frei von entzündlichen Erkrankungen. Bei keinem der Probanden bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medizinische Kontraindikation. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in den Voruntersuchungen wurden die Probanden in die Untersuchung eingeschlossen bzw. aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Personen waren im Alter von 18 – 30 Jahren. Eine detaillierte Auskunft über das Untersuchungskollektiv (getrennt nach Studienarmen) und der Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 und 2 zu finden. Insgesamt nahmen 154 Probanden an der Studie teil.

Tabelle 1: Basisdaten des Untersuchungskollektivs Studie I - IV

Geschlecht	**Alter (Jahre)***	**Größe (cm)***	**Gewicht (kg)***	**BMI (kg/m²***
Studie I				
männlich (n=54)	23,5 ± 3,5	180 ± 7	73,2 ± 7,5	22,7 ± 1,7
weiblich (n=50)	20,9 ± 1,9	169 ± 5	62,3 ± 6,7	21,9 ± 2,3
Studie II				
männlich (n=11)	25,5 ± 3,0	182 ± 6	78,0 ± 7,3	23,4 ± 1,9
weiblich (n=9)	23,0 ± 3,7	174 ± 7	65,4 ± 8,8	21,5 ± 1,9
Studie III				
männlich (n=7)	26,9 ± 4,7	184 ± 8	79,6 ± 10,1	23,5 ± 2,2
weiblich (n=13)	24,5 ± 2,5	168 ± 5	60,2 ± 9,4	21,1 ± 2,9
Studie IV				
männlich (n=2)	26,0 ± 2,8	178 ± 8	78,0 ± 21,2	24,5 ± 4,6
weiblich (n=8)	23,9 ± 0,4	167 ± 4	58,0 ± 6,2	20,7 ± 1,6

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation

Um die entwickelte Methodik zu evaluieren wurde in 2 Studienarmen die Reliabilität (Studie I, Wiederholungsmessung, n=104) und die Validität

(Studie II, Messung vor und nach Blutspende, n=20) getestet. In einer weiteren Untersuchung wurde nach einer BV-Bestimmung die Halbwertszeit von COHb bestimmt (Studie III, n=20) und in einer Vorserie wurde die CO-Belastung nach Zigarettenkonsum untersucht (Studie IV, n=10).

Tabelle 2: Kriterien zum Ein- und Ausschluss an der Studie

Einschlusskriterien	***Ausschlusskriterien***
▪ gesund ▪ Alter 18-30 Jahre ▪ Lungenfunktion unauffällig	▪ KHK ▪ Herzinsuffizienz ▪ Erregungsleitungsstörung (AV Block II. und III. Grades) ▪ jegliche Herzrhythmusstörungen ▪ Angina Pectoris ▪ Asthma bronchiale ▪ chronische obstruktive Bronchitis ▪ Lungenemphysem ▪ Pneumonie ▪ Lungenödem ▪ Lungenfibrose ▪ akute virale/ bakterielle Infekte und Infektionskrankheiten ▪ Raucher mit erhöhtem COHb (>2,0%) ▪ mangelnde Kooperationsbereitschaft ▪ Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit

2.2 Untersuchungsgang

Alle Teilnehmer nahmen vor Studieneintritt an einer Voruntersuchung teil. Diese beinhaltete die Anamnese, einen Fragebogen zur Lebensweise, die Messung von Größe und Gewicht, einen Lungenfunktionstest und eine Bio-Impedanz-Messung.

Nach Einschluss der Teilnehmer in die Studie erfolgte die Termin-vereinbarung für die Zeitpunkte der 2 BV-Bestimmungen des Studien-protokolls (Abb. 6 und 7).

Um die spezifische Methodik zu evaluieren, wurden in 2 Studienarmen die Reproduzierbarkeit und die Genauigkeit der Methodik getestet.

Um die **Wiederholbarkeit** zu testen (**Studie I,** Abb. 6) wurden 2 BV-Bestimmungen an verschiedenen Tagen durchgeführt. Die Wiederholungs-untersuchung fand bei der überwiegenden Anzahl der Teilnehmer am Folgetag der ersten Messung statt. 114 Probanden absolvierten die erste

BV-Bestimmung. 6 Untersuchungsteilnehmer erschienen nicht zur zweiten Messung und wurden daraufhin aus der Studie ausgeschlossen. Von 228 möglichen Messungen, konnten somit 222 BV-Messungen stattfinden, wovon 6 dieser Messungen aber nur als Einzelmessungen stattfanden und deshalb ausgeschlossen wurden (216 gültige Messungen). 4 weitere Messungen wurden aufgrund eines Indikatorverlustes während der Messung bzw. bei Beginn der Messung als Fehlmessungen gewertet, wodurch weitere 4 Probanden aus Studie I ausgeschlossen werden mussten. Zur Auswertung wurden somit 104 Studienteilnehmer (Tabelle 1) mit 208 gültigen Messungen eingeschlossen.

Zur Überprüfung der **Genauigkeit** der Methode (**Studie II,** Abb. 7) wurde bei 20 Probanden (Tabelle 1) die tHb-Masse vor und nach einer Vollblutspende von 490 ml bestimmt (40 Tests). Die Blutspende wurde am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Leipzig durchgeführt. Um die Exaktheit der Messung zu testen, wurde die Reduktion der tHb-Masse kalkuliert (490 ml x tHb) und mit der gemessenen Reduktion verglichen.

Für die Bestimmung der **Halbwertszeit** (**Studie III**, Abb. 8) wurde bei 20 Probanden nach einer BV-Bestimmung der COHb-Konzentration in einem Zeitraum von 6 Stunden kontrolliert.

Zum Vergleich der **CO-Belastung der Methodik** (**Studie IV**, Abb. 9) mit CO-Alltagsbelastungen wurde an 10 Probanden der Einfluss des Konsums von 3 Zigaretten auf die CO-Blutkonzentration untersucht.

2.2.1 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll von **Studie I** (Abb. 6) war so angelegt, dass zwischen den Tests einerseits die applizierte Menge CO wieder vollständig abgegeben werden konnte (>15 h) und andererseits keine physiologischen Veränderungen der tHb-Masse eintreten konnten (<48 h). Etwaige Blutverluste nach der ersten Untersuchung mussten die Probanden vor der zweiten BV-Bestimmung angeben.

Die Personen unterzogen sich am ersten Untersuchungstag der oben beschriebenen Voruntersuchung. Nach Studieneinschluss erfolgte die erste BV-Bestimmung (T I, siehe Abschnitt 2.2.2). Nach eintägiger Pause erfolgte bei dem Großteil der Studienteilnehmer die zweite BV-Bestimmung (T II, siehe Abschnitt 2.2.2).

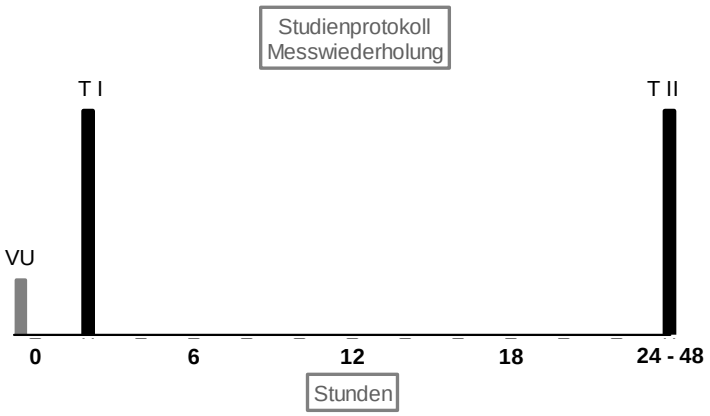


Abb. 6: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll Messwiederholungen

In **Studie II** (Abb. 7) wurden die Teilnehmer gebeten vor der zweiten BV-Bestimmung eine Vollblutspende am Institut für Transfusionsmedizin des Uniklinikums Leipzig durchführen zu lassen. Die Blutspende sollte dabei ca. 24 Stunden nach der ersten BV-Bestimmung stattfinden, sodass sichergestellt war das die gebundene Menge CO im Blut wieder vollständig abgegeben war.

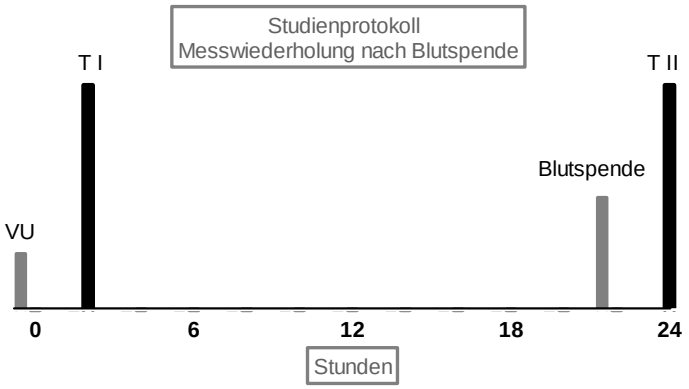


Abb. 7: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll Messwiederholungen nach Blutspende

Zur Bestimmung der Halbwertszeit **(Studie III)** wurden bei 20 Probanden nach einer BV-Bestimmung in einen Zeitraum von 6 Stunden weiter Blutproben entnommen und sofort analysiert (Abb. 8). Der Ablauf der Voruntersuchungen und der BV-Bestimmung entsprach Studie I und II. Zwischen den Blutproben konnten die Probanden normalen Alltagsaufgaben nachgehen, sollten aber keine sportlichen Aktivitäten durchführen und stündlich zur Blutentnahme erscheinen. Des Weiteren wurden die Probanden angehalten CO-Quellen zu meiden (z.B. Nikotinkonsum).

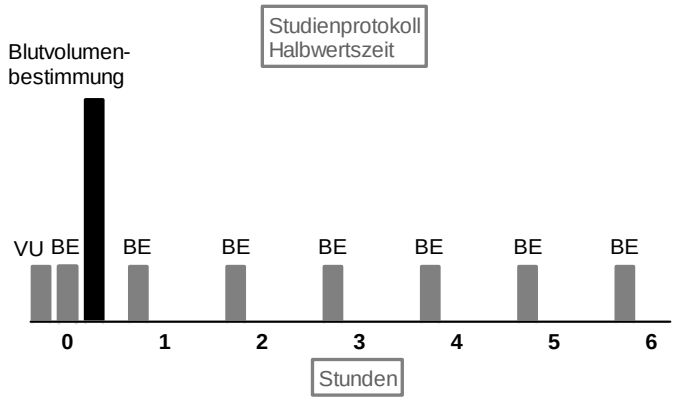


Abb. 8: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll Bestimmung der Halbwertszeit

In einer weiteren Versuchsreihe **(Studie IV)** wurde die CO-Belastung beim Konsum von Zigaretten untersucht. Dazu sollten 10 rauchende Probanden 3 Zigaretten in kurzem Abstand inhalieren (Abb. 9). Vor der Untersuchung wurden die Probanden aufgefordert, 6 Stunden nicht zu rauchen. Kurz vor der ersten Zigaretteninhalation erfolgte die erste Blutprobe zur Ermittlung der COHb-Ausgangskonzentration. Nach jeder konsumierten Zigarette wurde eine erneute Blutprobe entnommen und analysiert. Die letzte Blutentnahme erfolgte 5 Minuten nach dem Zigarettenkonsum.
Nach Herstellerangaben betrug die CO-Belastung pro gerauchter Zigarette 10 mg CO. Die Probanden sollten 55 mm der Zigaretten rauchen und dabei den Rauch bis in die Lunge inhalieren.

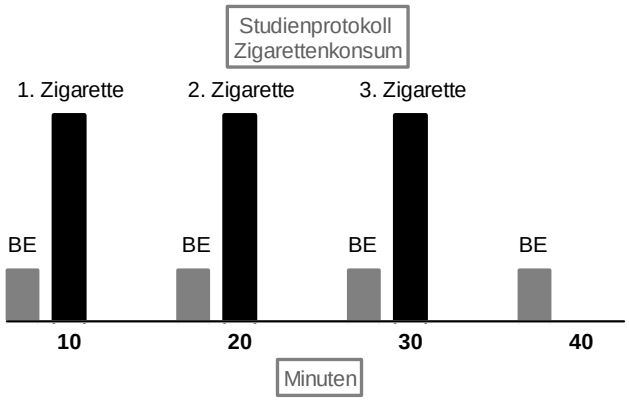


Abb. 9: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll CO-Belastung von Zigaretten

Vor der Untersuchungsreihe wurde experimentell die CO-Konzentration in Zigarettenrauch nach Filterdurchgang ermittelt. In Abbildung 10 ist das Messsystem dargestellt. Es wurde ein CO-Messgerät der Firma Fluke

verwendet. Aufgrund des Messbereiches des CO-Messgerätes von 0 - 1000 ppm musste der Zigarettenrauch mit Umgebungsluft verdünnt werden. Hierzu wurden 150 ml Zigarettenrauch mit 3000 ml Umgebungsluft verdünnt. Es ergab sich ein Gesamtvolumen von 3150 ml. Der Zigarettenrauch war somit 21 fach verdünnt.



Abb. 10: Messsystem zur Bestimmung der CO-Konzentration in Zigarettenrauch

2.2.2 Blutvolumenbestimmung

Um Fehlerquellen einer indirekten Messung zu vermeiden, wurde das CO-Bolusverfahren am Institut für Sportmedizin methodisch zu einer Direktmessung verändert. Für die Prozedur wurde ein neues Spirometer entwickelt (Abb. 11), welches die Inhalation des gesamten CO-Bolus mit dem ersten Atemzug erlaubt (in Anlehnung an Schmidt et al. 2005) und die weitere Atmung für 15 min in einem geschlossenen Atemkreislaufsystem ermöglicht.

Durchführung:

Nach der Verbindung des Probanden mit dem Atmungssystem (Abb. 11) über das Mundstück (zugleich Bakterien- und Virenfilter) **A** (Abb. 11) wurden die Teilnehmer gebeten, vollständig in das Spirometer auszuatmen und anschließend den Atem kurze Zeit anzuhalten. In der Zeit des Luftanhaltens wurde die individuelle CO-Dosis über zwei Perfusor-Spritzen (Braun AG, nicht abgebildet, Verwendung bei Probanden 1-64) und nach einer Modifizierung über einer Glasspritze (Fortuna, Poulten & Graf GmbH; Probanden 65-104) **H** (Abb. 11) in das Atemsystem appliziert. Die Modifizierung betraf zusätzlich zur Änderung der Bolusabfüllung auch den Applizierungsort **B** (Abb. 11). Dieser wurde näher zum Mundstück **A** (Abb.

11) verlagert. Die Auswirkungen der methodischen Verbesserungen werden in den Ergebnissen und der Diskussion ausführlich dargestellt. Während der Bolus-Applizierung wurden die Probanden aufgefordert, eine tiefe Einatmung auszuführen. Durch die hohe Affinität von CO zu Hämoglobin diffundiert in den ersten Sekunden der größte Teil des CO-Bolus in das Blut (Vergleich Schmidt et al. 2005). Zur Unterstützung des Vorganges der CO-Diffusion sollten die Probanden nach der Einatmung für 10 sec die Luft anhalten. Dem folgte eine 15-minütige Atmung in einem geschlossenen Atemsystem **D** (Abb. 11 Wenoll-System, EMS GmbH). In das Atemsystem wurde über einen Durchflussmesser (Krohne GmbH) **G** (Abb. 11) an einer Sauerstoffflasche (Conoxia, Linde AG) kontinuierlich O_2 nachgeführt (0,3-0,6 l/sec). Die O_2- und CO-Konzentration im System wurde mittels eines CO-O_2 Sensors (Prototyp, ACEOS GmbH; CO-220 Fluke GmbH) minütlich bestimmt. Um die Anreicherung von CO_2 zu verhindern, ist in dem Wenoll-Kreislaufsystem ein CO_2-Absorber **E** (Abb. 11) integriert. Zur Überprüfung von Gas-Lecks (Mundstück, Nasenklammer, Anschlüsse) wurde der schon oben genannte CO-Analysator neben der Konzentrationskontrolle im Inneren des Systems ebenso herangezogen. Die individuelle **CO-Dosis** betrug 1 ml CO pro kg fettfreier Körpermasse (FFM) bei weiblichen Probanden und 1 ml CO pro kg Körpermasse (KG) bei männlichen Probanden, welche in Voruntersuchungen ermittelt wurde.

Am Ende der Rückatmungsphase wurden die Probanden gebeten vollständig in das Atmungssystem auszuatmen. Über einen Durchflussmesser (Easy-on-PC, ndd AG) **C** (Abb. 11) wurde das genaue Ausatemvolumen ermittelt. Das Gesamtsystemvolumen (GV) wurde aus der Summation des individuellen Residualvolumen (RV) der Studienteilnehmer (ermittelt aus Referenzwerten für Lungenvolumina in Stocks et al. 1995), dem gemessenen Ausatemvolumen (V_{exp}) und dem Restvolumen des Atmungssystems (V_{System} = Schlauchvolumen + Absorbervolumen) bestimmt. Über die CO-Konzentration im Gesamtvolumen (Wenoll-System, Rückatmungsbeutel) konnte das nicht aufgenommene CO ($CO_{Rest;}$ im System verbliebene CO) berechnet werden.

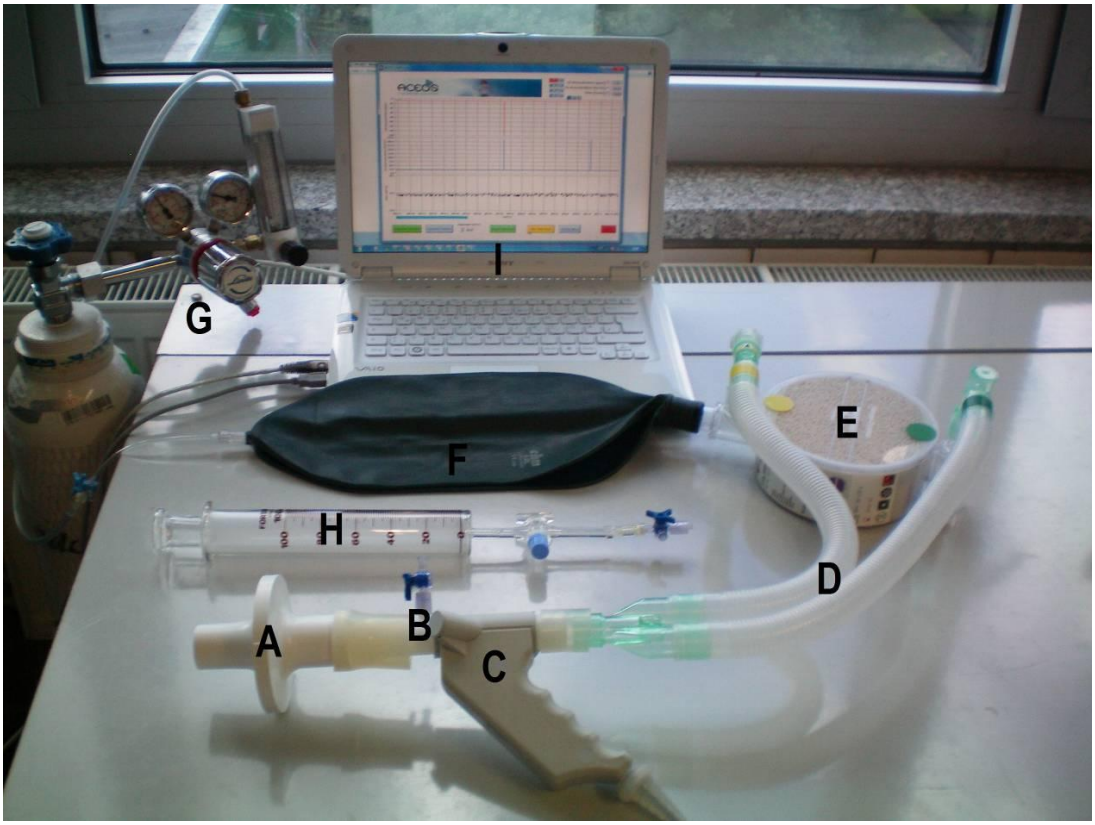


Abb. 11: Aufbau Atmungssystem Bolusmethodik. **A** Mundstück & Bakterienfilter, **B** Dreiwegehahn zum Anschluss des CO-Bolus und des CO-O_2-Sensors, **C** Flowmesser, **D** Wenoll-Kreislaufsystem, **E** CO_2 Absorber, **F** Rückatmungsbeutel, **G** Sauerstoffflasche mit Druckminderer und Durchflussmesser **H** Glasspritze mit CO-Bolus, **I** Computer für Flussmessung

Ablauf einer Blutvolumenbestimmung im Detail (Bolusmethodik):

1. Aufklärungsgespräch über den Ablauf der Messung und Risiken der Untersuchung (Einverständniserklärung, Anamnese)
2. Aufnahme verschiedener Parameter mit Hilfe eines Fragebogens (biologische Daten, Lebensweise, Eigenanamnese, Ausschluss Schwangerschaft)
3. Voruntersuchungen
    a. Kleine Lungenfunktion mit der Spirometrie (Flowscreen, Jäger) zum Ausschluss von Lungenerkrankungen
    b. Bioimpedanz-Messung (Impedanzanalyser STA/BIA, Akern) zur Bestimmung der fettfreien Masse und Messung des Körpergewichts
    c. Ruheblutdruckmessung
    d. Bestimmung der Untersuchungsbedingungen (Luftdruck, Temperatur, Luftfeuchtigkeit)

4. Bestimmung des Ausgangs-COHb-Wertes, der Hb-Konzentration (Blutanalyse OSM3 bzw OSM80, Radiometer GmbH) mit Hilfe der CO-Hämoxymetrie und des Hämatokritwertes (Haematokrit 20, Hettich GmbH)
    a. Kapillare Blutentnahme aus dem hyperämisierten Ohrläppchen
    b. Analyse in den jeweiligen Messgeräten
5. Zuführung des CO-Bolus (1 ml pro kg FFM/KG weibliche/männliche Probanden) und 15-minütige Atmung in einem geschlossenen Atemsystem
    a. Abfüllen des CO-Bolus in Perfusorspritze (Braun AG, Proband 1-64) / Glasspritze (Fortuna, Poulten & Graf GmbH, Proband 65-104)
    b. Anschließen des Probanden an Atmungssystem mit Sauerstoffzufuhr und CO_2-Absorber (Wenoll System, EMS GmbH)
    c. Zuführung des CO-Bolus (Methodik nach Schmidt et al. 2005)
    d. jede 2. Minute kapillare Blutabnahmen aus dem hyperämisierten Ohrläppchen und Analyse der Blutproben am OSM3 bzw. OSM80 (Radiometer GmbH)
    e. Sauerstoffsättigung wird über Pulsoxymetrie kontrolliert
    f. minütliche Kontrolle der O_2-Konzentration im Atemsystem (O2/CO-Sensor, ACEOS GmbH)
    g. Nach 15 Minuten Trennung des Probanden vom Atemsystem
6. Bestimmung des Restvolumens und der Restkonzentration von CO im Atemsystem und Berechnung des Residualvolumens des Probanden
    a. Ermittlung des Ausatemvolumens nach vollständiger Entleerung des Atemsystems mit Hilfe eines Flowmeters (easy-on-pc, ndd AG)
    b. Messung der Rest-CO-Konzentration im System (O2/CO-Sensor, ACEOS GmbH; CO-220, Fluke GmbH)
    c. Berechnung des individuellen Residualvolumens (Stocks et al. 1995)
7. Berechnung der Gesamthämoglobinmenge (tHb-mass), des Erythrozytenvolumens (RCV) und des Blutvolumens (BV)
8. Auswertung mit dem Probanden

Die zweite BV-Bestimmung in Studie I und Studie II wurde analog durchgeführt. Eine Befragung über etwaige Blutverluste (Verletzung, Regelblutung bei Frauen) zwischen Messung I und Messung II wurde vorgenommen.

2.3 Datenerhebung

In Tabelle 3 sind die Parameter aufgelistet, welche vor und während der Untersuchungen erhoben und ausgewertet wurden.

In den Voruntersuchungen wurden anthropometrische Daten (Größe, Gewicht), Parameter der Lungenfunktion über die Spirometrie (VC, FVC,

FEV1), kardiale Basisparameter (Hf, RR) und die Körperzusammensetzung (FFM, BCM, TBW, FM, ECW) über eine Bioimpedanzmessung bestimmt. Luftdruck, Temperatur und Luftfeuchtigkeit wurden ermittelt und erfasst.

Blutentnahmen Blutvolumenbestimmung

Vor der BV-Bestimmung wurde ein Ohrläppchen mittels Finalgon® Salbe hyperämisiert. Nach kurzer Einwirkzeit und Entfernung des Finalgons® wurden den Probanden aus dem hyperämisierten Ohrläppchen mindestens zwei Blutproben über mit Heparin beschichtete Glaskapillaren entnommen. Die Blutproben wurden direkt im Anschluss in einem Blutanalysator (OSM3/OSM80, Radiometer GmbH) oxymetrisch auf die Kohlenmonoxid-Hämoglobinkonzentration (COHb) untersucht. Um durch die Entnahme oder das Gerät bedingte fehlerhafte Werte zu vermeiden, wurde die Durchführung des Versuchs erst dann fortgesetzt, wenn zwei konsekutive Werte eine Differenz von maximal 0,1% aufwiesen. Eine weitere Blutprobe wurde zur Bestimmung des Hämatokrits (Hkt) in einer Zentrifuge (Hettich GmbH) weiterverarbeitet und vermessen.

In der ersten Minute nach Beginn des Testes wurde eine arterialisierte Blutprobe aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen und im genannten Hämoximeter (OSM3/OSM80, Radiometer GmbH) unverzüglich analysiert. Weitere Blutproben werden in den Minuten 3, 5, 7, 9, 11, 13 und 15 genommen und ebenfalls analysiert (Abb. 12). Die COHb-Kinetik zeigte in Voruntersuchungen ab der 9. Minute ein Steady-State.

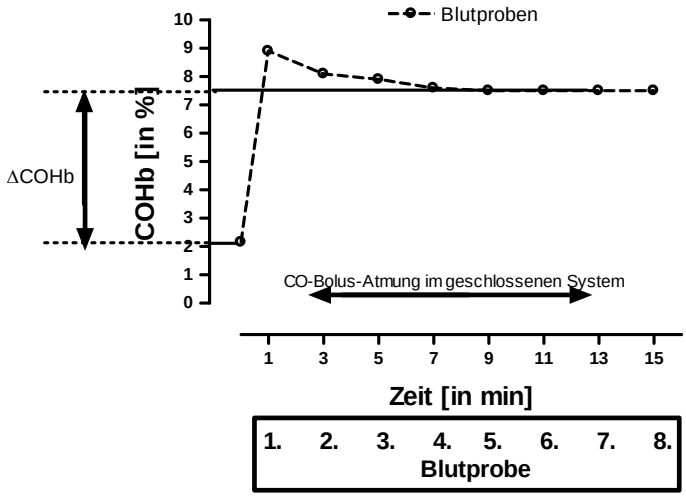


Abb. 12: COHb-Verlauf bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlossenen System mit zeitlicher Abfolge der Blutprobenentnahme (kapillar 55 µl)

Tabelle 3: Untersuchungsparameter

Messverfahren	Parameter
Meteorologie	Luftdruck, Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit
Anthropometrie	Größe, Gewicht
RR	Hf, Blutdruck
Spirometrie	VC, FVC, FEV1
Oxymetrie	COHb, O_2Hb, SO_2, tHb, MetHb
Bioimpedanz	FFM, TBW , BCM, ECW, BMR
Fragebogen	Lebensweise (Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, sportl. Aktivität)

Blutentnahmen bei Messung der Halbwertszeit / Messung der CO-Belastung von Zigaretten

- zeitlicher Ablauf der Blutproben siehe Studienprotokoll (Abb. 8 und Abb. 9)
- methodischer Ablauf der Blutentnahmen siehe 2.3 Datenerhebung „Blutentnahmen Blutvolumenbestimmung“

2.4 Datenauswertung

Die qualitative und quantitative Auswertung der Untersuchungsparameter beschränkte sich auf die in der Einleitung formulierten Fragestellungen.

Berechnungen Blutvolumenbestimmung

Die tHb-Masse wurde mit folgender Formel berechnet (Burge et al. 1995; an verwendete Methodik angepasst), wobei der ∆**COHb** aus der Steady-State-Konzentration abzüglich der COHb-Ruhekonzentration gebildet wurde.

$tHb\text{-}mass = K \times CO_{Berechnung} \times 100 \times (\Delta COHb \times 1{,}39)^{-1}$

- tHb-mass = totale Hämoglobinmasse (g)
- K = herrschender Luftdruck x 760^{-1} x (1 + (0,003661 x herrschende Temperatur))
- $CO_{Berechnung}$ = CO_{adm} (ml) - (CO_{adm} x 0,0032 x t_{Atmung} (min))** – CO_{Rest} (ml)
  ** Korrekturfaktor für CO-Bindung an Myoglobin (Prommer et al. 2007)
- ∆COHb = Differenz zwischen Ausgangs-COHb und Steady State-COHb (%)
- 1,39 = Hüfnersche Zahl (ml CO x gHb^{-1})

CO_{Rest} = GV x CO-Konzentration System (mit GV = RV + V_{exp} + V_{System})

- GV = Gesamtvolumen des Atmungssystem + Residualvolumen
- RV = Residualvolumen
- V_{exp} = Ausatemvolumen
- V_{system} = Absorbervolumen + Schlauchvolumen + Volumen Rückatmungsbeutel

Das Erythrozytenvolumen (RCV) und das Blutvolumen (BV) wurden mit nachstehenden Formeln berechnet (Heinecke et al. 2001):

RCV = (tHb-mass / MCHC) x 100

- RCV = Erythrozytenvolumen (ml)
- MCHC = mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (g/dl)

BV = RCV x 100 / Hct x F

- BV = Blutvolumen (ml)
- Hct = Hämatokrit (%)
- F = Zell Faktor (0,91 auf Meereshöhe)

Berechnungen Halbwertszeit

Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) wurde mit Hilfe des Zerfallsgesetzes bestimmt. Die Zerfallsfunktion lässt sich einfacher ermitteln, wenn die Messwerte auf den Basiswert normiert werden, d.h. bei allen Messwerten zu den jeweiligen Messzeitpunkten wird der Basislevel subtrahiert. Nach der Normierung nähern sich die Funktionswerte dem Grenzwert 0 an.

$f(t) = N_0 \times e^{-\lambda t}$

$\rightarrow N = N_0 \times e^{-\lambda t}$

$\rightarrow \frac{N}{N0} = e^{-\lambda t}$

$\rightarrow \ln(\frac{N}{N0}) = -\lambda t$

$\rightarrow t = \frac{1}{-\lambda} \times \ln(\frac{N}{N0})$

$\rightarrow t = \frac{1}{\lambda} \times \ln(\frac{N0}{N})$

$\rightarrow T_{1/2} = \frac{1}{\lambda} \times \ln 2$ (Halbwertszeit)

$\rightarrow T_{1/100} = \frac{1}{\lambda} \times \ln 100$ (Zeit, nach der N 1% des Startwertes)

- N_0 = Relative Anzahl der Teilchen / Konzentration (auf Basis wert normiert) zu Beginn des Zeitabschnittes t (hier zum Startzeitpunkt 0 h)
- N = Noch vorhandene relative Anzahl der Teilchen / Konzentration (auf Basiswert normiert) nach Ablauf der Zeit t
- λ = die für die Teilchen charakteristische Verfallskonstante (Krümmung)
- e = Basis des natürlichen Logarithmus (e = 2,71828)
- t = Zeit

Berechnung Konzentration Zigarettenrauch

Aufgrund des Messbereiches von 0 - 1000 ppm des CO-Messgerätes musste der Zigarettenrauch mit Umgebungsluft verdünnt werden. Hierzu wurden 150 ml Zigarettenrauch mit 3000 ml Umgebungsluft verdünnt. Es ergab sich ein Gesamtvolumen von 3150 ml. Die Berechnung wurde wie folgt durchgeführt:

$$\mathbf{V_{gesamt} \times \sigma_{gesamt} = V_{Zigarettenrauch} \times \sigma_{Zigarettenrauch}}$$

$$\rightarrow \sigma_{Zigarettenrauch} = V_{gesamt} \times \sigma_{gesamt} \times V_{Zigarettenrauch}^{-1}$$

- V_{gesamt} = Gesamtvolumen (Luft + Zigarettenrauch; ml)
- $V_{Zigarettenrauch}$ = Volumen Zigarettenrauch (ml)
- σ_{gesamt} = CO-Gesamtkonzentration (Luft + Zigarettenrauch; ppm)
- $\sigma_{Zigarettenrauch}$ = CO-Konzentration Zigarettenrauch (ppm)

Berechnung CO-Masse pro Zigarette

Die COHb-Erhöhung (∆COHb%) gibt an wie viel Prozente der tHb-Masse mit CO gesättigt sind. Bei bekannter absoluter tHb-Masse kann die mit CO gesättigte tHb-Masse ($COHb_{mass}$) bestimmt werden.

$$\mathbf{tHb_{mass} \times 100\%^{-1} = COHb_{mass} \times \Delta COHb\%^{-1}}$$

$$\rightarrow COHb_{mass} = tHb_{mass} \times 100\%^{-1} \times \Delta COHb\%$$

Aus der mit CO gesättigten tHb-Masse ($COHb_{mass}$) lässt sich über die Hüfnersche-Zahl das CO Volumen an Hämoglobin (V_{CO}) berechnen.

$V_{CO} = COHb_{mass}$ x 1,39 ml/g

Die Masse von CO an Hämoglobin berechnet sich aus der Dichte von CO bei 37°C (1,1 kg/m^3).

$m_{CO} = V_{CO}$ x 1,1 kg/m^3 (Dichte von CO bei 37°C)

- tHb_{mass} = totale Hämoglobinmasse (g)
- $COHb_{mass}$ = Hämoglobinmasse gesättigt mit CO (%)
- ΔCOHb% = Anstieg des COHb (%)
- V_{CO} = Volumen von CO an Hämoglobin (ml)
- m_{CO} = Masse von CO an Hämoglobin (mg)
- 1,39 ml/g = Hüfnersche Zahl (ml CO x gHb^{-1})

2.5 Messgeräte

In Verbindung mit dieser Studie kamen folgende Geräte zum Einsatz:

Oxymetrie

Blutgasanalysator der Firma Radiometer GmbH (Denmark) Typ „OSM3“ / „ABL80 CO-OX OSM Version (OSM80)“

Atemsystem

Atemsystem der Firma EMS GmbH (Germany) Typ „Wenoll System“ mit CO_2-Absorber

Spirometer

PC-Spirometer der Firma ndd AG (Switzerland) Typ „Easy-on-PC“

Hämatokrit-Bestimmung

Zentrifuge der Firma Hettich GmbH (Germany) Typ „Heamatokrit 20“

Bioimpedanzmessung

Messgerät der Firma Akern (Italy) Typ „STA/BIA“

CO / O_2 Analysator

CO-Analysator der Firma Fluke (USA) Typ „CO-220“ und CO-O_2-Analysator der Firma ACEOS GmbH (Germany) Typ „Prototyp“

Prüfgas

Hochreines CO-Gas (Reinheitsstufe 3,7 = Reinheit von mindestens 99,7%) der Firma Linde AG (Germany)

Atemgas

Medizinischer Sauerstoff der Firma Linde AG (Germany) Typ „Conoxia“

2.6 Statistik

Sämtliche statistische Auswertungen erfolgten mit den Programmen SPSS 11.0 (SPSS Inc., Illinois, USA) und GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., California, USA).

Für die deskriptive Statistik wurden arithmetisches Mittel und Standardabweichung berechnet.

Die Reliabilität der Methode wurde mit einer Test-Retest-Korrelationsanalyse und durch die Ermittlung des Typical-Error von Messwiederholungen geprüft (Hopkins 2000). Der Typical-Error (TE) ist die Standardabweichung der Differenzen der Testwiederholung dividiert durch die Wurzel der Anzahl der Testwiederholungen. Die Grenzen der Übereinstimmung wurden berechnet, indem der Typical-Error mit 1,96 (95% Konfidenzintervall), 2,58 (99%) und 3,01 (99,9%) multipliziert wurde.

Um die Testdifferenzen graphisch darzustellen, wurde das Bland-Altman-Plot benutzt (Bland et al. 1986), welches sich als Verfahren der Wahl für den Vergleich von Messmethoden etabliert hat (Grouven et al. 2007). Zur Berechnung von Mittelwertsunterschieden wurde der t-Test bei großer Stichprobenzahl und der Wilcoxon-Rangsummentest bei kleiner Stichprobenzahl (n <10) verwendet.

Signifikanzschranken:	$p > 0,05$	nicht signifikant (ns)
	$p < 0,05$	signifikant (*)
	$p < 0,01$	hoch signifikant (**)
	$p < 0,001$	höchst signifikant (***)

3 Ergebnisse

Bei der Überprüfung der Reliabilität und Validität der neu entwickelten Methodik werden die hämatologischen Messwerte von Test I und II verglichen. Im Mittelpunkt der Betrachtung steht dabei der direkt gemessene Parameter „tHb-Masse“. Die aus Hämatokrit (Hkt) und Hämoglobin-konzentration (tHb) abgeleiteten Parameter Erythrozytenvolumen (RCV) und Blutvolumen (BV) werden ebenfalls dargestellt. Vor allem das BV unterliegt aber durch schnelle Veränderungen des Plasmavolumens (PV) starken physiologischen Schwankungen (Veränderungen des Hkt), umso stärker trifft dies nach einer Blutspende zu.

3.1 COHb-Kinetik während der 15-minütigen Testphase

In Tabelle 4 und Abbildung 13 wird der zeitliche Verlauf der COHb-Konzentration in der 15-minütigen Testphase dargestellt. Nach der Verab-reichung des CO-Bolus im ersten Atemzug und der Weiteratmung in einem geschlossenen Atemsystem steigt die COHb-Konzentration in der ersten Minute auf ein Maximum an. Zwischen Minute 1 und 9 wird ein exponentieller Abfall des mit CO gesättigten Hämoglobins ersichtlich. Ab der neunten Minute kommt es nahezu zu einem konstanten COHb-Verlauf (Steady-State) bis Minute 15. Die Mittelwerte und die Standardabweichung der einzelnen Messzeitpunkte gibt Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Veränderung des ΔCOHb über die Zeit von 15 min bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlossenen System

Zeit	1	3	5	7	9	11	13	15
N = 245								
ΔCOHb (%)								
MW*	6,10	5,56	5,28	5,14	5,05	5,06	5,00	5,00
SD*	0,81	0,70	0,68	0,66	0,62	0,66	0,63	0,65

* MW Mittelwert und SD Standardabweichung in der Studienpopulation

Für die Kalkulation der tHb-Masse und der abgeleiteten Parameter RCV und BV wurden die ΔCOHb-Werte aus Minute 9, 11, 13 und 15 gemittelt.

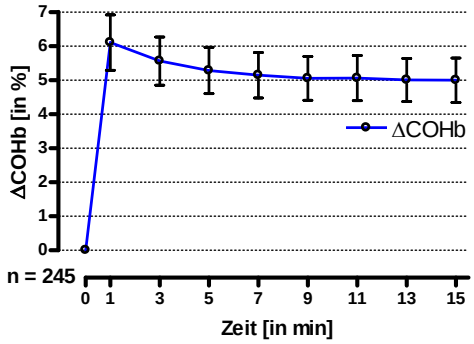


Abb. 13: Veränderung der ΔCOHb-Konzentration über die Zeit von 15 min bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlossenen System (MW±SD)

Zusammenfassung: COHb-Kinetik während der Testphase

1. Nach Bolusinhalation wird in der ersten Minute ein Maximum erreicht.
2. Zwischen Minute 1 und 9 wird ein exponentieller Abfall der COHb-Konzentration sichtbar.
3. Ab der neunten Minute stellt sich ein COHb-Steady-State ein.

3.2. Wiederholungsmessungen (Studie I)

Um die Reliabilität der Methodik zu testen wurde die tHb-Masse zu 2 Messzeitpunkten, in der überwiegenden Anzahl der Messungen innerhalb von 24 Stunden, bei 104 Probanden bestimmt.

In Tabelle 5 werden die ΔCOHb-Konzentration, der verabreichte CO-Bolus, das gemessene Restvolumen des Atemsystems und das CO-Volumen, welches nicht an Hämoglobin gebunden war, aus Test I und II als Mittelwert und Standardabweichung zusammengestellt.

Tabelle 5: ΔCOHb, CO-Bolus, CO an Hb, Systemvolumen und im System verbliebenes CO-Volumen in den Wiederholungsmessungen

	Test I (n = 104)	Test II (n = 104)	p†
ΔCOHb (%)*	5,05 ± 0,6	5,05 ± 0,6	0,7261 (ns)
CO-Bolus (ml)*	57,05 ± 11,6	57,05 ± 11,6	1,0 (ns)
CO an Hb gebunden*	55,41 ± 11,61	55,38 ± 11,60	0,046
Restvolumen im System (ml)*	6449 ± 725	6462 ± 854	0,83 (ns)
CO Rest System (ml)*	0,63 ± 0,2	0,66 ± 0,2	0,05

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Die ΔCOHb-Konzentration lag bei Test I sowie auch bei Test II bei 5% (± 0,6) und zeigte bei der statistischen Überprüfung keinen Unterschied. Der applizierte CO-Bolus betrug in Test I wie auch in Test II 57,05 ml (± 11,6).
Das vom Hämoglobin gebundene CO-Volumen vom Gesamt-Bolus wurde in Test I mit 55,41 ml (± 11,6) und in Test II mit 55,38 ml (± 11,6) ermittelt. Ein statistischer Unterschied konnte nachgewiesen werden (p = 0,046). Das Restvolumen im System (Atemsystem + Residualvolumen) betrug in Test I 6449 ml (± 725) und in Test II 6462 ml (± 854).
Das nicht im Blut gebundene CO (Rest-CO, im System und Lunge verblieben) wurde in Test I mit 0,63 ml (± 0,2) und in Test II mit 0,66 ml (± 0,2) gemessen. In der statistischen Prüfung ergab sich ein signifikanter Unterschied (p =0,046).
In Tabelle 6 werden die Hämoglobinkonzentration (tHb) und der Hämatokrit (Hkt) in Test I und Test II aufgelistet. Die tHb wurde in Test I mit 9,2 mmol/l (± 0,97) und in Test II mit 9,0 mmol/l (± 0,93) gemessen. Der Hkt lag im Prätest bei 0,442 (± 0,037) und im Posttest bei 0,435 (± 0,037). Beide Parameter sind in Test II signifikant niedriger im Vergleich zum ersten Test.

Tabelle 6: tHb und Hkt bei wiederholter Messung

	Test I (n = 104)	Test II (n = 104)	p†
tHb (mmol/l)*	9,2 ± 0.97	9,0 ± 0,93	<0,0001
Hkt (l/l bzw. $\%_{x0,01}$)*	0,442 ± 0,037	0,435 ± 0,037	0,0025

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

3.2.1 Prüfung der Reliabilität – Vergleich der tHb-Masse Test I vs II

Die Schwankungsbreite der Übereinstimmung (Streuung) der tHb-Masse in Test I und Test II werden in Abbildung 14 im Bland-Altman-Plot dargestellt. Ein systematischer Fehler (Verzerrung) kann im Bland-Altman-Plot ausgeschlossen werden. In Test I wurde eine tHb-Masse von 837 g (± 224) im Studienkollektiv ermittelt. Die tHb-Masse in Test II betrug 836 g (± 226). Die mittlere Differenz der Wiederholungstests beträgt 0,83 g (± 23,0). Dies ergibt eine mittlere relative Differenz von 0,1% (Tabelle 7). In der statistischen Prüfung lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den wiederholt gemessen tHb-Masse im Studienkollektiv feststellen.

Tabelle 7: tHb-Masse bei wiederholter Messung

	Test I (n = 104)	Test II (n = 104)	Differenz	p†
tHb-mass (g)*	837 ± 224	836 ± 226	0,83 ± 23,0	0,8454 (ns)

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Beim Vergleich der tHb-Masse in Test I und in Test II fanden wir einen sehr hohen Zusammenhang von r = 0,9949 in der Korrelationsanalyse (Abb. 15). Damit ergibt sich im Gesamtkollektiv ein absoluter Typical-Error der Messwiederholungen (95% Konfidenzintervall) von 16,2 g (± 31,7); dies entspricht einem relativen Typical-Error von 1,9 % (± 3,7). Bezogen auf eine tHb-Masse von 836 g (Mittelwert von Test I), würde eine Veränderung von 32 g im zweiten Test die Grenzen der Übereinstimmung bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ überschreiten und damit als „echte“ Veränderungen interpretiert werden. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (99% Konfidenzintervall) und $p < 0,001$ (99,9% Konfidenzintervall) dürfte die Differenz der tHb-Masse in den Wiederholungsmessungen 42 g bzw. 49 g nicht überschreiten.

Betrachtet man den Typical-Error der Probanden (Probanden 65-105) nach der Modifizierung der Methodik (Glasspritze und Applizierungsort des Bolus, siehe Methodik 2.2.2) ergibt sich ein Wert von 1,3 % (± 2,5). Der absolute Fehler der Messwiederholungen beträgt 11,1 g (± 21,8 g, 95% Konfidenzintervall).

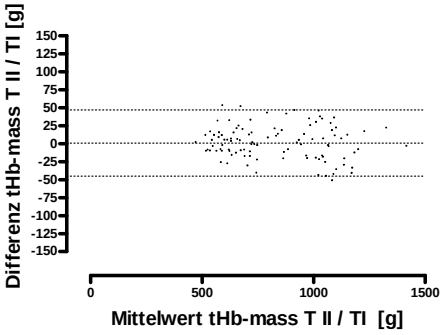


Abb. 14: Bland-Altman-Plot der tHb-Masse für Test I und II mit d = MW der tHb-mass-Differenzen und Übereinstimmungsgrenzen d ± 1,96 x SD (95% Konfidenzintervall)

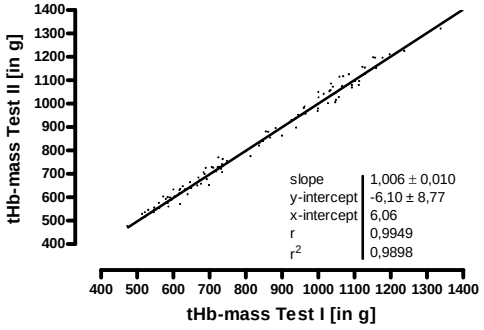


Abb. 15: Korrelation und Regressionsgerade der tHb-Masse (test-retest-correlation) zwischen Test I und Test II

Zusammenfassung: tHb-Masse bei wiederholter Messung

1. Die gemessene tHb-Masse in Test I (836 g) und II (837 g) unterscheidet sich nicht.
2. In der Korrelationsanalyse zeigt sich ein sehr hoher Zusammenhang ($r = 0{,}9949$, $r^2 = 0{,}9898$) zwischen den gemessenen tHb-Massen in Test I und II.
3. Der Typical-Error der Messwiederholungen im Gesamtkollektiv bezogen auf die tHb-Masse beträgt 1,9 %.
4. Die modifizierte Methodik erreicht einen Typical-Error von 1,3 %.

3.2.2 Prüfung der Reliabilität – Vergleich des Erythrozytenvolumens Test I vs II

Die Schwankungsbreite der Übereinstimmung (Streuung) des Erythrozytenvolumens (RCV) in Test I und Test II werden in Abbildung 16 im Bland-Altman-Plot dargestellt. Ein systematischer Fehler (Verzerrung) kann im Bland-Altman-Plot ausgeschlossen werden. In Test I wurde ein RCV von 2390 ml (± 602) im Studienkollektiv ermittelt. Das RCV in Test II betrug 2402 ml (± 614). Die mittlere Differenz der Wiederholungstests beträgt 10 ml (± 91). Dies ergibt eine mittlere relative Differenz von 0,4% (Tabelle 8). In der statistischen Prüfung lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den wiederholt gemessenen RCV im Studienkollektiv feststellen.

Tabelle 8: Erythrozytenvolumen bei wiederholter Messung

	Test I (n = 104)	Test II (n = 104)	Differenz	p†
Erythrozytenvolumen (ml)*	2390 ± 602	2402 ± 614	10 ± 91	0,2057 (ns)

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Beim Vergleich des RCV in Test I und in Test II fanden wir einen sehr hohen Zusammenhang von r = 0,9889 in der Korrelationsanalyse (Abbildung 17). Damit ergibt sich im Gesamtkollektiv ein absoluter Typical-Error der Messwiederholungen (95% Konfidenzintervall) von 64,3 ml (± 126); dies entspricht einem relativen Typical-Error von 2,7 % (± 5,3). Bezogen auf ein RCV von 2390 ml (Mittelwert von Test I), würde eine Veränderung von 126 ml im zweiten Test die Grenzen der Übereinstimmung bei einem

Signifikanzniveau von $p < 0,05$ überschreiten und damit als „echte“ Veränderungen interpretiert werden. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (99% Konfidenzintervall) und $p < 0,001$ (99,9% Konfidenzintervall) dürfte die Differenz des RCV in den Wiederholungsmessungen 166 ml bzw. 194 ml nicht überschreiten.

Betrachtet man den Typical-Error der Probanden (Probanden 65-105) nach der Modifizierung der Methodik (Glasspritze und Applizierungsort des Bolus, siehe Methodik 2.2.2) ergibt sich ein Wert von 2,4 % (± 4,7). Der absolute Fehler der Messwiederholungen beträgt 59,2 ml (± 116,0 ml, 95% Konfidenzintervall).

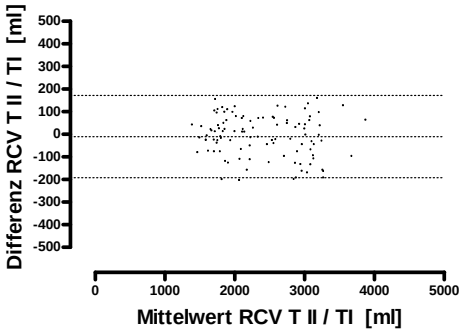


Abb. 16: Bland-Altman-Plot des RCV für Test I und II mit d = MW der RCV-Differenzen und Übereinstimmungs-grenzen d ± 1,96 x SD (95% Konfidenz-intervall)

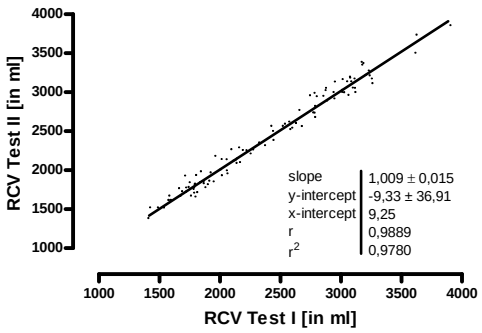


Abb. 17: Korrelation und Regressions-gerade des RCV (test-retest-correlation) zwischen Test I und Test II

Zusammenfassung: Erythrozytenvolumen bei wiederholter Messung

1. Das gemessene RCV in Test I (2390 ml) und II (2403 ml) unterscheidet sich nicht.
2. In der Korrelationsanalyse zeigt sich ein sehr hoher Zusammenhang ($r = 0,9889$, $r^2 = 0,9780$) zwischen den gemessenen Erythrozytenvolumina in Test I und II.
3. Der Typical-Error der Messwiederholungen im Gesamtkollektiv bezogen auf das RCV beträgt 2,7 %.
4. Die modifizierte Methodik erreicht einen Typical-Error von 2,4 %.

3.2.3 Prüfung der Reliabilität – Vergleich des Blutvolumens Test I vs II

Die Schwankungsbreite der Übereinstimmung (Streuung) des Blutvolumens (BV) in Test I und Test II werden in Abbildung 18 im Bland-Altman-Plot dargestellt. Ein systematischer Fehler (Verzerrung) kann im Bland-Altman-Plot ausgeschlossen werden. In Test I wurde ein BV von 5901 ml (± 1222) im Studienkollektiv ermittelt. Das BV in Test II betrug 6017 ml (± 1237). Die mittlere Differenz der Wiederholungstests beträgt 113 ml (± 414). Dies ergibt eine mittlere relative Differenz von 1,9% (Tabelle 9). In der statistischen Prüfung lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den wiederholt gemessenen BV im Studienkollektiv feststellen. Die Zunahme des BV in Test II gibt die signifikanten Unterschiede der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrit zwischen beiden Tests wieder.

Tabelle 9: Blutvolumen bei wiederholter Messung

	Test I (n = 104)	Test II (n = 104)	Differenz	p†
Blutvolumen (ml)*	5901 ± 1222	6017 ± 1237	113 ± 414	0,0003

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Beim Vergleich des BV in Test I und in Test II fanden wir einen sehr hohen Zusammenhang von r = 0,9672 in der Korrelationsanalyse (Abb. 19). Damit ergibt sich im Gesamtkollektiv ein absoluter Typical-Error der Messwiederholungen (95% Konfidenzintervall) von 222,5 ml (± 436); dies entspricht einem relativen Typical-Error von 3,7 % (± 7,3).

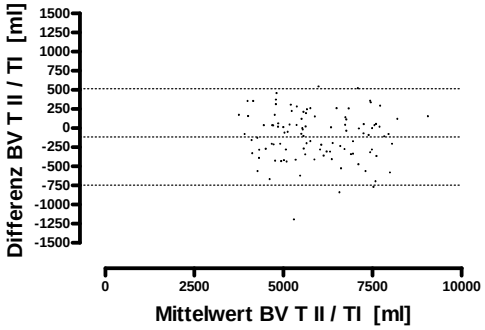


Abb. 18: Bland-Altman-Plot des BV für Test I und II mit d = MW der BV-Differenzen und Übereinstimmungsgrenzen d ± 1,96 x SD (95% Konfidenzintervall)

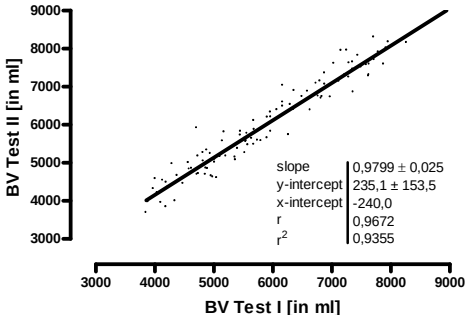


Abb. 19: Korrelation und Regressionsgerade des BV (test-retest-correlation) zwischen Test I und Test II

Bezogen auf eine BV von 5901 ml (Mittelwert von Test I) würde eine Veränderung von 436 ml im zweiten Test die Grenzen der Übereinstimmung bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ überschreiten und damit als „echte“ Veränderungen interpretiert werden. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (99% Konfidenzintervall) und $p < 0,001$ (99,9% Konfidenzintervall) dürfte die Differenz des BV in den Wiederholungs-messungen 574 ml bzw. 670 ml nicht überschreiten.

Betrachtet man den Typical-Error der Probanden (Probanden 65-105) nach der Modifizierung der Methodik (Glasspritze und Applizierungsort des Bolus, siehe Methodik 2.2.2) ergibt sich ein Wert von 4,1 % (± 8,0). Der absolute Fehler der Messwiederholungen beträgt 249 ml (± 488 ml, 95% Konfidenzintervall).

Zusammenfassung: Blutvolumen bei wiederholter Messung

1. Das gemessene BV in Test I (5901 ml) und II (6017 ml) unterscheidet sich signifikant.
2. In der Korrelationsanalyse zeigt sich ein sehr hoher Zusammenhang ($r = 0,9672$, $r^2 = 0,9355$) zwischen den gemessenen Blutvolumina in Test I und II.
3. Der Typical-Error der Messwiederholungen im Gesamtkollektiv bezogen auf das BV beträgt 3,7 %.
4. Die modifizierte Methodik erreicht einen Typical-Error von 4,1 %.

3.3. Messung vor und nach Blutspende (Studie II)

Um die Validität der Methodik zu testen, wurde die tHb-Masse vor und direkt nach einer Blutspende an 20 Probanden bestimmt.

In Tabelle 10 sind die ΔCOHb-Konzentration, der jeweilige CO-Bolus, die an Hämoglobin gebundene CO-Menge, das gemessenen Restvolumens des Atemsystems und die CO-Volumen, welche im System verblieben, aus Test II und II als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 10: ΔCOHb, CO-Bolus, CO an Hb, Systemvolumen und im System verbliebenes CO-Volumen in Test vor und nach Blutspende

	Vor Blutspende (n = 20)	Nach Blutspende (n = 20)	p†
ΔCOHb (%)*	4,90 ± 0,74	5,41 ± 0,84	<0,0001
CO-Bolus (ml)*	60,8 ± 14,4	60,8 ± 14,4	1,0 (ns)
CO an Hb gebunden (ml)*	59,19 ± 14,33	59,16 ± 14,19	0,7080 (ns)
Restvolumen im System (ml)*	6715 ± 1055	6670 ± 1176	0,5473 (ns)
CO-Rest System (ml)*	0,61 ± 0,2	0,64 ± 0,3	0,7155 (ns)

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Die ΔCOHb-Konzentration wurde im Test vor Blutspende mit 4,9 % (± 0,7) bestimmt. Nach der Blutspende betrug die ΔCOHb-Konzentration bei gleichem CO-Bolus 5,4 % (± 0,8). Die Erhöhung der ΔCOHb-Konzentration nach der Blutspende ist höchst signifikant ($p < 0,0001$). Der applizierte CO-Bolus betrug im Test vor wie auch im Test nach Blutspende 60,8 ml (± 14,4). Das an Hämoglobin gebundene CO-Volumen wurde im Test vor Blutspende mit 59,2 ml (± 14,3) und im Test nach Blutspende mit ebenfalls 59,2 ml (± 14,2) ermittelt. Das Restvolumen im Atemsystem (T1: 6715 ml ± 1055; T2: 6670 ml ± 1176) und das im System verbliebene CO-Volumen (TI: 0,61 ml ± 0,2; TII: 0,64 ml ± 0,3) war im Test vor und nach Blutspende nicht signifikant verschieden.

In Tabelle 11 werden die Hämoglobinkonzentration (tHb) und der Hämatokrit (Hkt) vor und nach Blutspende aufgelistet. Die tHb wurde im Test vor Blutspende mit 8,9 mmol/l (± 0,76) und im Test nach Blutspende mit 8,6 mmol/l (± 0,62) gemessen. Der Hkt lag im Prätest bei 0,440 l/l (± 0,031) und im Posttest bei 0,425 (± 0,021). Beide Parameter sind im Test nach Blutspende signifikant niedriger als im ersten Test.

Tabelle 11: tHb und Hkt vor und nach Blutspende

	Vor Blutspende (n = 20)	Nach Blutspende (n = 20)	Differenz	p†
tHb (mmol/l)*	8,90 ± 0,76	8,62 ± 0,62	0,28	0,0011
Hkt (l/l bzw. $\%_{x0,01}$)*	0,440 ± 0,031	0,425 ± 0,021	0,015	0,0055

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

3.3.1 Prüfung der Validität – Vergleich der tHb-Masse vor und nach Blutspende

Die tHb-Masse nahm bei allen getesteten Studienteilnehmern ab. Der Mittelwert der tHb-Masse (Tabelle 12) im Untersuchungskollektiv lag vor der Blutspende bei 901 g (± 188). Nach der Blutspende wurde eine tHb-Masse von 821 g (± 184) gemessen. Im Mittel betrug die Reduzierung der tHb-Masse 80 g (± 29); die Abnahme ist dabei höchst signifikant ($p < 0{,}001$). In Abbildung 20 ist die tHb-Masse zum jeweiligen Untersuchungstermin dargestellt.

Tabelle 12: tHb-Masse vor und nach Blutspende

	Vor Blutspende (n = 20)	Nach Blutspende (n = 20)	Differenz	p†
tHb-mass (g)*	900,8 ± 188	821,4 ± 184	79,5 ± 29	< 0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Berechnet man den Verlust an tHb-Masse anhand der jeweiligen Hämoglobinkonzentration (tHb) der Probanden und der bei der Blutspende abgenommenen Menge Blut (490 ml), ergibt sich im Mittel eine kalkulierte Reduzierung der tHb-Masse von 69 g (± 5) im Studienkollektiv.

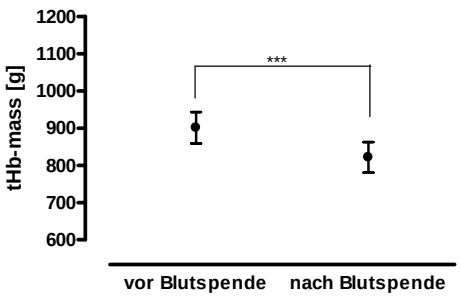


Abb. 20: tHb-Masse vor und nach Blutspende (MW±SD)

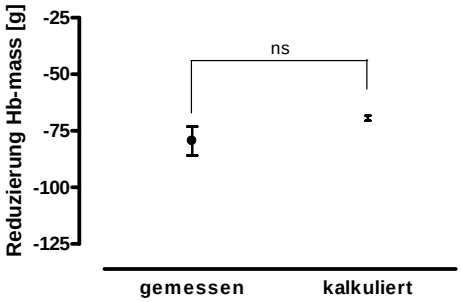


Abb. 21: gemessene und kalkulierte Differenz der tHb-Masse vor und nach Blutspende (MW±SD)

In Tabelle 13 und Abbildung 21 werden der gemessene Hämoglobinverlust und die kalkulierte Reduzierung von Hämoglobin dargestellt. Die Differenz zwischen der gemessenen Reduzierung (80 g ± 29) und der kalkulierten Reduzierung (69 g ± 5) betrug 10 g (± 28). Die statistische Prüfung auf Unterschiede zwischen gemessener und kalkulierter Differenz erreichte nicht das Signifikanzniveau ($p = 0{,}13$).

Tabelle 13: gemessener und kalkulierter Verlust von tHb-Masse nach Blutspende

	gemessen (n = 20)	kalkuliert (n = 20)	Differenz	p†
Verlust tHb-mass (g)*	-79,5 ± 28,7	-69,4 ± 5,0	10,1	0,1284

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Zusammenfassung: Hämoglobinmasse vor und nach Blutspende

1. Die gemessene tHb-Masse im Test vor (901 g) und nach Blutspende (821 g) unterscheidet sich signifikant.
2. Die gemessene Differenz der tHb-Masse (79,5 g) und die kalkulierte Differenz (69,4 g) vor und nach Blutspende unterscheidet sich nicht signifikant.
3. Die Abweichung zwischen gemessener und kalkulierter tHb-Masse-Reduzierung vor und nach Blutspende betrug 10 g.

3.3.2 Prüfung der Validität – Vergleich des Erythrozytenvolumens vor und nach Blutspende

Das Erythrozytenvolumen (RCV) nahm komplementär zur tHb-Masse bei allen getesteten Studienteilnehmern ab. Der Mittelwert des RCV (Tabelle 14) im Untersuchungskollektiv lag vor der Blutspende bei 2660 ml (± 575). Nach der Blutspende wurde ein RCV von 2418 ml (± 553) gemessen. Im Mittel betrug die Reduzierung des RCV 242 ml (± 103); die Abnahme ist dabei höchst signifikant ($p < 0,001$). In Abbildung 22 ist das RCV zum jeweiligen Untersuchungstermin dargestellt.

Tabelle 14: RCV vor und nach Blutspende

	Vor Blutspende (n = 20)	Nach Blutspende (n = 20)	Differenz	p†
RCV (ml)*	2660 ± 575	2418 ± 553	242 ± 103	< 0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Berechnet man den Verlust an RCV anhand des jeweiligen Hämatokrit (Hkt) der Probanden und der bei der Blutspende abgenommenen Menge Blut (490 ml), ergibt sich im Mittel eine kalkulierte Reduzierung des RCV von 215 ml (± 15) im Studienkollektiv.

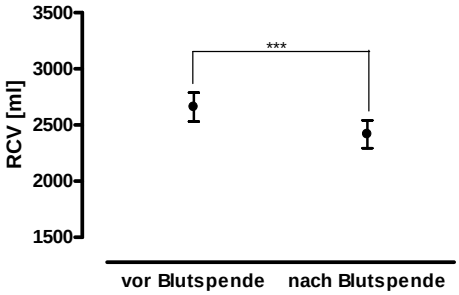


Abb. 22: RCV vor und nach Blutspende (MW±SD)

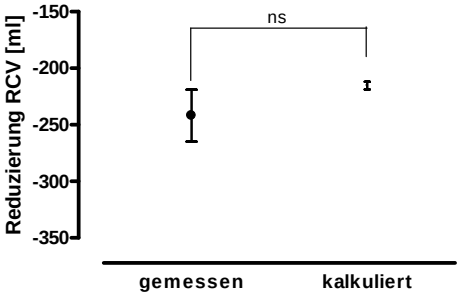


Abb. 23: gemessene und kalkulierte Differenz des RCV vor und nach Blutspende (MW±SD)

In Tabelle 15 und Abbildung 23 werden der gemessenen RCV-Verlust und die kalkulierte Reduzierung des RCV dargestellt. Die Differenz zwischen der gemessenen Reduzierung (242 ml ± 103) und der kalkulierten Reduzierung (215 ml ± 15) betrug 26,5 ml (± 101). Die statistische Prüfung auf Unterschiede zwischen gemessener und kalkulierter Differenz erreichte nicht das Signifikanzniveau (p = 0,2566).

Tabelle 15: gemessener und kalkulierter Verlust von RCV nach Blutspende

	gemessen (n = 20)	Kalkuliert (n = 20)	Differenz	p†
Verlust RCV (ml)*	-241,9 ± 103	-215,4 ± 15	26,5 ± 101	0,2566

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Zusammenfassung: Erythrozytenvolumen vor und nach Blutspende

1. Das gemessene RCV im Test vor (2660 ml) und nach Blutspende (2418 ml) unterscheidet sich signifikant.
2. Die gemessene Differenz des RCV (242 ml) und die kalkulierte Differenz (215 ml) vor und nach Blutspende unterscheiden sich nicht signifikant.
3. Die Abweichung zwischen gemessener und kalkulierter RCV-Reduzierung vor und nach Blutspende betrug 26,5 ml.

3.3.3 Prüfung der Validität – Vergleich des Blutvolumens vor und nach Blutspende

Das Blutvolumen (BV) nahm komplementär zum RCV bei allen getesteten Studienteilnehmern ab. Der Mittelwert des BV (Tabelle 16) im Untersuchungskollektiv lag vor der Blutspende bei 6606 ml (± 1172). Nach der Blutspende wurde ein BV von 6227 ml (± 1265) gemessen. Im Mittel betrug die Reduzierung des BV 378 ml (± 103), die Abnahme ist dabei höchst signifikant ($p < 0{,}001$). In Abbildung 24 ist das BV zum jeweiligen Untersuchungstermin dargestellt.

Tabelle 16: BV vor und nach Blutspende

	Vor Blutspende (n = 20)	Nach Blutspende (n = 20)	Differenz	p†
BV (ml)*	6606 ± 1172	6227 ± 1265	378 ± 354	<0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Die kalkulierte Reduzierung des BV durch die Blutspende beträgt bei allen Studienteilnehmern 490 ml (± 0).

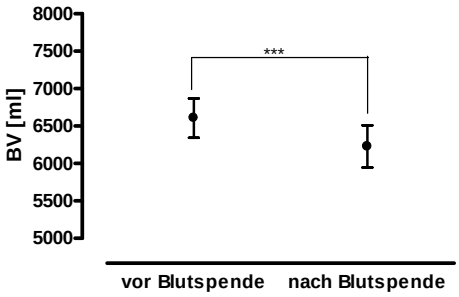


Abb. 24: BV vor und nach Blutspende (MW±SD)

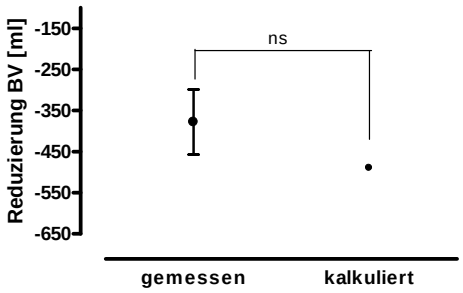


Abb. 25: gemessene und kalkulierte Differenz des BV vor und nach Blutspende (MW±SD)

In Tabelle 17 und Abbildung 25 werden der gemessene BV-Verlust und die kalkulierte Reduzierung des BV dargestellt. Die Differenz zwischen der gemessenen Reduzierung (378 ml ± 354) und der kalkulierten Reduzierung (490 ml ± 0) des BV betrug 111 ml (± 354). Die statistische Prüfung auf Unterschiede zwischen gemessener und kalkulierter Differenz erreichte nicht das Signifikanzniveau ($p = 0{,}1741$).

Tabelle 17: gemessener und kalkulierter Verlust von BV nach Blutspende

	gemessen (n = 20)	Kalkuliert (n = 20)	Differenz	p†
Verlust BV (ml)*	-378 ± 354	-490 ± 0	-111	0,1741

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation; † Berechnet mit t-Test

Zusammenfassung: Blutvolumen vor und nach Blutspende

1. Das gemessene BV im Test vor (6606 ml) und nach Blutspende (6227 ml) unterscheidet sich signifikant.
2. Die gemessene Differenz des BV (378 ml) und die kalkulierte Differenz (490 ml) vor und nach Blutspende unterscheiden sich nicht signifikant.
3. Die Abweichung zwischen gemessener und kalkulierter BV-Reduzierung vor und nach Blutspende betrug 111 ml.

3.4 Halbwertszeit von CO im Blut (Studie III)

Der Basiswert vonder COHb-Konzentration lag im Untersuchungskollektiv bei 1,73 % (± 0,15). In den Abbildungen 26 und 27 ist der COHb-Verlauf über einen Zeitraum von 6 Stunden dargestellt. Die COHb-Kinetik zeigt einen exponentiellen Abfall im Betrachtungszeitraum von 6 Stunden. Die genauen Werte zu den Zeitpunkten der Blutabnahmen sind in Tabelle 18 absolut und modifiziert angegeben.

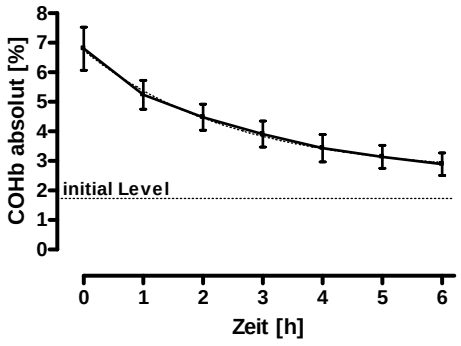


Abb. 26: Abfallkinetik der COHb-Konzentration absolut (MW & SD) Vgl. Hennig 2010

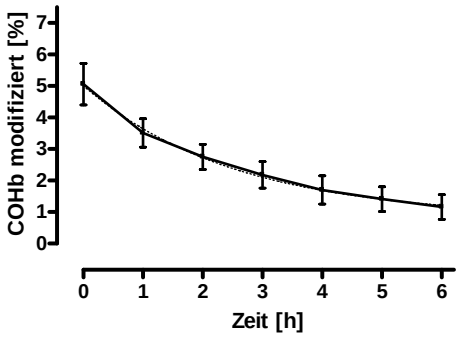


Abb. 27: Abfallkinetik modifiziert ΔCOHb-Konzentration (MW & SD) Vgl. Hennig 2010

Tabelle 18: Abfallkinetik COHb-Konzentration absolut und modifiziert (ΔCOHb) Vgl. Hennig 2010

Zeitpunkt	0	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
n=20							
COHb absolut*	6,79 ± 0,7	5,24 ± 0,5	4,48 ± 0,4	3,91 ± 0,4	3,43 ± 0,5	3,14 ± 0,4	2,89 ± 0,4
ΔCOHb modifiziert*	5,06 ± 0,7	3,51 ± 0,5	2,75 ± 0,4	2,18 ± 0,4	1,7 ± 0,5	1,41 ± 0,4	1,16 ± 0,4

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation

Die berechnete Zerfallsfunktion lautet:

$$f(t) = 5{,}06 \times e^{-0{,}3036*t}$$

Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von COHb im gesamten Studienkollektiv beträgt entsprechend 2,26 Stunden (135 min). Nach 15,03 Stunden hat die COHb-Konzentration nur noch 1/100 des Ausgangswertes ($T_{1\%}$). Damit sind nach 15 Stunden nur noch 1% der applizierten CO-Menge in der Blutbahn nachweisbar.

Bei weiblichen Probanden beträgt die Halbwertszeit des COHb 2,1 Stunden (126 min). Nach 14,06 Stunden ist laut der Zerfallsfunktion für weibliche Studienteilnehmern der COHb-Wert auf 1/100 des Ausgangswertes gesunken.

Bei männlichen Probanden beträgt die Halbwertszeit des COHb 2,82 Stunden (168 min). Nach 18,8 Stunden ($T_{1\%}$) ist die COHb-Konzentration der Männer bei 1 % des Startwertes.

Tabelle 19: Kenngrößen der Abfallkinetik im Studienkollektiv (Vgl. Hennig 2010)

n=20	Basiswert COHb (%)	Startwert COHb (%)	normierter Startwert ΔCOHb (%)	$T_{1/2} = t_{50\%}$ (h, min)	$T_{1\%}$ (h)
Männlich*	1,72 ± 0,13	6,49 ± 0,41	4,76 ± 035	2,8 ; 168	18,8
Weiblich*	1,73 ± 0,17	6,98 ± 0,84	5,25 ± 0,76	2,1 ; 126	14,0
Gesamt*	1,73 ± 0,15	6,79 ± 0,73	5,06 ± 0,66	2,3 ; 135	15,0

* Mittelwert und Standardabweichung in der Studienpopulation

Zusammenfassung: Halbwertszeit von COHb

1. Die Halbwertszeit im Untersuchungskollektiv lag bei 135 min.
2. Die Halbwertszeit bei weiblichen Teilnehmern lag bei 126 min.
3. Die Halbwertszeit bei männlichen Teilnehmern lag bei 168 min.

3.5 Verwendete CO-Menge der Methodik im Vergleich zum Konsum von Zigaretten (Studie IV)

3.5.1 CO-Konzentration in Zigarettenrauch

Gemessen wurde eine Konzentration von 570 ppm CO bei einem Verdünnungsverhältnis Zigarettenrauch zu Luft von 150 ml **:** 3000 ml. Entsprechend errechnet sich eine Realkonzentration von CO im verwendeten Zigarettenrauch von 11970 ppm (1,197%).

3.5.2 Veränderung der COHb-Konzentration beim Konsum von 3 Zigaretten

Die COHb-Konzentration steigt pro konsumierter Zigarette höchst signifikant um 0,7% an (Abb. 28). Zwischen den einzelnen Zigaretten wurde ein Zeitraum von 5 Minuten für die kapillaren Blutabnahmen zur COHb-Bestimmung veranschlagt.

Die Probanden benötigten für das Rauchen von 55 mm einer Zigarette zwischen 11 und 17 Zügen.

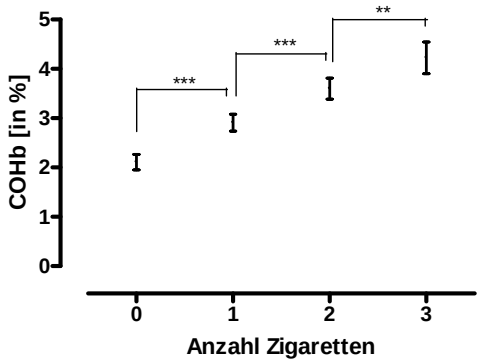


Abb. 28: Veränderung der COHb-Konzentration während des Konsums von 3 Zigaretten (MW±SD)

Tabelle 20: Kenngrößen der bestimmten Abfallkinetik im Studienkollektiv

n = 10	Basiswert COHb (%)	COHb nach 1. Zigarette (%)	COHb nach 2. Zigarette (%)	COHb nach 3. Zigarette (%)	Differnz ΔCOHb (%)
MW ± SD	2,1 ± 0,23	2,9 ± 0,20	3,6 ± 0,26	4,2 ± 0,23	2,1

Die CO-Aufnahme pro Zigarette wurde über den Anstieg der COHb-Konzentration und der tHb-Masse (Tabelle 21) berechnet. Durch den Konsum von 3 Zigaretten wurden durchschnittlich 20 g Hämoglobin der Probanden mit CO gesättigt. Über die Hüfnersche Zahl ergibt sich dementsprechend ein gebundenes CO-Volumen von 28 ml bzw. eine CO-Masse von 31 mg. Pro Zigarette entspricht dies 10,3 mg CO.

Tabelle 21: CO-Aufnahme beim Konsum von 3 Zigaretten

n = 4	ΔCOHb (%)	tHb_{mass} (g)	$COHb_{mass}$ (g)	V_{CO} an Hb (ml)	m_{CO} an Hb (mg)
MW ± SD	3,1 ± 0,25	658 ± 32	20 ± 1	28 ± 1,4	31 ± 1,6

Zusammenfassung: CO-Belastung von Zigaretten

1. Die COHb-Konzentration steigt pro konsumierte Zigarette um 0,7% signifikant an.
2. Die CO-Konzentration im Zigarettenrauch nach Filterdurchgang lag bei ca. 12000 ppm (1,2%).
3. Pro Zigarette nahmen die Probanden ca. 10 mg CO auf.

3.6 Hämatologische Messwerte im Studienkollektiv

Korrelation zwischen hämatologischen Messwerten (tHb-Masse, RCV, PV und BV) und Parametern der Körperzusammensetzung (KG, FFM, BCM, TBW, ECW, BSA) aller Studienteilnehmer

Die Korrelationskoeffizienten (Tabelle 22) zwischen den hämatologischen Parametern Hämoglobinmasse (tHb-Masse), Erythrozytenvolumen (RCV), Plasmavolumen (PV, errechnet aus BV und RCV) und Blutvolumen (BV) und den Parametern der Körperzusammensetzung Körpergewicht (KG), fettfreien Masse (FFM), Körperzellmasse (BCM), Gesamtkörperwasser (TBW) und Körperoberfläche (BSA) zeigen jeweils einen sehr hohen Zusammenhang und sind durchgehend statistisch höchst signifikant ($p < 0,0001$).

Den größten Zusammenhang zeigt das BV mit der FFM mit $r = 0,92$. Die tHb-Masse und das RCV korrelieren ebenfalls am stärksten mit der FFM (jeweils $r = 0,91$). Das PV zeigt den größten Zusammenhang mit dem TBW

(r = 0,88). Der geringste Zusammenhang bei allen hämatologischen Messwerten mit den Parametern der Körperzusammensetzung wird beim KG ersichtlich.

Tabelle 22: Korrelation zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung im Studienkollektiv Studie I (n=104)

r (r^2)*	tHb-mass (g)	RCV (l)	PV (l)	BV (l)
KG (kg)	0,798 (0,64)	0,796 (0,63)	0,830 (0,69)	0,844 (0,71)
FFM (kg)	**0,908 (0,82)**	**0,908 (0,82)**	0,868 (0,75)	**0,920 (0,85)**
BCM (kg)	0,885 (0,78)	0,884 (0,78)	0,823 (0,68)	0,884 (0,78)
TBW (l)	0,895 (0,80)	0,897 (0,80)	**0,876 (0,77)**	0,919 (0,84)
BSA (m^2)	0,829 (0,67)	0,828 (0,69)	0,865 (0,75)	0,878 (0,77)

* Korrelationskoeffizient nach Pearson und Bestimmtheitsmaß

Grafik 29 zeigt die Regression zwischen dem BV und der FFM. Die Regressionsgerade wurde wie folgt berechnet:

BV (l) = 0,122 FFM (kg) – 0,818

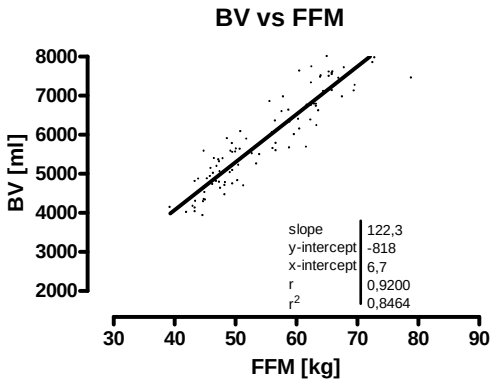


Abb. 29: Korrelation und Regression des BV mit der FFM im Studienkollektiv

Zusammenfassung: Hämatologische Messwerte im Studienkollektiv

1. Die höchste Korrelation zwischen hämatologischen Parametern und der Körperzusammensetzung zeigte sich zwischen BV und FFM.
2. Auch das RCV und die tHb-Masse zeigen mit der FFM die höchsten Zusammenhänge im Vergleich mit den anderen Parametern der Körperzusammensetzung.

Geschlechtsspezifische Ergebnisse

In Tabelle 23 werden die absolut gemessenen hämatologischen und die anthropometrischen Parameter getrennt nach Geschlecht angegeben. Alle Messparameter überschreiten im Geschlechtervergleich die Signifikanz-schranke. Männliche Probanden hatten im Durchschnitt einen Hämatokritwert (Hkt) von 46,4% und eine Hämoglobinkonzentration (tHb) von 9,8 mmol/l. Bei den weiblichen Studienteilnehmern lag der Hkt bei 41,9% und entspechend die tHb bei 8,6 mmol/l. Die tHb-Masse lag bei den männlichen Probanden bei 1015 g. Weibliche Studienteilnehmer besaßen absolut im Mittel 637 g Hämoglobin. Daraus resultiert bei den Frauen ein Gesamtblutvolumen von 4952 ml und für Männer ein höchst signifikant größeres BV von 6846 ml.

Die FM ist gegenüber den Parametern KG, FFM, BCM, ECW, und BSA der einzige gemessene Parameter der Körperzusammensetzung, der bei den männlichen Probanden beim Vergleich zu Frauen signifikant kleiner ist.

Tabelle 23: hämatologische und anthropometrische Messwerte der Studienteilnehmer getrennt nach Geschlecht

	Männlich (n=54)	**Weiblich (n=46)**	**p†**
tHb (mmol/l)*	9,8 ± 0,8	8,6 ± 0,7	<0,0001
Hct (%)*	46,4 ± 3	41,9 ± 3	<0,0001
tHb-mass (g)*	1015 ± 152,5	637 ± 78,0	<0,0001
RCV (ml)*	2873 ± 408	1861 ± 227	<0,0001
PV (ml)*	3973 ± 551	3091 ± 378	<0,0001
BV (ml)*	6846 ± 899	4952 ± 568	<0,0001
KG (kg)*	73,20 ± 7,5	62,01 ± 6,09	<0,0001
LBM (kg)*	62,77 ± 5,75	47,01 ± 2,83	<0,0001
FM (kg)*	10,27 ± 3,24	15,00 ± 4,25	<0,0001
BCM (kg)*	34,20 ± 3,61	24,01 ± 2,25	<0,0001
TBW (l)*	46,12 ± 4,98	34,68 ± 2,53	<0,0001
BSA (m^2)*	1,91± 0,12	1,70 ± 0,09	<0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung, † Berechnet mit t-Test

Getrennt nach Geschlecht zeigen die Korrelationskoeffizienten (Tabelle 24) zwischen den hämatologischen Parametern (tHb-Masse, RCV, PV und BV) und Parametern der Körperzusammensetzung (KG, FFM, BCM, TBW und BSA) ebenfalls jeweils einen hohen Zusammenhang und sind durchgehend statistisch höchst signifikant ($p < 0,0001$).

Den größten Zusammenhang zeigt das BV mit der FFM bei beiden Geschlechtern mit r = 0,79 bei männlichen und r = 0,76 bei weiblichen Studienteilnehmern. Die tHb-Masse korreliert bei männlichen Probanden mit der FFM (r = 0,68) und bei weiblichen Teilnehmern mit der BSA (r = 0,67) am stärksten. Das RCV zeigt bei der Untersuchung auf Zusammenhänge bei männlichen Probanden mit dem TBW (r = 0,69) und bei weiblichen Probanden mit der FFM (r = 0,66) die größten Übereinstimmungen. Das PV zeigt den größten Zusammenhang mit dem TBW (r = 0,88). Der geringste Zusammenhang bei allen hämatologischen Messwerten mit den Parametern der Körperzusammensetzung wird beim KG ersichtlich.

Tabelle 24: Korrelation zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht

Männlich/ Weiblich	tHb-mass (g)	RCV (l)	PV (l)	BV (l)
KG (kg)*	0,65 / 0,63	0,64 / 0,62	0,73 / 0,65	0,74 / 0,69
FFM (kg)*	**0,68 /** 0,64	0,68 / **0,66**	0,71 / 0,48	**0,79 / 0,76**
BCM (kg)*	0,64 / 0,45	0,63 / 0,48	**0,79 /** 0,73	0,72 / 0,52
TBW (l)*	**0,68 /** 0,63	**0,69 /** 0,63	0,78 / **0,74**	**0,79 / 0,76**
BSA (m^2)*	0,65 / **0,67**	0,65 / 0,65	0,77 / 0,71	0,77 / 0,74

* Korrelationskoeffizient nach Pearson

Die Grafiken 30 und 31 zeigen die Regression zwischen dem BV und der FFM bei männlichen und weiblichen Studienteilnehmern.

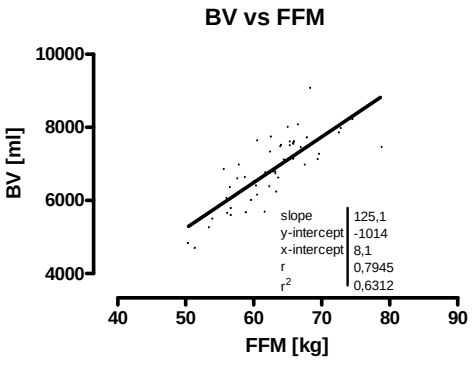


Abb. 30: Korrelation und Regression des BV mit der FFM männlicher Probanden

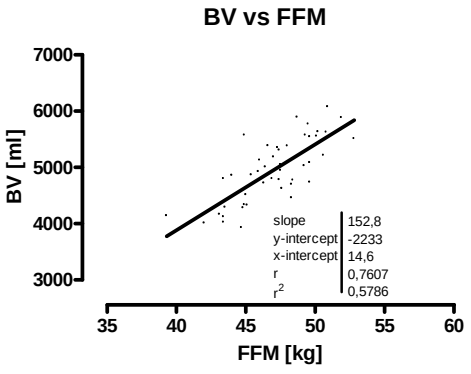


Abb. 31: Korrelation und Regression des BV mit der FFM weiblicher Probanden

In den Tabellen 25 und 26 sind die Regressionsgleichungen aller Korrelationsuntersuchungen zwischen den hämatologischen Messwerten und der Körperkomposition getrennt nach Geschlecht wiedergegeben.

Tabelle 25: Regressionsgleichung zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung männlicher Probanden

Männlich	tHb-mass (g)	RCV (l)	PV (l)	BV (l)
KG (kg)	13,2 x + 46,5	35,1 x +307,9	54,0 x + 22,0	89,0 x + 329,9
FFM (kg)	18,1 x -121,4	48,8 x -195,6	76,3 x – 818,4	125,1 x -1014
BCM (kg)	27,2 x + 86,0	72,0 x + 405,4	109,2 x + 236,4	181,2 x + 641,8
TBW (l)	20,9 x + 49,3	56,8 x + 251,2	87,5 x – 64,8	144,3 x + 186,4
BSA (m^2)	798,2 x – 508,0	2134 x - 1199	3416 x - 2546	5550 x - 3745

Tabelle 26: Regressionsgleichung zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung weiblicher Probanden

Weiblich	tHb-mass (g)	RCV (l)	PV (l)	BV (l)
KG (kg)	8,1 x + 135,0	23,1 x + 431,3	41,3 x + 528,2	64,4 x + 959,6
FFM (kg)	17,7 x – 194,9	52,7 x – 617,6	100,1 x – 1615	152,8 x – 2233
BCM (kg)	15,5 x + 265,8	48,5 x + 698,9	82,1 x + 1122	130,5 x + 1819
TBW (l)	19,4 x -33,2	56,6 x – 99,7	112,9 x – 822,8	169,4 x – 922,5
BSA (m^2)	556,3 x -309,4	1577 x – 823,8	2907 x - 1859	4484 x – 2682

Normierte Blutparameter im Geschlechtervergleich

In den Tabellen 27-30 werden die Blutparameter Hämoglobinmasse (tHb-Masse), Erythrozytenvolumen (RCV), Blutvolumen (BV) und Plasmavolumen (PV, errechnet aus BV und RCV) in Relation zum Körpergewicht (KG), zur fettfreien Masse (FFM), zur Körperzellmasse (BCM), zum Gesamtkörperwasser (TBW) und zur Körperoberfläche (BSA) getrennt nach Geschlecht dargestellt.

Die normierte tHb-Masse und auch die relativen Erythrozytenvolumina zeigen bei allen untersuchten Parametern einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern (Tabelle 27 und 28). Männliche Probanden haben eine höchst signifikant größere tHb-Masse und ein höchst signifikant größeres RCV pro kg KG, pro kg FFM und auch pro kg BCM im Vergleich zu weiblichen Probanden. Das gleiche Ergebnis zeigt sich auch bezogen auf die BSA und das TBW.

Das PV (Tabelle 29) ist bezogen auf das KG bei männlichen Studienteilnehmern höchst signifikant größer als bei den Studienteilnehmerinnen. In Bezug auf die FFM und die BCM haben die Teilnehmerinnen ein signifikant größeres PV als Männer. Dagegen unterscheidet sich das PV in Relation zum TBW zwischen den Geschlechtern

nicht. Das PV in Relation zur BSA ist bei männlichen Probanden höchst signifikant größer als bei weiblichen Probanden.

Tabelle 27: Mittelwerte der tHb-Masse normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht

	Männlich (n=54)	Weiblich (n=50)	p†
tHb-mass (g) / KG (kg)*	13,9 ± 1,6	10,3 ± 1,0	<0,0001
tHb-mass (g) / FFM (kg)*	16,1 ± 1,8	13,5 ± 1,3	<0,0001
tHb-mass (g) / BCM(kg)*	29,7 ± 3,6	26,6 ± 3,0	<0,0001
tHb-mass (g) / TBW (l)*	22,0 ± 2,5	18,4 ± 1,7	<0,0001
tHb-mass (g) / BSA (m^2)*	530,8 ± 65,4	373,9 ± 34,6	<0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung, † berechnet mit t-Test

Tabelle 28: Mittelwerte des RCV normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht

	Männlich (n=54)	Weiblich (n=50)	P†
RCV (ml) / KG (kg)*	39,3 ± 4,4	30,1 ± 2,9	<0,0001
RCV (ml) / FFM (kg)*	45,6 ± 4,8	39,5 ± 3,7	<0,0001
RCV (ml) / BCM (kg)*	83,9 ± 9,5	77,8 ± 8,5	<0,001
RCV (ml) / TBW (l)*	62,2 ± 6,4	53,6 ± 5,0	<0,0001
RCV (ml) / BSA (m^2)*	1501,7 ± 173	1091,5 ± 103	<0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung, † berechnet mit t-Test

Tabelle 29: Mittelwerte des PV normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht

	Männlich (n=54)	Weiblich (n=50)	p†
PV (ml) / KG (kg)*	54,4 ± 5,3	49,9 ± 4,9	<0,0001
PV (ml) / FFM (kg)*	63,1 ± 5,6	65,6 ± 6,1	0,036
PV (ml) / BCM (kg)*	116,1 ± 11,5	129,2 ± 15,0	<0,0001
PV (ml) / TBW (l)*	86,0 ± 7,5	89,0 ± 7,8	0,057ns
PV (ml) / BSA (m^2)*	2076 ± 210	1812 ± 172	<0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung, † berechnet mit t-Test

Pro kg KG (Tabelle 30) haben männliche Probanden (93,7 ml/kg) höchst signifikant größere Blutvolumina als weibliche Probanden (80,0 ml/kg). Bezieht man das BV auf die FFM ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei der BCM wird kein Unterschied im BV ersichtlich. Teilt man das BV durch das TBW und die BSA zeigen sich höchst signifikant höhere Werte im Geschlechtervergleich.

Tabelle 30: Mittelwerte des BV normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht

	Männlich (n=54)	Weiblich (n=40)	p†
BV (ml) / KG (kg)*	93,7± 8,5	80,0 ± 6,8	<0,0001
BV (ml) / FFM (kg)*	108,8 ± 9,0	105,2 ± 8,4	0,0433
BV (ml) / BCM (kg)*	200,1 ± 18,5	206,7 ± 21,5	0,09 ns
BV (ml) / TBW (l)*	148,3 ± 11,8	142,7 ± 10,9	0,017
BV (ml) / BSA (m^2)*	3578 ± 340	2903 ± 239	<0,0001

* Mittelwert und Standardabweichung, † berechnet mit t-Test

Zusammenfassung: Hämatologische Messwerte geschlechtsspezifisch

1. Die höchste Korrelation zwischen hämatologischen Parametern und der Körperzusammensetzung zeigt sich bei Männern und bei Frauen zwischen BV und der FFM bzw. zwischen BV und TBW jeweils mit r = 0,79 und r = 0,76.
2. Auch das RCV und die tHb-Masse zeigen mit der FFM die höchsten Zusammenhänge im Vergleich mit den anderen Parametern der Körperzusammensetzung bei beiden Geschlechtern.
3. Alle absoluten hämatologischen Parameter und Messwerte der Körperzusammensetzung sind zwischen den Geschlechtern signifikant verschieden.
4. Männliche Probanden haben in Bezug auf die FFM ein minimal höheres BV, ein deutlich höheres RCV und eine deutlich höhere tHb-Masse als weibliche Probanden.
5. Weibliche Probanden haben in Bezug auf die FFM ein höheres PV als männliche Probanden.

4 Diskussion

4.1 Bewertung der verwendeten Methodik

Die Möglichkeit einer genauen, schnellen, einfachen und ungefährlichen Bestimmung des Blutvolumens (BV) und der Hämoglobinmasse (tHb-Masse) stellt in der Sportmedizin eine zentrale Frage dar. Bisherige Verfahren zur BV-Bestimmung konnten sich aufgrund verschiedener Nachteile (potentiell schädlich, ungenau, aufwendig und teuer) nicht durchsetzen. Auch die CO-Rückatmungsmethode wurde rückblickend nur für begrenzte Fragestellungen herangezogen. Im Besonderen die Verwendung eines leistungsbeeinträchtigenden Indikators, die Dauer Einstellungskinetik von CO im Blut durch verschiedene CO-Verluste und die statistische Absicherung im großen Kollektiv bereiteten dabei Schwierigkeiten.

Den Haupteinfluss auf die Genauigkeit der Methode hat die Bestimmung der ΔCOHb-Konzentration. Die Ausgangskonzentration ist dabei einfach zu bestimmen, aber die Endkonzentration von COHb wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dies betrifft die Art und den Zeitpunkt der Blutentnahmen, die Zufuhr des Indikators, die Kreislaufsituation im Körper (Dauer der Verteilung im Blut), das nicht aufgenommene CO-Volumen und die Abgabe bzw. den Verlust des Indikators an die Umgebung (Abatmung) bzw. in extravasale Kompartimente. Der Zeitpunkt der Blutabnahmen hat entsprechend für die Bestimmung der Endkonzentration des COHb entscheidende Bedeutung.

Das im Mittelpunkt stehende Ergebnis der vorliegenden Untersuchung war die Einstellung eines Steady-States der COHb-Kinetik bei einer CO-Bolusgabe mit anschließender Atmung in einem geschlossenen System. Ab der 9. Testminute konnte nahezu kein weiteres Absinken der COHb-Konzentration festgestellt werden. Schlussfolgernd ist der Indikatorverteilungsprozess bei Gabe eines CO-Bolus nach ca. 9 Minuten zumindest in der Makrozirkulation im kardiovaskulären System abgeschlossen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Resultaten von Burge et al. (1995), die bei einer Verabreichung eines O_2-CO-Gasgemisches (CO als Bolus appliziert) nach 8 Minuten ein Plateau in der COHb-Kinetik erreichten und dieses in der Folgezeit stabil blieb. Auch die Ergebnisse von Hütler et al. (2000) und Gore

et al. (2006) zeigten eine vollständige Verteilung des CO im Blut nach 8-10 Minuten, da die venöse und kapillare COHb-Konzentration zu diesem Zeitpunkt gleiche Werte annahm.

Wie weiter oben ausführlich dargestellt, wird bei Schmidt und Prommer (2005) sowie Prommer und Schmidt (2007), der CO-Verlust (Abatmung + Bindung an Myoglobin) im offenen System durch Korrekturfaktoren ermittelt. Die CO-Abatmung wurde dabei in der Untersuchung 2007 Breath-by-Breath aufwendig bestimmt. Der Zeitpunkt der vollständigen Verteilung von CO im Blut kann aber mit der offenen Methodik nicht eindeutig bestimmt werden. Die Blutabnahmezeitpunkte zur Berechnung der tHb-Masse wurden in der Publikation von 2005 (Schmidt & Prommer) aufgrund der Übereinstimmung der berechneten tHb-Massen zum jeweiligen Zeitpunkt mit Referenzwerten, die über die Methodik nach Heinecke et al. (2001) und Hütler et al. (2000) ermittelt wurden, bestimmt. Gore et al. (2006) ermittelten eine höhere Genauigkeit der Methode von Schmidt und Prommer (2005), wenn die Blutproben zur Berechnung der tHb-Masse in Minute 8-10 herangezogen wurden, da zu diesem Zeitpunkt eine vollständige Verteilung des CO-Bolus erreicht war. Auch die 2007 erfolgte Publikation von Prommer und Schmidt trug diesem Ergebnis Rechnung. Durch das COHb-Steady-State in der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung der COHb-Endkonzentration eine Direktmessung und erheblich methodisch und mathematisch vereinfacht.

Um eine ausreichende Bestimmungsschärfe der tHb-Masse zu erreichen, sollte das durch den CO-Bolus verursachte ΔCOHb mindestens 5% betragen (Burge et al. 1995). Dies ist vor allem der Tatsache geschuldet, dass der COHb-Output des Messegerätes OSM3 nur eine Dezimalstelle mit einer Ungenauigkeit einer Einzelmessung von ±0,1%, angibt. Durch die mehrfache Analyse einzelner Proben kann diese Abweichung nach Herstellerangaben auf 0,045% reduziert werden. Fogh-Andersen et al. (1990) überprüften die Genauigkeit der Hämoximetrie und im Speziellen des OSM3 (Radiometer) für die Verwendung zur tHb-Masse-Bestimmung und kamen zu dem Schluss, dass die Hämoxymetrie mit dem OSM3 unter der Voraussetzung richtiger Kalibrierung und richtiger Anwendung nach Herstellervorgaben eine schnelle, akkurate und präzise Methode ist.

Die methodische Umsetzung der Rückatmung in einem geschlossenen System und der damit verbunden COHb-Steady-State-Induzierung konnte den Einfluss gleich mehrerer Faktoren, die die Präzision der Methodik beeinflussen, reduzieren, da die Dauer der Atmung im geschlossenen System die Equilibrierungszeit des Indikators im Blutkreislauf überschreitet.

Zum **Ersten** ist dies der **Zeitpunkt der Blutabnahmen** zur Bestimmung der Endkonzentration. Dieser muss im Bereich nach, aber nicht zeitlich weit entfernt (möglicher Indikatorverlust), dem Ende der Indikatorverteilung im Blut liegen (Dingley et al. 1999, Gore et al. 2006). Dabei muss beachtet werden, dass die Equilibrierung vom Kreislaufzustand, im Speziellen dem Herzminutenvolumen (HZV), abhängig ist. In Schockzuständen kann sich der Verteilungsprozess um ein Mehrfaches verlängern (Müller-Eckhart 2003). In den eigenen Untersuchungen stellte sich ein COHb-Steady-State nach 9 Minuten ein (Vgl. Burge et al. 1995). Eine unvollständige Verteilung des Indikators würde in der vorliegenden Untersuchung durch ein fehlendes COHb-Steady-State erkannt werden. Aufgrund der messtechnischen Fehlerminimierung wurde für die Berechnung der ΔCOHb-Konzentration der Mittelwert der Konzentrationen von Minute 9, 11, 13 und 15 gebildet und nicht ein einzelner Messwert verwendet.

Zweitens betrifft dies die **Art der Blutprobe**. Analog dem in der Einleitung schon Dargelegten, stellt sich der COHb-Verlauf im arteriellen Blut nach Bolusgabe im Vergleich zur venösen Kinetik unterschiedlich dar. Erst nach der vollständigen Durchmischung des Indikators im Verteilungsraum ist die Konzentration von COHb im venösen und arteriellen Blut gleich groß (Abbildung 5, Hütler et al. 2000, Gore et al. 2006), und die Art der Blutprobe hat nur noch minimalen Fehlercharakter bei der tHb-Masse-Bestimmung (Hütler et al. 2000). Eine kapillare Blutabnahme, wie in den Untersuchungen verwendet, ist aus Sicht des Probanden und des minimal-invasiven Charakters dem der venösen Blutabnahme vorzuziehen.

Drittens hat im geschlossenen System auch die Art der **CO-Verabreichung** keinen Einfluss auf die resultierende COHb-Konzentration. Die Verhinderung des CO-Verlustes durch die Atmung im geschlossenen System führt neben dem CO-Steady-State im Blut auch zu einer konstanten Gaskonzentration von CO im Atmungssystem. Das heißt, der Partialdruck von CO

im Blut und der CO-Partialdruck im geschlossenen System (und den Alveolen) nähern sich bis zum Ausgleich an (CO-Abgabe ins System aus dem Blut = CO Aufnahme aus dem System ins Blut). Zwar zeigt die CO-Bolusgabe im Vergleich zur Inhalation eines CO-O_2-Gasgemisches anfänglich einen unterschiedlichen Verlauf (Dauer bis zur Steady-State-Einstellung, Anstieg oder Abfall in das Steady-State), aber das Resultat der CO-Zufuhr, die Einstellung des CO-Steady-States und die Höhe des Steady-States wird im geschlossenen System nicht von der Art der Verabreichung beeinflusst.

Und **Viertens** kann man in einem geschlossenen System relativ leicht die verbliebene, **nicht im Blut aufgenommene CO-Menge** quantifizieren. Für die Genauigkeit der Methode und für die Verhinderung eines systematischen Fehlers ist es notwendig, die nicht an Hämoglobin gebundene CO-Menge vom Bolusvolumen abzuziehen. Im Gegensatz zu Burge et al. (1995), die einen fixen Korrekturfaktor verwendeten, ermittelten wir ähnlich wie bei Schmidt & Prommer (2005) die genau im System befindliche Rest-CO-Menge für jeden Probanden und subtrahierten diese bei der Berechnung der tHb-Masse vom zugeführten CO-Bolus. Im Unterschied zur Methode von Schmidt und Prommer (2005 & 2007) ermittelten wir über die gesamte Testzeit, die nicht an Hämoglobin gebundene Menge CO. Schmidt & Prommer (2005 & 2007) bestimmen zwar ebenso die CO-Menge im Atemsystem, aber nach einer 2-minütigen Atemphase im geschlossenen System findet der weitere Testverlauf im offenen System statt. Um der CO-Abatmung Rechnung zu tragen wird in Ihrer Methodik ein fester Korrekturfaktor verwendet (Prommer & Schmidt 2007).

In der vorliegenden Untersuchung wird die CO-Abatmung durch das geschlossenen System verhindert und das restliche CO im geschlossenen System lässt sich leicht aus dem Volumen des Atmungssystem und der CO-Konzentration berechnen. Die CO-Konzentration ist über ein CO-Messgerät ermittelbar, und das Gesamtvolumen des Systems setzt sich aus dem Residualvolumen des Probanden, dem Schlauchvolumen, dem CO_2-Absorbervolumen und dem Ausatemvolumen des Probanden zusammen (wenn der Rückatembeutel vorher vollständig entleert war und der Proband komplett in das Atemsystem ausgeatmet hat).

Als einen weiteren Einflussfaktor auf die Exaktheit der tHb-Masse-

Bestimmung mit CO muss man den **möglichen Verlust von CO aus dem Gefäßsystem** in Betracht ziehen. Vor allem das Myoglobin (Mb) als extravaskulärer CO-Akzeptor wird in der Literatur diskutiert (Bruce et al. 2003). Die Nicht-Berücksichtigung des CO-Verlustes an extravaskuläre Bereiche wie vermutlich Myoglobin, würde zu einer Überschätzung der tHb-Masse führen (Sawka et al. 2009). Dabei ist die CO-Affinität von Myoglobin im Vergleich zu der des Hämoglobins wesentlich kleiner (1,0 Hb : 0,14 Mb, Shimazu et al. 2000). Deshalb bindet Myoglobin mit hoher Wahrscheinlichkeit bei normalem pO_2 im Gewebe präferiert O_2, trotz der Anwesenheit von CO (Luomanmäko et al. 1969, Burge et al. 1995). Berechnet man den maximalen Verlust von CO für die angewendete Methodik nach dem Diffusionskoeffizienten (0,1 ml CO * sec^{-1} * $mmHg^{-1}$) von Godin & Shephard (1972) und den entstehenden Partialdruck von CO durch die CO-Verabreichung (ΔCOHb = 5% → 0,02 mmHg, Joels & Pugh 1958), könnten in 12 Minuten (Mittelwert von Minute 9-15) 1,44 ml CO an Myoglobin gebunden werden. Verschiedene andere Autoren fanden keinen messbaren Anstieg der CO-Myoglobin-Konzentration durch eine erhöhten COHb-Konzentration (Richardson et al. 2002), wodurch die Vermutung nahe liegt, dass eine weitere CO-Verteilung in der Mikrozirkulation die nachweisliche Verringerung der COHb-Konzentration verursacht. Auch Burge et al. (1995) gingen nicht von einen CO-Verlust aus dem vaskulären System aus und verwendeten entsprechend keinen Korrekturfaktor. In ihren Untersuchungen atmeten die Probanden 40 Minuten in einem geschlossenen System und es konnte nur ein minimaler Abfall der COHb-Konzentration feststellt werden. Diesen Abfall begründeten sie mit der Durchmischung in sehr langsam fließenden Zirkulationsgebieten (Burge et al. 1995). Neuere Untersuchungen von Bruce et al. (2003 und 2006) gehen aber dennoch von einen minimalen CO-Verlust zu Myoglobin aus (weniger als 1 ml nach 10 min, wenn die COHb-Konzentration bei 9% liegt). Dieser zeigt sich im mathematischen Modell durch eine zweiphasige Abfallkinetik nach vollständiger Equilibrierung von CO im Gefäßsystem (Bruce et al. 2006). Die Autoren beschreiben den ersten Teil der Abfallkinetik mit der Abatmung von CO über die Lunge und der Sättigung von Myoglobin (Vergleich Bruce et al. 2006). Die folgende Kinetik spiegelt die Rückdiffusion

des CO vom Myoglobin zum Hämoglobin und die weitere Abgabe über die Atmung wider (Vergleich Bruce et al. 2006). Die Bayreuther Arbeitsgruppe um Schmidt und Prommer (2007) ermittelte einen Verlust von CO in extravasale Bereiche von 0,32 % pro Minute vom applizierten CO-Bolus, indem sie die CO-Abatmung messtechnisch erfassten und die daraus berechnete COHb-Kinetik mit dem realen Abfall des COHb verglichen. In der vorliegenden Untersuchung stellte sich ein COHb-Steady-State ab der 9. Minute nach Rückatmungsbeginn ein (Vergleich Abb. 12). Berechnet man die Regressionsgerade der COHb-Konzentration von Minute 9 bis Minute 15 (Abb. 32), ergibt sich folgende Funktion: **f(x) = -0,0118 x + 5,17**
Ein geringer Abfall des Steady-States ist demnach nachweisbar. Ob dieser Abfall aus der Diffusion von CO zu Myoglobin oder der CO-Verteilung in Bereichen der Mikrozirkulation herrührt, kann aus den bisherigen Resultaten nicht eindeutig bestimmt werden.

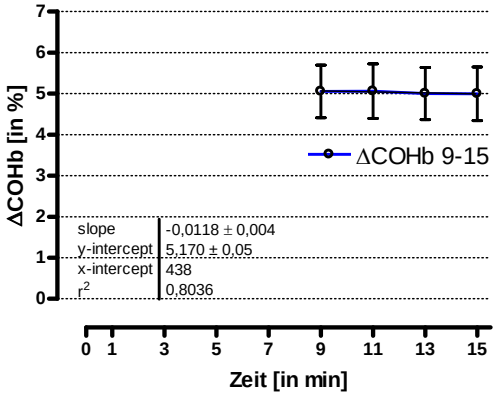


Abb. 32: Veränderung der ΔCOHb-Konzentration von Minute 9-15 bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlossen System (MW & SD)

Die Regressionsgerade schneidet die Y-Achse bei 5,17% COHb. Das COHb-Steady-State befindet sich bei 5,05%. Da wir davon ausgehen, dass nach 9 Minuten eine vollständige Verteilung des CO in der Makrozirkulation stattgefunden hat und eine Abatmung des CO durch die Arbeit im geschlossenen System unterbunden wird, kann der Abfall der COHb-Konzentration durch einen Verlust zu extravasalen Geweben oder die Durchmischung in der Mikrozirkulation begründet werden. Von Minute 9-15 sinkt die COHb-Konzentration entsprechend der Regressionsgeraden um 0,07 Punkte (ca. 1,4% der ΔCOHb-Konzentration in 6 min). Da für die

Berechnung der tHb-Masse der Mittelwert von Minute 9, 11, 13 und 15 ermittelt wird, ist die Rückatemzeit zur tHb-Masse-Berechnung effektiv 12,5 Minuten. Bei einer linearen CO-Reduzierung im Gefäßsystem wird die COHb-Konzentration in 12,5 Minuten um 0,14 Punkte (2 x 0,07 proportional zu Minute 9-15; 2,8% der ΔCOHb-Konzentration) sinken. In der Untersuchung wurde ein durchschnittliches Bolusvolumen von 57 ml ein gesetzt. Dieser Bolus verursachte einen Antsieg der COHb-Konzentration von 5,05%. Ein CO-Verlust von ca. 1,6 ml würde das COHb-Steady-State um 0,14% absenken. Ein individueller Korrekturfaktor, der dem Steady-State-Abfall Rechnung trägt (ca. 1,6 ml CO-Bolus; 0,128 ml pro Testminute), muss daher in die Berechnung der tHb-Masse eingehen. 1,6 ml CO-Verlust entspricht ca. 0,23% des Bolus pro min der Testdurchführung und liegt leicht unterhalb des von Prommer & Schmidt (2007) angegebenen Korrektur-faktors. Weitere CO-Verluste durch die Bindung an Soda-Limes im CO_2-Absorber oder der Oxidation von CO zu CO2 im Körper kann nach Herstellerangaben und Luomanmäko et al. (1969) ausgeschlossen werden.

Fazit: Bewertung der verwendeten Methodik

1. Die Atmung im geschlossenen System induziert ein COHb-Steady-State nach 9 Minuten. Die vollständige Verteilung des Indikators kann zum Zeitpunkt der zur Berechnung verwendeten Blutproben angenommen werden.
2. Im Steady-State sind venöse und kapillare COHb-Konzentration gleich groß. Minimal-invasive kapillare Blutentnahmen können für die Methodik eingesetzt werden.
3. Die Abatmung von CO wird durch die Verwendung des geschlossenen Systems verhindert. Es wird kein Korrekturfaktor für den CO-Verlust über die Atmung benötigt.
4. Die Bestimmung des nicht an Hämoglobin gebundenen Indikatorrestes ist über die CO-Konzentration und das Volumen im Atemsystem leicht durchführbar.
5. Über den geringen Abfall des COHb-Steady-State ist der CO-Verlust ermittelbar. Der ermittelte Korrekturfaktor liegt leicht unter den berechneten Angaben von Prommer und Schmidt (2007).

4.2 Reliabilität, Validität und Fehlerbetrachtung der Methode

Die Reliabilität der entwickelten Methodik (in Bezug auf den direkten Messparameter die tHb-Masse) mit einem Typical-Error von 1,9% im gesamten Studienkollektiv und mit 1,3% nach weiterer Modifizierung der Methodik (40 Probanden) ist mit Angaben für die CO-Methode in der Literatur vergleichbar (Burge et al. 1995 CV = 0,8%; Thomsen et al. 1991 CV = 2,5%; Hütler et al. 2000 CV = 3,0% venöses Blut und 3,3% kapillares Blut; Schmidt et al. 2005 TE = 1,7%, Gore et al. 2006 TE = 1,1 und TE = 1,2). Auch Methoden, die mit der radioaktiven Markierung der Erythrozyten arbeiten (Goldstandard der BV-Bestimmung), erreichten keine besseren Fehlerwerte (Gore et al. 2005). Beim Vergleich der ermittelten Messwerte über die ^{51}Cr-Methodik und weiteren Bestimmungsmethoden zeigen die mit der CO-Methode gemessenen Messwerte große Übereinstimmungen (Dingley et al. 1999, Ohki et al. 2000, Thomsen et al. 1991). Somit kann die CO-Methode als ebenso reproduzierbar wie andere Methoden der BV-Bestimmung angesehen werden (Schmidt et al. 2005).

Welchen Einfluss kleinste methodische Veränderungen auf die Genauigkeit der Methodik bewirken, verdeutlicht die Modifizierung der Bolusabfüllung und –applikation in der vorliegenden Untersuchung, wodurch eine weitere Verringerung des Typical-Error von 2,3% (Probanden 1-64) auf 1,3% (Probanden 65-104) erreicht wurde. Ein minimal falsch zu hoch oder falsch zu niedrig applizierter Bolus verursacht einen enormen Messfehler in der Folge. Bei einem mittleren Bolusvolumen von 57 ml würde zum Beispiel eine Abweichung von 1 ml des realen Bolusvolumens im Vergleich zum theoretischen Bolusvolumen einen Messfehler von ca. 1,8% verursachen. Die Verwendung einer hoch präzisen Glasspritze anstelle von 2 Perfusor-Spritzen zur Bolusabfüllung und –applizierung erniedrigte den Messfehler eklatant. Weitere Hauptfehlerquellen der CO-Methodik stellen Lecks im Mundstück oder dem Rückatmungssystem dar (Burge et al. 1995, Gore et al. 2005). Die akkurate Prüfung des Atemsystems vor (optisch und technisch) und während (Messung der CO-Konzentration an Außenseite des Atemsystems) der Untersuchung ist daher wesentlicher Bestandteil der methodischen Anwendung. Eine weitere potentielle Fehlerquelle ist die Verbindung von System und Proband, das Mundstück. Durch Undichtigkeiten zwischen Proband und Mundstück kommt es zu einem

„Vorbeiatmen“ oder zu einer Umgebungsluftinhalation, die die CO-Konzentration im System verändert und damit das Messergebnis verfälscht. Vorsorglich muss die Handhabung dem Probanden korrekt erklärt, gezeigt und im Test kontinuierlich kontrolliert werden. Weiter ist eine adäquate CO-Dosis (1-1,5 CO ml/kg) Voraussetzung für eine hohe Messgenauigkeit. Heutige CO-Oxymeter messen die COHb-Konzentration mit nur einer Dezimalstelle (Burge et al. 1995, Gore et al. 2005). Über die geringe Änderung der COHb-Konzentration wird aber auf die Gesamtblutmenge hochgerechnet. Entsprechend verursachen nur minimale Messungenauigkeiten des COHb große Folgefehler in der Berechnung. Durch eine Mehrfachmessung, wie in der durchgeführten Untersuchung (MW von Proben aus Minute 9, 11, 13 und 15), kann dieser Effekt minimiert werden (Gore et al. 2005).

Um die Validität der Messmethodik nachzuweisen, wurden Messungen der tHb-Masse vor und nach Blutspende durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Sensitivität zur Ermittlung von geringen Veränderungen (mittlere Abweichung von kalkulierten Verlust = 10 g) der tHb-Masse. Verschiedene Autoren bezweifelten die Genauigkeit der CO-Methode, da eine beträchtliche CO-Bindung an Myoglobin vermutet wurde und dies zu einer Überbewertung der tHb-Masse führen würde (Sawka et al. 1992 und 2000, Nomof et al. 1954). Diese Befürchtung wurde aber durch mehrere Untersuchungen widerlegt, bei denen nur ein geringer extravaskulärer Verlust von CO ermittelt wurde (Bruce et al. 2003 und 2006, Prommer et al. 2007, Gore et al. 2005, Richardson et al. 2002). Auch der von uns indirekt ermittelte Korrekturfaktor über den Abfall des COHb-Steady-State nach 9 Minuten, spricht für einen geringen CO-Verlust zu Myoglobin, der im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte liegt.

Die Ergebnisse sprechen für eine hohe Reproduzierbarkeit und eine hohe absolute Genauigkeit der weiterentwickelten Methodik zur Bestimmung der tHb-Masse und abgeleitet des BV mit CO. Ausgehend vom ermittelten Typical-Error von 1,9% bzw 1,3% könnten im 95% Konfidenzintervall Veränderungen der tHb-Masse von ± 3,7% bzw. ± 2,5% nachgewiesen werden. Beispiel: Bei einer tHb-Masse von 1000 g entspräche dies 37 g bzw. 25 g. Diese tHb-Masse ist in 247 ml bzw. 167 ml Blut bei einer Hb-Konzentration von 15 g/dl enthalten.

Veränderungen des BV können in der Klinik und im Sport von außerordentlicher Bedeutung sein. Aus medizinischer Sicht stehen dabei eher Blutverluste mit pathologischen oder intraoperativen Ursachen im Vordergrund. Kleinere Blutverluste kann der Körper leicht über Kompensationsmechanismen (Erhöhung des HZV) ausgleichen. Blutungen mit hohem relativem Verlust können schnell zum Schock und schließlich zum Tode führen. Ab einem Blutverlust von 25% lässt sich eine Transfusion meist nicht vermeiden (Schiferer, A. & Hiesmayr 2010). Nach Gombotz et al. (2011) besteht ein Zusammenhang zwischen Bluttransfusion und erhöhter Infektionsrate, höherer Inzidenz myokardialer Ischämien, höherem Risiko für transfusionsassoziierte Volumenüberladung sowie einer erhöhten Letalität. Weiterhin zählt die Behandlung mit Blutprodukten heute zu den teuersten Therapieformen in der Klinik (Gombotz et al. 2011). Eine direkte Messung des perioperativen Blutverlustes wird derzeit nicht durchgeführt. Der Blutverlust wird indirekt durch Beobachtung des Operationsfeldes, die Füllung des Auffangbehälters, die Gewichtszunahme von Tupfern und Tücher sowie von Kreislaufparametern abgeschätzt. Dabei schwanken die Angaben des intraoperativen Blutverlustes enorm. Der Blutverlust bei Gesichts- und Kieferoperationen wird mit ca. 440 ml angegeben (Pineiro-Aguilar et al. 2011). Bei orthopädischen Operationen wird mit einem Blutverlust von bis zu 3 l gerechnet (Rosencher et al. 2003). Die OSTHEO-Studie (Rosencher et al. 2003) konnte zudem zeigen, dass der präoperative geschätzte Blutverlust in der Hüft- und Knie-Endoprothetik signifikant niedriger lag als der postoperativ berechnete Blutverlust (prä 750 ml vs post 1944 ml). Orth et al. (1998) führten bei gynäkologischen Eingriffen vor und nach Operation Messung des RCV durch. Die Ergebnisse zeigten eine Unterschätzung des RCV-Verlustes von 286 ml beim Vergleich des intraoperativen ermittelten Verlustes mit dem postoperativen gemessenen Verlust (über Natriumfluorescein). Traumatisch bedingte Blutverluste sind wesentlich schwieriger zu quantifizieren. Die Menstruationsblutung wird in der Literatur mit 60-100 ml Blutverlust angegeben (Fraser et al. 2001).

Im Sport wird über Höhentraining oder Blutdoping eine Vermehrung der tHb-Masse angestrebt, um die Sauerstofftransportkapazität im Blut und damit die Ausdauerleistungsfähigkeit zu erhöhen (Russel et al. 2002, Schmidt 1999).

Zwischen der tHb-Masse und dem Hauptparameter der Ausdauer-leistungsfähigkeit der VO_{2max} besteht ein sehr enger Zusammenhang (Prommer & Schmdit 2009). Dabei bewirkt eine Erhöhung der tHb-Masse eine Vergrößerung der VO_{2max}, und umgekehrt. Eastwood et al. (2008) untersuchten die physiologischen Veränderungen der tHb-Masse in einem Zeitraum von 100 Tagen mit fortlaufenden BV-Bestimmungen im Abstand weniger Tage. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass die Variation der tHb-Masse unter 2% lag (Eastwood et al. 2008). Selbst Ausdauertraining auf Normalniveau mit Freizeitsportlern zeigte in einer 9 monatigen Trainings-phase nur geringe Veränderungen der tHb-Masse von 6,4% (Prommer & Schmidt 2009). Bei austrainierten Athleten konnten Veränderungen nur bis zu 4,6% erreicht werden (Prommer & Schmidt 2009). Eine genetische Prädisposition des Volumens und der Zusammensetzung des Blutes scheint daher naheliegend (Prommer & Schmidt 2009). Die einzige physiologische Möglichkeit einer nachhaltigen Erhöhung der tHb-Menge stellt somit ein Höhentraining dar. Im Mittel führt ein optimales Höhentraining (Dauer: >3 Wochen, Höhe: >2100 m mit >14 h am Tag, Art: live high – train low) zu einer Erhöhung der tHb-Masse um ca. 7 % (Prommer & Schmidt 2009, Wehrlin et al. 2006). Größere Veränderungen der tHb-Masse können wahrscheinlich nur durch Blutdoping erreicht werden. Nach Parissotto et al. (2000) wurde durch ein EPO-Doping eine Steigerung der tHb-Masse um 12% erreicht. Auch die Transfusion von Eigenblut oder Fremdblut führt zu einem Zuwachs von 50-60 g Hämoglobin pro Konserve. Dies entspräche bei 1000 g tHb-Masse einem Anstieg um 5-6% pro Transfusion.

Die vorangehende Aufzählung von BV-Veränderungen in Klinik und Sport und der Vergleich mit der Messgenauigkeit (± 3,7% bzw.± 2,5%) der vorgestellten Methodik zeigt deutlich die Möglichkeit größere intraoperative Blutverluste in der Klinik genau zu quantifizieren und unphysiologische Manipulationen des Blutes im Sport zu erkennen. Eine bedarfsorientierte Gabe bzw. Zurückhaltung von Transfusionen in der Klinik zur Verringerung transfusionsbedingter Risiken bzw. Kosten, wäre daher denkbar. Sicherlich stellt die funktionelle Reduzierung der Transportkapazität durch die Methodik ein Hindernis dar. Trotzdem kam bei verschiedensten Studien die CO-Methodik in der Klinik an Patienten zur Anwendung, wobei keinerlei

Komplikationen auftraten (Christensen et al. 1993, Sawano et al. 2006, Nomof et al. 1954, Ohki et al. 2000, Orth et al. 1998). Die Ergebnisse der CO-Halbwertszeit und der im Genussmittelbereich liegenden CO-Belastung (siehe 4.3 und 4.4) der Methodik sprechen für eine Anwendungsmöglichkeit in der Klinik vor allem, wenn man den möglichen klinischen Informationsgewinn in die Betrachtung einbezieht. Auch die Möglichkeit der Entdeckung von Blutdoping und die Evaluierung aufwendiger Höhentrainingsprogramme sind weitere Einsatzmöglichkeiten der Methodik. Die Bestimmung der tHb-Masse könnte daher bei mehrmaliger Anwendung im Trainingsjahr wesentlich dazu beitragen, Blutdoping aufzudecken. Insbesondere, da nachweislich die physiologische Schwankung der tHb-Masse und sogar die Erhöhung der tHb-Masse über Höhentraining unter den ermittelbaren Beeinflussungen durch Blutdoping liegen (Prommer et al. 2008). Prommer et al. (2008) fordern daher zu Recht die Hämoglobinmasse als Screeningparameter zur Aufdeckung von Blutmanipulationen in den „Biological-Passport“ von Athleten aufzunehmen.

Fazit: Reliabilität und Validität

1. Im Vergleich mit Literaturangaben liegt der Typical-Error der neuen Methodik im unteren Bereich der Angaben für die CO-Methodik.
2. Die Bestimmung von Veränderungen der tHb-Masse von ca. 25 g (bei TE = 1,3%) bzw. 37 g (bei TE = 1,9%) kann mit 95%iger Wahrscheinlichkeit bei einer Person mit 1000 g tHb-Masse wiedergeben werden. Dies entspricht einer BV-Änderung von 167 ml (TE = 1,3%) bzw. 247 ml (TE = 1,9%), bei einer tHb von 15 g/dl.
3. Um die Genauigkeit der Methodik zu gewährleisten sind folgende Punkte vordringlich:
   - äußerste Sorgfalt bei der Bolusabfüllung
   - Verwendung einer Glasspritze anstatt der Perfusor-Spritzen
   - Leck-Kontrolle vor und während des Tests
   - Kontrolle der richtigen Benutzung des Mundstückes
   - Mehrfachmessung der Blutproben
   - adäquate CO-Dosis (weibliche Probanden 1 ml CO pro kg FFM, männliche Probanden 1 ml CO pro kg KG)

4.3 COHb-Halbwertszeit und CO-Aufnahme der Methodik im Vergleich zum Konsum von Zigaretten

Da die CO-Methode akut einen funktionellen Verlust der Hämoglobinmasse (tHb-Masse) bedingt, ist es sinnvoll die Halbwertszeit des COHb im Gefäßsystem und damit die zeitliche Beeinträchtigung der sportlichen Ausdauerleistungsfähigkeit zu bestimmen. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Halbwertszeit von CO im Blut. Schimazu et al. (2000) beschreiben einen zweiphasigen zeitlichen Abfall der COHb-Konzentration bei kurzzeitiger CO-Belastung. Die initiale schnelle Verringerung ist Ausdruck der gleichmäßigen Verteilung des CO im Gefäßsystem, wohingegen der weitere langsame Abfall die Ausscheidung von CO über die Lunge widerspiegelt. In einer retrospektiven Auswertung verschiedener Studien ermittelten Weaver et al. (2001) bei Patienten mit CO-Vergiftung eine Halbwertszeit von 74 ± 25 min bei einer Spannweite von 26 – 148 min bei 100%iger Sauerstoffgabe und eine Halbwertszeit von 130 ± 130 min bei Patienten ohne Sauerstoff-Gabe. Die Halbwertszeit von CO im Blut ist damit stark vom pO_2 in der Atemluft abhängig (Shimazu et al. 2001). Ebenso konnte gezeigt werden, dass die CO-Ausscheidung über die Lunge von der Ventilation abhängig ist (Peterson et al. 1970; Schmidt et al. 2005; Shimazu et al. 2001). Eine erhöhte Ventilation bedingt eine Verringerung der Halbwertszeit. Schmidt und Prommer (2005) ermittelten in ihrer Untersuchung eine Halbwertszeit von 132 Minuten. Durch eine kurzzeitige maximale Belastung (25 min) verringerte sich diese auf 89 min (Schmidt et al. 2005). In unseren Untersuchungen wurde die Halbwertszeit mit 135 Minuten bestimmt und liegt damit im Bereich der Literaturangaben. Theoretisch wurden innerhalb von 7,5 Stunden 90% und innerhalb von 15 Stunden 99% des inhalierten CO wieder ausgeschieden. Die Probanden gingen in der Beobachtungszeit alltäglichen Aufgaben nach und hatten die Anweisung keine sportlichen Aktivitäten auszuführen, wodurch von einer im Ruhebereich liegenden Ventilation ausgegangen werden kann. Von einer signifikanten Beeinträchtigung des Sauerstofftransportvermögens durch die CO-Methodik kann man damit bis ca. 7,5 Stunden nach Durchführung der Messung ausgehen. Diese Zeitdauer würde sich bei körperlicher Belastung nach der BV-Bestimmung unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Schmidt & Prommer (2005) um bis zu 30% verkürzen. Die Anwendung der

CO-Methodik zur Entdeckung von Blutmanipulationen ließe sich entsprechend zeitnah zum Wettkampf realisieren. Gegen eine Anwendung der Methodik im Anschluss an einen Wettkampf spricht unserer Meinung nichts.

Im Geschlechtervergleich der Halbwertszeit wurden Unterschiede deutlich. Weibliche Probanden wiesen eine Halbwertszeit der COHb-Konzentration von 126 min und männliche Probanden von 168 min auf. Da die männlichen Probanden signifikant höhere Blutvolumina aufwiesen, damit bei gleicher COHb-Konzentration absolut mehr CO an Hämoglobin gebunden hatten, muss die Eliminierungsphase bei gleichem CO-Partialdruck im Blut länger dauern (Seltzor 1967).

Durch Zigarettenkonsum wird neben Nikotin und Teer auch CO inhaliert. Wir ermittelten im Zigarettenrauch eine CO-Konzentration von ca. 12000 ppm (1,2%). In unserer Untersuchung erhöhte sich im Durchschnitt die COHb-Konzentration der Probanden pro Zigarette um 0,7%. Der Konsum von 3 Zigaretten zeigte im Studienkollektiv eine summierte Erhöhung der COHb-Konzentration um 2,1%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Angaben in der Literatur (Russel 1973). Der Anstieg der COHb-Konzentration verursacht dabei eine Verringerung der O_2Hb-Konzentration um 1,4% und eine Reduzierung der RHb-Konzentration um 0,7%. Das inhalierte CO verdrängt durch seine hohe Affinität zu Hämoglobin zum einen den Sauerstoff von Hämoglobin und bindet sich anderseits auch an nicht oxygeniertes Hämoglobin.

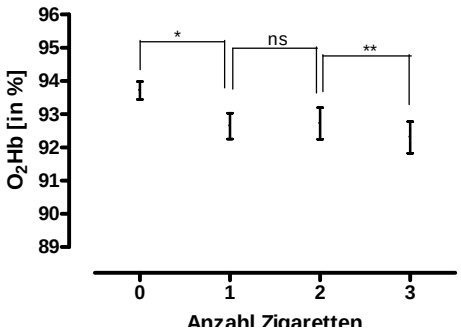


Abb. 33: Veränderung des HbO_2-Konzentration beim Konsum von 3 Zigaretten (MW & SD)

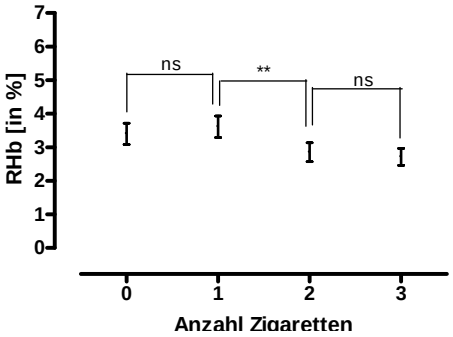


Abb. 34: Veränderung des RHb-Konzentration beim Konsum von 3 Zigaretten (MW & SD)

Vergleicht man die Erhöhung der COHb-Konzentration pro Zigarette (0,7%) mit der durchschnittlichen Erhöhung der CO-Bolus-Methodik (5,05%), ergibt sich ein Verhältnis von 1:7. Damit erhöht kumulativ der Genuss von 7 Zigaretten die COHb-Konzentration ebenso stark wie die angewendete CO-Rückatmungsmethode. Verschiedene Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass die COHb-Konzentrationen im Blut von Rauchern weit über denen der verwendeten Methode liegen können. So wurde bei Rauchern in Einzelfällen ein COHb-Wert von über 10% gemessen (Wickramatillake et al. 1998, Wald et al. 1981).

Um das genaue Volumen von CO zu bestimmen, welches pro inhalierter Zigarette von Hämoglobin gebunden wurde, setzten wir die COHb-Erhöhung durch den Zigarettenkonsum (3 Zigaretten) mit den vorher gemessenen Hämoglobinvolumina der Probanden ins Verhältnis. Damit konnte die mit CO gesättigte Hb-Masse errechnet werden. Wir ermittelten dabei ein aufgenommenes CO-Volumen von 9 ml pro konsumierter Zigarette. Umgerechnet in die CO-Masse entspricht dies den Herstellerangaben des freiwerdenden CO pro Zigaretten von etwa 10 mg.

Bei einem in der Studie durchschnittlich verabreichten CO-Bolus von 57 ml würde dies in etwa dem Konsum von 6 Zigaretten entsprechen und die Ergebnisse, die über den Anstieg der COHb-Konzentration (7 Zigaretten) errechnet wurden, bestätigen. Demnach bewegt sich die CO-Belastung der angewendeten BV-Bestimmung im „Genussmittelbereich“ des Rauchens.

Fazit: CO-Belastung im Vergleich zu Zigarettenrauch

1. Die ermittelte Halbwertszeit (135 min) von CO im Blut ist vergleichbar mit Literaturangaben, wenn keine Interventionen zur schnelleren CO-Abgabe eingesetzt werden.
2. Die Halbwertszeit von COHb ist bei männlichen Probanden im Vergleich zu weiblichen Probanden um 33% verlängert.
3. Erhöhte Ventilation, zum Beispiel durch körperliche Betätigung, erhöht die CO-Abatmung und verringert die COHb-Halbwertszeit.
4. Der eingesetzte CO-Bolus entspricht dem CO-Gehalt, der beim Rauchen von 6-7 Zigaretten an Hämoglobin bindet. Die CO-Belastung der Methodik bewegt sich damit im Genussmittelbereich.
5. Zigarettenrauch enthält 12000 ppm CO.

4.4 Hämatologische Messwerte und Zusammenhänge mit Parametern der Körperzusammensetzung

Der Vergleich der von uns bestimmten Blut-, Erythrozytenvolumina und der totalen Hämoglobinmassen zu Angaben in der Literatur zeigt große Übereinstimmungen mit neueren Studien (Schmidt 1999, Heinicke et al. 2001, Iijima et al. 2005, Schmidt et al. 2002, Böning et al. 2001, Martino et al. 2002, Schmidt & Heinicke 2008). In älteren Studien (Feldschuh & Enson 1977, Gebhardt et al. 1966), die teilweise radioaktive Bestimmungsmethodiken verwendeten, werden die hämatologischen Messwerte niedriger angegeben.

Die Absolutwerte der Blutparameter und der Körperkomposition sind stark geschlechtsabhängig. Männliche Probanden haben durchweg höchst signifikant größere hämatologische Messwerte (BV, RCV, PV, tHb-Masse) als weibliche Probanden. Auch die Werte der Körperkomposition (KG, FFM, BCM, TBW, BSA) sind bei weiblichen Probanden höchst signifikant niedriger als bei männlichen Probanden. Einzig die Fettmasse (FM) ist bei weiblichen Probanden im Gegensatz zu den anderen Parametern der Körperkomposition signifikant höher als bei Männern.

Die durchgeführten Korrelationsanalysen zwischen Körperzusammensetzung und Blutparametern zeigen im Gesamtkollektiv die größten Zusammenhänge zwischen der fettfreien Masse (FFM) und dem Blutvolumen (BV) bzw. der Hämoglobinmasse (tHb-Masse). Auch getrennt nach Geschlecht konnten die höchsten Korrelationen zwischen dem BV und der FFM nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse scheinen plausibel, da Blut den Sauerstoff transportiert und die Muskelmasse, welche die FFM hauptsächlich bestimmt, bei körperlicher Belastung der Hauptabnehmer von Sauerstoff ist. Probanden mit hoher Muskelmasse dürften somit auch das höchste BV pro kg Körpergewicht (KG) und die höchste tHb-Masse pro kg KG haben. Ahlgrim (2010) konnte feststellen, dass die mit dem KG normierten Blutparameter signifikant mit dem Körperfettgehalt korrelieren. Das heißt, eine hohe FM ist mit einem kleinen BV pro kg KG assoziiert. Häufig wird immer noch das KG und teilweise auch die Körperoberfläche (BSA) zum Vergleich von Blutparametern herangezogen (Hurley et al. 1974, Burge et al. 1995, Pearson et al. 1995, Lauermann et al. 1999, Heinicke et al. 2001, Böning et al. 2001, Gore et al. 2005). Das KG wie auch die BSA

spiegeln die Körperkomposition aber nur ungenügend wider (Ahlgrim 2010). Insbesondere weil der Anteil des avaskulären Fettgewebes bei KG und BSA nicht deutlich wird. Bei Probanden mit gleichem KG oder mit gleicher BSA können die FM und damit auch die FFM gänzlich unterschiedlich sein. Die Normierung der Blutparameter mit dem KG und der BSA entspricht somit nicht der Blutmenge/Hämoglobinmenge pro Muskelmasse.

Ähnlich hohe Zusammenhänge wie die FFM mit hämatologischen Parametern, konnten wir zwischen dem totale Körperwasser (TBW) und hämatologischen Parametern ermitteln. Die niedrigsten Korrelations-koeffizienten wurden bei den untersuchten Parametern der Körper-zusammensetzung mit den Blutparametern mit wenigen Ausnahmen beim KG entdeckt.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Verwendung der FFM als anthropometrische Referenz für die Parameter der Blutzusammensetzung (Schumacher et al. 2009, Reas et al. 2006, Retzlaff et al. 1969, Sawka et al. 1992). Andererseits zeigt die große Streubreite der Messwerte, dass eine direkte Messung der Blutparameter der indirekten Ermittlung über Parameter der Körperzusammensetzung vorzuziehen ist.

In Studien an Sportlern wird eine hohe Korrelation zwischen BV, RCV bzw. tHb-Masse und Parametern der aeroben Leistungsfähigkeit beschrieben (Gore et al. 1997, Heinicke et al. 2001). Martino et al. (2002) beobachteten auch bei untrainierten Probanden, dass das BV mit der Ausdauer-leistungsfähigkeit korreliert war. Dies spricht für eine weitgehende genetische Prädisposition des BV, ähnlich wie es Schmidt und Prommer (2008) vermuten. In der Untersuchung von Martino, Gledhill und Jamnik (2002) wurde schlussfolgernd das BV als Parameter vorgeschlagen, um Talente für den Ausdauersport zu erkennen. Die Ausdauerleistungsfähigkeit ist dabei stark geschlechtsabhängig. Praktisch zeigt sich dieser Sachverhalt in einer größeren Sauerstoffaufnahme von Männern im Vergleich zu Frauen (Wang et al. 2010). Die maximale Sauerstoffaufnahme bei Frauen liegt im Durchschnitt 10-20% unter der der Männer (Shvartz & Reibold 1990, Wang et al. 2010). Betrachtet man die Laufleistung auf den Strecken von 3000, 5000 und 10 000 m (hoher Anteil aerober Energiebereitstellung) im Geschlechtervergleich, liegt die Weltrekordzeit der Frauen zwischen 10%

und 12% über der der Männer. Die Ergebnisse des normierten BV pro FFM zeigen bei Männern im Vergleich zu Frauen nur leicht höhere Werte. Wird das BV auf die Körperzellmasse (BCM) bezogen, unterscheiden sich die Werte für Frauen und Männer nicht. Hämatologisch haben weibliche und männliche Probanden zumindest auf die BCM bezogen ähnliche Bedingungen. Die Blutzusammensetzung weiblicher Probanden wirkt sich aber ungünstig auf die Sauerstofftransportkapazität aus. Die signifikant niedrigeren Werte für die tHb-Masse (absolut und normiert) und das RCV (absolut und normiert) bei Frauen, zeigen dies sehr anschaulich. Die davon abgeleitete niedrigere Hämoglobinkonzentration bei Frauen bringt dies ebenfalls zum Ausdruck. Bei theoretisch gleichem Herzminutenvolumen können weibliche Probanden demnach pro Herzschlag weniger Sauerstoff transportieren. Ein weiterer Punkt limitiert die Leistungsfähigkeit weiblicher Probanden im Verhältnis zu männlichen Probanden zusätzlich. Absolut wie auch relativ haben die Probandinnen im Studienkollektiv signifikant höhere Fettwerte als männliche Probanden. In allen Sportarten, in denen das KG und damit auch die FM einen direkten Einfluss auf die Leistung ausüben, sind Männer aufgrund des niedrigeren Gewichts-zu-Muskel-Verhältnis bevorteilt.

Die unterschiedliche relative Sauerstoffaufnahme bei den Geschlechtern kann daher unter anderem über den geringen Fettanteil bei Männern und die geringere Hämoglobinkonzentration bei Frauen erklärt werden. Andere Faktoren wie das Herzzeitvolumen können dabei ebenfalls eine wichtige Rolle spielen.

Fazit: Hämatologische Messwerte im Studienkollektiv

1. Die Ergebnisse bestätigen die FFM als geeignete anthropometrische Referenz für Blutvolumenparameter.
2. Die geringere Sauerstoffaufnahme von Frauen erklärt sich unter anderen über die höhere absolute und relative Fettmasse und einer geringeren absoluten und relativen Hämoglobinverfügbarkeit im Vergleich zu Männern.

5 Zusammenfassung

Einleitung

In den letzten 20 Jahren sind vermehrt verschiedene Methoden zur Blutvolumenbestimmung mit Kohlenmonoxid (CO) beschrieben worden. Prinzip der Methode ist das Einbringen von CO in die Blutbahn. Nach CO-Inhalation steigt die Kohlenmonoxid-Hämoglobinkonzentration (COHb) im Blut proportional zur CO-Menge und zur Hämoglobinmasse (tHb-Masse) an. Im gleichen Maß „verdünnt“ sich die applizierte CO-Menge. Über den Anstieg der COHb-Konzentration und der CO-Verdünnung wird resultierend die tHb-Masse errechnet. Über die Hämoglobinkonzentration und den Hämatokrit-Wert kann im Folgenden das Blutvolumen bestimmt werden. Allgemein bekannt sind dabei die hohe Messgenauigkeit (auch gegenüber Methoden mit andern Indikatoren) und die hohe Reproduzierbarkeit der CO-Methoden. Es existieren darüber hinaus methodische Probleme durch Indikatorverluste, weshalb indirekte Korrekturfaktoren verwendet werden müssen und die fehlende Evaluierung in großen Kollektiven. Aus dieser Tatsache leitet sich die Zielstellung der vorliegenden Arbeit ab und beinhaltet die Weiterentwicklung der CO-Bolus-Methode zur Direktmessung im geschlossenen System. Die Probanden atmen dabei ein exakt definiertes Bolusvolumen in einem geschlossenen Atemsystem über 15 Minuten, die maximale Arbeitsplatzkonzentration von CO im Blut (COHb 5%), also die resultierende COHb-Konzentration bei einer CO-Langzeitexposition von 35 ppm wird nur minimal überschritten. Folgende Fragen wurden dabei überprüft:

1. Wie hoch ist die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der entwickelten Methodik?
2. Welche Vorteile entstehen bei der verwendeten Methodik?
3. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen anthropometrischen Parametern und der tHb-Masse bzw. dem Blutvolumen?
4. Wie lange ist Halbwertszeit von CO im Blut bei der Anwendung der Methodik?
5. Wie hoch ist die CO-Belastung bei dem Konsum von Zigaretten im Vergleich zur angewendeten Methodik?

Methodik

Über 100 Studenten der Universität Leipzig im Alter von 18 – 30 Jahren (MW = 25,1 ± 2,5) mit keinen bekannten Erkrankungen wurden in 4 Studienarmen untersucht. Dabei wurde die Reproduzierbarkeit über Wiederholungsmessungen und die Validität über Wiederholungsmessungen nach definiertem Blutverlust einer Blutspende bestimmt. Weiterhin wurde die Halbwertszeit von COHb nach einer Blutvolumenbestimmung ermittelt und die eingesetzte Menge an CO mit der CO-Belastung von Zigarettenkonsum verglichen.

Zur Auswertung der Wiederholbarkeit und Genauigkeit dienten die wiederholt ermittelten hämatologischen Messparameter. Die Abfallkinetik von COHb wurde in einem Zeitraum von 6 Stunden bestimmt. Zur statistischen Prüfung dienten der Typical-Error für Messwiederholungen, die Korrelations- und Regressionsanalyse, der t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben sowie das Methodenvergleichsverfahren nach Bland-Altmann.

Ergebnisse

In der vorliegenden Studie ließ sich Folgendes feststellen:

1. Durch die Verwendung eines geschlossenen Atemsystems stellt sich nach 9 Minuten eine COHb-Steady-State ein.
2. Der Typical-Error der Messwiederholungen beträgt 1,9% bzw. nach Modifizierung 1,3%.
3. Eine Blutabnahme von 490 ml konnte mit einer minimalen Abweichung von 10 g tHb-Masse nachgewiesen werden.
4. Die Halbwertszeit von COHb wurde mit 135 min bestimmt.
5. Die eingesetzte Menge CO entspricht dem summierten Konsum von 6-7 Zigaretten.
6. Die ermittelten hämatologischen Messwerte sind mit Angaben aus der Literatur vergleichbar.
7. Die fettfreie Masse zeigt gegenüber anderen anthropometrischen Parametern den höchsten Zusammenhang mit dem Blutvolumen.

Diskussion

Die Ergebnisse sprechen für eine hohe Reproduzierbarkeit und eine hohe absolute Genauigkeit der weiterentwickelten Methodik zur Bestimmung der tHb-Masse und abgeleitet des Blutvolumens mit CO. Zudem ist sie in der Anwendung minimal-invasiv, leicht zu händeln, kostensparend und durch die Verwendung kleiner CO-Mengen als unbedenklich. Die eingesetzte CO-Menge entspricht der im Genussmittelbereich liegenden CO-Belastung durch Zigarettenkonsum im Verlaufe weniger Stunden. Im Gegensatz zu anderen Blutvolumenbestimmungsmethoden, bei denen durch schnellen Indikatorverlust bzw. Indikatorabbau die Einstellungskinetik schwierig zu handhaben ist, kann man bei der Verwendung von CO als Indikator durch ein spezifisches methodisches Vorgehen eine Steady-State-Kinetik und damit eine Direktmessung der tHb-Masse erreichen. Die CO-Methode stellt somit ein präzises und valides Verfahren zur Blutvolumen-Bestimmung dar. Veränderungen der tHb-Masse, entsprechend auch des Blutvolumens, wie sie in der Klinik intraoperativ und im Sport durch Manipulationen auftreten, liegen innerhalb des Detektionsbereiches der vorgestellten Methodik. Selbst kleinere physiologische Schwankungen des Blutvolumens sind über die Methode nachweisbar. Die relativ kurze Halbwertszeit von ca. 2 Stunden erlaubt eine angemessene Wiederholbarkeit und eine zeitnahe Anwendung zu sportlichen Events. Um die Genauigkeit der Methodik zu gewährleisten, sind verschiedene methodische Aspekte genau zu beachten und zu kontrollieren.

6 Literaturangaben

1. **Ahlgrim, C. (2010).** Beziehung zwischen Blutkompartimenten, kardialen Dimensionen und Ausdauerleistungsfähigkeit. *Dissertation Albert-Ludwigs-Universität Freiburg*

2. **Alexander, A.C., Garvican, L.A., Burge, C.M., Clark, S.A., Plowman, J.S., Gore, C.J. (2011).** Standardizing analysis of carbon monoxide rebreathing for application in anti-doping. *Journal of Science and Medicine in Sports*, 14, 100-105

3. **Bender, W., Göthert, M., Malorny, G., Sebbesse, P. (1971).** Wirkungsbild niedriger Kohlenmonoxid-Konzentrationen beim Menschen. *Arch Toxikol*., 27, 142-158

4. **Bent-Hansen, L. (1989).** Initial plasma disappearance and distribution volume of (131I) albumin and (125I) fibrinogen in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 136, 455-461

5. **Bland, J.M. & Altman, D.G. (1986).** Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, 1, (8476), 307-310

6. **Böning, D., Rojas, J., Serrato, M., Ulloa, C., Coy. L., Mora, M., Gomez, J. & Hütler, M. (2001).** Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained residents of moderate altitude. *International Journal of Sports Medicine*, 22, 572-578

7. **Bruce, E.N. & Bruce, M.C. (2003).** A multicompartment model of carboxyhemoglobin and carboxymyoglobin responses to inhalation of carbon monoxide. *Journal of applied Physiologie*, 95, 1235-1247

8. **Bruce, E.N. & Bruce, M.C. (2006).** Analysis of factors that influence rates of carbon monoxide uptake, distribution, and washout from blood and extravascular tissues using a multicompartment model. *Journal of Applied Physiology*, 100, 1171-1180

9. **Burge, C.M. & Skinner, S.L. (1995).** Determination of haemoglobin mass and blood volume with CO: evaluation and application of a method. *Journal of Applied Physiology*, 79, 623-631

10. **Busse, M.W., Zisowsky, S., Henschen, S., Panning, B., Piepenbrock, S. (1993).** Plasma volume estimation using indocyanine green. *Anaesthesia*, 48, 41-43

11. **Carlsten, A., Holmgre, A., Linroth, K., Sjostrand, T., Strom, G. (1954).** Relationship between low values of alveolar carbon monoxide concentration and carboxyhemoglonin percentage in human blood. *Acta Physiologica Scandinavica*, 31(1), 62-74

12. **Christensen, P., Rasmussen, J.W., Henneberg, S.W. (1993).** Accuracy of a new bedside method for estimation of circulating blood volume. *Critical Care Medicine*, 21, 1535-1540

13. **Coburn, R.F., Forster, R.E., Kane, P.B. (1965).** Consideration of the Physiological Variables that determine the Blood Carboxyhemoglobin Concentration in Man. *Journal of Clinical Investigation*, 44, 1899-1910

14. **Cohen, S.I., Perkins, N.M., Ury, H.K., Goldsmith, J.R. (1971).** Carbon Monoxide uptake in cigarette smoking. *Arch Environ Health*, 22, 55-60

15. **Cunnignton, A.J. & Hormbrey, P. (2002).** Breath analysis to detect recent exposure to carbon monoxide. *Postgraduate Medical Journal*, 78, 233-237

16. **Dahlstrom, H. (1956).** The effect of posture upon the equilibrium between carbon monoxide in rebreathed gas and the carboxyhemoglobin concentration in the blood. *Acta Physiologica Scandinavica,* 36(3), 256-264

17. **Dingley, J., Foex, B.A., Swart, M., Findlay, G., DeSouza, P.R., Wardrop, C., Willis, N., Smithies, M., Little, R. (1999).** Blood volume determination by the carbon monoxide methode using a new devilery system: Accuracy in critically ill humans and precision in an animal model. *Critical Care Medicine*, 27, 2435-2441

18. **Eastwood, A., Bourdon, P.C., Withers, R.T., Gore, C.J. (2009).** Longitudinal changes in haemoglobin mass and VO_{2max} in adolescents*. European Journal of Applied Physiology*, 105 (5), 715-721

19. **Eastwood, A., Hopkins, W.G., Bourdon, P.C., Withers, R.T., Gore, C.J. (2008).** Stability of haemoglobin mass over 100 days in active men. *Journal of Applied Physiology*, 104 (4), 982-985

20. **Ertl, A.C., Diedrich, A. & Raj, S.R. (2007).** Techniques used for the determination of blood volume. *American Journal of the Medical Sciences*, 334, (1), 32-36

21. **Falz, R, Thomas, M, Hoppe, St, Rüdrich, P, Fikenzer, S, Busse, M. (2009).** Bestimmung der Gesamthämoglobinmasse mit der weiterentwickelten CO-Rückatmungsmethode. *Klinische Sportmedizin/- Clinical Sports Medicine – Germany (KCS)* 10 (1): 9-16

22. **Falz, R., Schulze, A., Fikenzer, S., Busse, M. (2010).** Hematological Parameters in moderately trained Students*. Clinical Sports Medicine International – Germany (CSMI)* 4, 1-5

23. **Feldschuh, J. & Enson, Y. (1977).** Prediction of normal blood volume. Relation of blood volume to body habitus. *Circulation,* 56, 605-612

24. **Fogh-Andersen, N., Thomsen, JK., Foldager, N. & Siggaard-Andersen, O. (1990).** pH effect on the COHb absorption spectrum: importance for calibration of the OSM3 and measurement of circulating hemoglobin and blood volume. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory investigation*, 203, 247-252

25. **Fraser, I.S., Warner, P., Marantos, P.A. (2001).** Estimating Menstrual Blood Loss in Women with normal an Excessive Menstrual Fluid Volume. *Obstet Gynecol*, 98, 806-14

26. **Fukui, M. & Shigemi, K. (1989).** Determination of single and repeated red cell volumes by the indicator dilution method using carbon monoxide as the indicator. *Critical Care Medicine*, 17, 1199-1202

27. **Gebhardt, W., Wierig, U., Keul, J. & Reindell, H. (1966).** Kreislaufzeiten und Blutvolumen von Sportlern in Beziehung zu anderen Meßgrößen des Kreislaufs. *Zeitschrift für Kardiologie*, 49, 188-214

28. **Godin, G. &Shephard, R.J.(1972).** On the course of carbon monoxide Uptake and release*. Respiration* 29:317–329

29. **Goldsmith, J. (1970).** Contribution of motor vehicle exhaust, industry, and cigarette smoking to community carbon monoxide exposures. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*. 174, 122-134

30. **Gombotz, H., Hofmann, A., Rehak, P., Kurz, J. (2011).** Patient Blood Management (Teil 1) – Individuelles Behandlungskonzept zur Reduktion und Vermeidung von Anämie, Blutverlust und – transfusion. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 46 (7/8), 396–401

31. **Gombotz, H., Hofmann, A., Rehak, P., Kurz, J. (2011).** Patient Blood Management (Teil 2) – Praktisches Vorgehen: die 3 Säulen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 46:466–474

32. **Gore, C.J, Bourdon, P.C., Woolford, S.M., Ostler, L.M., Eastwood, A., Scroop, G.C. (2006).** Time and Sample Site Dependency of the Optimized CO-Rebreathing Method. *Medicine & Sciences in Sports & Exercise,* 38 (6), 1187-1193

33. **Gore, C.J., Hahn, A.G., Burge, C.M. & Telford, R.D. (1997).** VO_{2max} and Haemoglobin mass of trained athletes during high intensity training. *International Journal of Sports Medicine*, 18, 477-482

34. **Gore, C.J., Hopkins, W.G., Burge, C.M. (2005).** Errors of measurement for blood volume parameters: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiologie*, 99, 1745-1758

35. **Gorelov, V. (2004).** Theoretical value of Hüfner´s constant. *Anaesthesia*, 59, 97-98

36. **Grehant, M. & Quinquard, E. (1882).** Mesures du sang contenu dans l´organisme d´un mammifere vivant. *C.R.Acad Sci Paris*, 94,1450-1453

37. **Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A. & Lange, S. (2007).** Vergleich von Messmethoden. *Deutsche medizische Wochenschrift,* 132, e69-e73

38. **Haebisch, H. (1970).** Die Zigarette als Kohlenstoffmonoxidquelle. *Archives of. Toxicology.*, 26, 170-176

39. **Hauk, H. & Neuberger, M. (1984).** Carbon monoxide uptake and the resulting carboxyhemoglobin in man. *European Journal of Applied Physiologie*, 53, 186-190

40. **Heinicke, K., Wolfarth, B., Winchenbach, P., Biermann, B., Schmid, A., Huber, G., Friedmann, B., Schmidt, W. (2001).** Blood Volume and Hemoglobin Mass in Elite Athletes of Different Disciplines. *International Journal of Sports Medicine*, 22, 504-412

41. **Hennig, S. (2010).** Bestimmung der Abfallkinetik von Kohlenstoffmonoxid im Blut nach Durchführung der Kohlenstoffmonoxid-Rückatmungsmethode. *Masterarbeit Universität Leipzig – Institut für Sportmedizin & Prävention*

42. **Hopkins, W.G. (2000).** Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Medicine*, 30, 1-15

43. **Hütler, M., Beneke, R., Böning, D. (2000).** Determination of circulating hemoglobin mass and related quantities by using capillary blood. *Medicne & Science in Sports & Exercise*, 32, 1024-1027

44. **Hurley, P.J. (1975).** Red cell and plasma volumes in normal adults. *Journal of nuclear medicine,* 16 (1) 46-52

45. **Iijima, T., Ueyama, H., OI, Y., Fukuda, I., Ishihara, H., Kohase, H., Kotake, Y., Koyama, K., Miyao, H. & Kobayashi,N. (2005).** Determination of the standard value of circulating blood volume during anesthesia using dye-densitometry: a multicenter study in Japan. *Journal of Anesthesia,* 19, 193-198

46. **International Committee for Standardization in Haematology (1980).** Recommended Methods for Measurement of Red-Cell and Plasma Volume. *Journal of Nuclear Medicine*, 21, 793-800

47. **Joels, N. & Pugh, L.G.C.E. (1958).** The Carbon Monoxide Dissociation Curve of Human Blood. *Journal of Physiology*, 142, 63-77

48. **Jones, H.A., Clark, J.C., Davies, E.E., Forster, R.E., Hughes, J.M.B. (1982).** Rate of uptake of carbon monoxide at different inspired concentrations in humans. *Journal of Applied Physiology*, 52, 109-113

49. **Jones, R.H., Ellicott, M.F., Cadigan, J.B., Gaensler, E.A. (1958).** The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breath holding; simple estimation of COHb saturation. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 51(4), 553-564

50. **Jones, J.G. & Wardrop, C.A.J. (2000).** Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *British Journal of Anaesthesia*, 84, 226-235

51. **Katz, S.D. (2007).** Blood volume assessment in the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *The American Journal of the Medical Sciences*, 334, (1), 47-52

52. **Kulessa, C. (2011).** Nachweisgrenzen der CO-Bolus-Rückatmungsmethode. *Masterarbeit Universität Leipzig – Institut für Sportmedizin & Prävention*

53. **Lambert, W.E., Colome, S.D., Wojciechowski, S.L. (1988).** Application of end-expired breath sampling to estimate carboxyhemoglobin levels in community air pollution exposure assessments. *Atmospheric Environment*, 22(10), 2171-2181

54. **Lauermann, I. (1991).** Eine neue Methode zur Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens – Erythrozytenmarkierung mit Fluorescein-Natrium. *Infusionstherapie,* 18, 130-136

55. **Lauermann, I., Hecker, H. & Kirchner, E. (1999).** Erstellung von Blutvolumenreferenzwerten für Erythrozyten markierende Indikatorverdünnungs-methoden anhand von Literaturdaten. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*, 26, 360-366

56. **Lavoie, R., Levesque, B., Dewailly, E. (1990).** Evaluation of an alveolar carbon monoxide analysis methode. *Clinical Chemistry*, 36(1), 160

57. **Lilienthal, J.L. & Pine, M.B. (1946).** The effect of oxygen pressure on the uptake of carbon monoxide by man at sea level and at altitude. *American Journal of Physiology*, 145, 347-350

58. **Linderholm, A., Sjostrand, T., Soderstrom, B. (1966).** A method for determination of low CO concentration in blood. *Acta Physiologica Scandinavica*. 66(1), 1-8

59. **Luomanmäko, K. & Coburn, R.F. (1969).** Effects of metabolism and distribution of carbon monoxide on blood and body stores. *American Journal of Physiology*, 217, 354-363

60. **Martino, M., Gledhill, N., Jamnik, V. (2002).** High VO2max with no history of training is primarily due to high blood volume. *Medicine & Science in Sports & Exercise,* 34(6), 966-971

61. **Morkeberg, J., Sharpe, K., Belhage, B., Damsgaard, R., Schmidt, W., Prommer, N., Gore, C.J., Ashenden, M.J. (2009).** Detecting autologous blood transfusions: a comparison of three passport approaches and four blood markers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 19, 1-9

62. **Müller- Eckhardt, C. (2003).** Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. Heidelberg: Springer Verlag

63. **Myhre, L.G., Brown, D.K., Hall, F.G., Dill, D.B. (1968).** The use of Carbon Monoxide and T-1824 for Determining Blood Volume. *Clinical Chemistry*, 14, 1197-1205

64. **Nomof, N., Hopper, J., Brown, E., Scott, K., Wennesland, R. (1954).** Simultaneous Determinations of the Total Volume of Red Blood Cells by use of Carbon Monoxide and Chromium, in Healthy and Diseased Human Subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 33, 1382-1387

65. **Ohki, S., Kunimoto, F., Isa, Y., Obata, H., Ishikawa, S., Koyano, T., Oriuchi, N., Goto, F., Morishita, Y. (2000).** Accuracy of Carboxyhemoglobin dilution method for the mearsurement of circulation blood volume. *Canadian Journal of Anesthesia*, 47, 150-154

66. **Orth, V., Rehm, M., Thiel, M., Kreinmeier, W., Haller, M., Brechtelsbauer, H., Finsterer, U. (1998).** First clinical Implications of perioperative red cell volume Measurement with a nonradioacitive Marker (Sodium Fluorescein) *Anesth Analg,* 87, 1234-8

67. **Orth, V.H., Rehm, M., Haller, M., Thiel, M., Finsterer, U. (2001).** Die Messung des Blutvolumens – aktueller Stand. *Der Anaesthesist*, 50, 562-568

68. **Parisotto, R., Gore, C.J., Emslie, K.R., Ashenden, M.J., Brugnara, C., Howe, C. Martin, D.T., Trout, G.J. (2000).** A novel method utilizing markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica,* 85, 564-572

69. **Pearson, T.C., Guthrie, D.L., Simpson, J., Chinn, S., Barosi, G., Ferrant, A., Lewis, S.M., Najean, Y. (1995).** Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Heamatology. *British Journal of Haematology*, 89, 748-756

70. **Peterson, J.E. (1970).** Postexposure relationship of carbon monoxide in blood and expired air. *Archives of Environmental Health*, 21(2), 172-173

71. **Peterson, J.E. & Stewart, R.D. (1975).** Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposure. *Journal of Applied Physiology*, 39, 633-638

72. **Piantadosi, C.A. (2002).** Carbon Monoxide Poisoning. *The New England Journal of Medicine*. 347, 1053-1055

73. **Pineiro-Aguilar, A., Somoza-Martin, M., Gandara-Rey, J.M., Garcia-Garcia, A. (2011).** Blood loss in orthognatic surgery: A systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*, 69, 885-892

74. **Prommer, N. & Schmidt, W. (2007).** Loss of CO from the intravascular bed and its impact on the optimised CO-rebreathing method. *European Journal of Applied Physiology*, 100, 383-391

75. **Prommer, N. & Schmidt, W. (2009).** Hämoglobinmenge und Sport. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 60(9), 293-294

76. **Prommer, N., Sottas, P.-E., Schoch, C., Schumacher, Y.O., Schmidt, W. (2008).** Total hemoglobin mass – A new parameter to detect blood doping. *Medicine & Science in Sport & Exercise,* 40(12), 2112-2118

77. **Raes, A., Aken, S.v., Craen, M., Donckerwolke, R., Walle, J.V. (2006).** A reference frame for blood volume in children and adolescents. *BMC Pediatrics*, 6 (3), 1417-2431

78. **Retzlaff, J.A., Tauxe, W.N., Kiely, J.M., Stroebel, C.F. (1969).** Erythrocyte volume, plasma volume, and lean body mass in adult men and women. *Blood*, 33, 649-667

79. **Richardson, R.S., Noyszewskim, E.A., Saltin, B. & Gonzalez-Alonso, J. (2002).** Effect of mild carboxy-heamoglobin on exercising skeletal muscle: intravascular and intracellular evidence. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283, R1131-R1139

80. **Rosencher, N., Kerkkamp, H.E.M., Macheras, G., Munuera, L.M, Menichella, G., Barton, D.M., Cremers, S., Abraham, I.L. (2003).** Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*, 43, 459-469

81. **Russel, M. (1973).** Absorption by non-smokers of carbon monoxide from room air polluted by tobacco smoke. *The Lancet*, 17, 576-579

82. **Russel, G., Gore, C.J., Ashenden, M.J., Parisotto, R., Hahn, A.G. (2002).** Effect of prolonged low doses of recombinant human erythropoietin during submaximal and maximal exercise. *Eur J Appl Physiol,* 86, 442-9

83. **Sawano, M., Mato, T., Tsutsumi, H. (2006).** Bedside red cell volumetry by low-dose carboxyhaemoglobin dilution using expiratory gas analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 96, 186-194

84. **Sawka, M.N., Convertino, V.A., Eichner, E.R., Schnieder, S.M., Young, A.J. (2000).** Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Medicine & Science in Sports & Exercises*, 32 (2), 332-348

85. **Sawka, M.N., Young, A.J., Pandolf, K.B., Dennis, R.C., Valeri, C.R. (1992).** Erythrocyte, plasma, and blood volume of healthy young men. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 24(4), 447-453

86. **Schiferer, A. & Hiesmayr, M. (2010).** Blutverlust und überlegtes Nutzen von Kompensationsmechanismen. *Klinik*, 6, 42-43

87. **Schmidt, D. (1973).** Die Blutvolumenbestimmung. *Zeitschrift für experimentelle Chirurgie*, 6, 78-102

88. **Schmidt, W. (1999).** Die Bedeutung des Blutvolumens für den Ausdauersportler. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 50, (11+12), 341-349

89. **Schmidt, W., Heinicke, K., Rojas, J., Gomez, J.M., Serrato, M., Mora, M., Wolfarth, B., Schmid, A., Keul, J. (2002).** Blood volume and heamoglobin mass in endurance athletes from moderate altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34, 1934-1940

90. **Schmidt, W. & Heinicke, K. (2008).** Screening der totalen Hämoglobinmenge bei Triathleten und professionellen Radrennfahrern. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 59(6), 146-152

91. **Schmidt, W. & Prommer, N. (2005).** The optimised CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *European Journal of Applied Physiology*, 95, 486-495

92. **Schmidt, W. & Prommer, N. (2008).** Effects of various training modalities on blood volume. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 18(Suppl. 1), 57-69

93. **Schumacher, Y., Ahlgrim, C., Pottgiesser, T. (2008).** Evaluation of anthropometrical reference parameters for hemoglobin mass in endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 48 (4), 509-14

94. **Seltzor, C. (1967).** Constitution and heredity in relation to tobacco smoking. *N.Y. Acad. Sci*. 142, 322

95. **Selvakumar, S., Sharan, M., Singh, M.P. (1993).** A Mathematical Model for the Elimination of Carbon Monoxide in Humans. *Journal of theoretical Biology*, 162, 321-336

96. **Shimazu, T., Ikeuchi, H., Sugimotol, H., Goodwin, C.W., Mason, A.D., Pruitt, B.A. (2000).** Half-Life of Blood Carboxyhemoglobin after Short-Term and Long-Term Exposure to Carbon Monoxide*. Journal of Trauma*, 49, 126-131

97. **Shimazu, T., Weaver, L.K., Howe, S., Hopkins, R., Chan, K.J. (2001).** Half-life of Blood Carboxyhemoglobin*. Chest*, 119, 661-662

98. **Shvartz, E. & Reibild, R.C. (1990).** Aerobic fitness norms for males and females aged 6-74 years: A review. *Aviat Space Environ Med*, 61 (1), 3-11

99. **Siosteen, S.M., Sjostrand, T. (1951).** A method for determination of low concentration of CO in the blood and the relationship between the CO-concentration in the blood and that in the alveolar air. *Acta Physiologica Scandinavica*, 22(2-3), 129-136

100. **Sjöstrand, T. (1948).** A Method for the determination of carboxy-haemoglobin concentrations by analysis of the alveolar air. *Acta Physiologica Scandinavica, 16, 201-210*

101. **Sjöstrand, T. (1951).** Endogenous formation of carbon monoxide. The CO concentration in the inspired and expired air of hospital patients. *Acta Physiologica Scandinavica*, 22 (2-3), 137-141

102. **Stewart, R.D. (1975).** The effect of carbon monoxide in humans. *Annual reviews*, 15, 409-423

103. **Stocks J. & Quanjer, H. (1995).** Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. Workshop report. *European Respiratory Journal*, 8, 492-506

104. **Tikuisis, P., Buick, F., Kane, D.M. (1987).** Percent carboxyhemoglobin in resting humans exposed repeatedly to 1500 and 7500 ppm CO. *Journal of Applied Physiology*, 63, 820-827

105. **Thomsen, J.K., Fogh-Andersen, N., Bulow, K. & Devantier, A. (1991).** Blood and plasma volumes determined by carbon monoxide gas, 99mTc-labelled erythrocytes, 125l-albumin and the T 1824 technique. *Scandinavia Journal of clinical and laboratory investigation,* 51(2), 185-190

106. **Verhoeff, A.P., van der Velde, H.C.M., Boleij, J.S.M., Lebret, E., Brunekreef, B. (1983).** Detecting indoor CO exposure by messing CO in exhaled breath. *International Archives of occupational and environmental health*, 53, 167-173

107. **Wald, N.J., Idle, M., Boreham, J. & Bailey, A. (1981).** Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. *Thorax*, 36, 366-369

108. **Wang, C.Y., Haskell, W.L., Farrell, S.W., Lamonte, M.J., Blair, S.N., Curtin, L.R., Hughes, J.P., Burt, V.L. (2010).** Cardiorespiratory fitness levels among US adults 20-49 years of age: findings from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Surgery. *Am J Epidemiol*, 171 (4), 426-35

109. **Weaver, L.K., Howe, S., Hopkins, R., Chan, K.J. (2000).** Carboxyhemoglobin Half-life in Carbon Monoxide-Poisoned Patients Treated With 100% Oxygen at Atmospheric Pressure. *Chest*, 117, 801-808

110. **Wehrlin, J.P., Zuest, P., Hallen, J., Marti, B. (2006).** Live high-train low for 24 days increases hemoglobin mass and red cell volume in elite endurance athletes. *Journal of Applied Physiology*, 100 (6), 1938-1945

111. **Wickramatillake, H.D., Gun, R.T, Ryan, P. (1998).** Carbon monoxide exposures in Australian workplaces could precipitate myocardial ischemia in smoking workers with coronary artery disease. *Australian and New Zealand Journal of public health*, 22, 389-393

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

7.2 Abbildungsverzeichnis

7.3 Versicherung

7.4 Thesen

7.5 Tabellen mit Rohdaten

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Inhalt ..... Seite	
Tab. 1:	Basisdaten des Untersuchungskollektivs Studie I – IV	25
Tab. 2:	Kriterien zum Ein- und Ausschluss an der Studie	26
Tab. 3:	Untersuchungsparameter	35
Tab. 4:	Veränderung des ∆COHb über die Zeit von 15 min bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlossen System	40
Tab. 5:	∆COHb, CO-Bolus, CO an Hb, Systemvolumen und im System verbliebenes CO-Volumen in den Wiederholungs-messungen	41
Tab. 6:	tHb und Hkt bei wiederholter Messung	42
Tab. 7:	tHb-Masse bei wiederholter Messung	43
Tab. 8:	Erythrozytenvolumen bei wiederholter Messung.....	44
Tab. 9:	Blutvolumen bei wiederholter Messung	46
Tab. 10:	∆COHb, CO-Bolus, CO an Hb, Systemvolumen und im System verbliebenes CO-Volumen in Test 1 und 2 vor und nach Blutspende	48
Tab. 11:	tHb und Hkt vor und nach Blutspende	48
Tab. 12:	tHb-Masse vor und nach Blutspende.....	49
Tab. 13:	gemessener und kalkulierter Verlust der tHb-Masse nach Blutspende	50
Tab. 14:	Erythrozytenvolumen vor und nach Blutspende.....	50
Tab. 15:	gemessener und kalkulierter Verlust von RCV nach Blutspende ..	51
Tab. 16:	Blutvolumen vor und nach Blutspende.....	52
Tab. 17:	gemessener und kalkulierter Verlust von BV nach Blutspende	53
Tab. 18:	Abfallkinetik COHb absolut und modifiziert (∆COHb) Vgl. Hennig 2010	54
Tab. 19:	Kenngrößen der Abfallkinetik im Studienkollektiv (Vgl. Hennig 2010).....	54
Tab. 20:	Kenngrößen der bestimmten Abfallkinetik im Studienkollektiv	55
Tab. 21:	CO-Aufnahme beim Konsum von 3 Zigaretten	56
Tab. 22:	Korrelation zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung im Studienkollektiv Studie I (n=104)	57

Tab. 23: hämatologische und anthropometrische Messwerte der Studienteilnehmer getrennt nach Geschlecht 58
Tab. 24: Korrelation zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht 59
Tab. 25: Regressionsgleichung zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung männlicher Probanden..... 60
Tab. 26: Regressionsgleichung zwischen hämatologischen Parametern und Parametern der Körperzusammensetzung weiblicher Probanden..... 60
Tab. 27: Mittelwerte der tHb-Masse normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht..... 61
Tab. 28: Mittelwerte des RCV normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht..... 61
Tab. 29: Mittelwerte des PV normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht..... 61
Tab. 30: Mittelwerte des BV normiert nach Parametern der Körperzusammensetzung getrennt nach Geschlecht..... 62

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. Inhalt ..... Seite

Abb. 1: COHb-Kinetik im kapillaren Blut nach einer CO-Bolusgabe im offenem System (dargestellt nach Angaben von Schmidt et al. 2005) 16
Abb. 2: COHb-Kinetik im kapillaren Blut nach Einatmung eines CO-Bolus im geschlossenen Atmungssystem 17
Abb. 3: COHb-Kinetik im kapillaren Blut bei Inhalation eines O_2-CO Gasgemisches im geschlossenen Atmungssystem als Bolus-gabe (dargestellt nach Angaben von Christensen et al.1993) 17
Abb. 4: COHb-Kinetik im kapillaren Blut bei kontinuierlicher Inhalation von CO angereicherter Luft (Selbstversuch in Anlehnung an Hauk et al. 1984, Tikuisis et al 1987, Coburn et al. 1965) 18
Abb. 5: COHb-Kinetik im kapillaren und venösen Blut nach Einatmung eines CO-Bolus im geschlossenen Atmungssystem (Hütler et al. 1999) 21
Abb. 6: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll Messwieder holungen 28
Abb. 7: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll Messwiederholungen nach Blutspende 28
Abb. 8: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll Bestimmung der Halbwertszeit 29
Abb. 9: Übersicht zum Ablaufplan im Studienprotokoll CO-Belastung von Zigaretten 29
Abb. 10: Messsystem zur Bestimmung der CO-Konzentration in Zigarettenrauch 30
Abb. 11: Aufbau Atmungssystem Bolusmethodik. A Mundstück & Bakterien-filter, B Dreiwegehahn zum Anschluss des CO-Bolus und des CO-O_2-Sensors, C Flowmesser, D Wenoll-Kreislaufsystem, E CO_2 Absorber, F Rückatmungsbeutel, G Sauerstoffflasche mit Druck-minderer und Durchflussmesser H Glasspritze mit CO-Bolus, I Computer für Flussmessung 32
Abb. 12: COHb-Verlauf bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlos-senen System mit zeitlicher Abfolge der Blutproben-entnahme (kapillär 55 µl) 34

Abb. 13: Veränderung der ∆COHb-Konzentration über die Zeit von 15 min bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlossen System (MW ± SD) 41
Abb. 14: Bland-Altman-Plot der tHb-Masse für Test I und II mit d = MW der tHb-mass-Differenzen und Übereinstimmungsgrenzen d ± 1,96 x SD (95% Konfidenzintervall) 43
Abb. 15: Korrelation und Regressionsgerade der tHb-Masse (test-retest-correlation) zwischen Test I und Test II 43
Abb. 16: Bland-Altman-Plot des RCV für Test I und II mit d = MW der RCV-Differenzen und Übereinstimmungsgrenzen d ± 1,96 x SD (95% Konfidenzintervall) 45
Abb. 17: Korrelation und Regressionsgerade des RCV (test-retest-correlation) zwischen Test I und Test II 45
Abb. 18: Bland-Altman-Plot des BV für Test I und II mit d = MW der BV-Differenzen und Übereinstimmungsgrenzen d ± 1,96 x SD (95% Konfidenzintervall) 46
Abb.19: Korrelation und Regressionsgerade des BV (test-retest-correlation) zwischen Test I und Test II 46
Abb. 20: tHb-Masse vor und nach Blutspende (MW±SD) 49
Abb. 21: gemessene und kalkulierte Differenz der tHb-Masse vor und nach Blutspende (MW±SD) 49
Abb. 22: RCV vor und nach Blutspende (MW±SD) 51
Abb. 23: gemessene und kalkulierte Differenz des RCV vor und nach Blutspende (MW±SD) 51
Abb. 24: BV vor und nach Blutspende (MW±SD) 52
Abb. 25: gemessene und kalkulierte Differenz des BV vor und nach Blutspende (MW±SD) 52
Abb. 26: Abfallkinetik der COHb-Konzentration absolut (MW & SD) 53
Abb. 27: Abfallkinetik modifiziert ∆COHb-Konzentration (MW & SD 53
Abb. 28: Veränderung der COHb-Konzentration beim Konsum von 3 Zigaretten (MW±SD) 55
Abb. 29: Korrelation und Regression des BV mit der FFM im Studien-kollektiv 57
Abb. 30: Korrelation und Regression des BV mit der FFM männlicher Probanden 59
Abb. 31: Korrelation und Regression des BV mit der FFM weiblicher Probanden 59

Abb. 32: Veränderung der ΔCOHb-Konzentration von Minute 9-15 bei CO-Bolusgabe und Atmung im geschlossen System (MW & SD)..... 68
Abb. 33: Veränderung der O_2Hb-Konzentation beim Konsum von 3 Zigaretten (MW & SD) 77
Abb. 34: Veränderung der RHb-Konzentration beim Konsum von 3 Zigaretten (MW & SD) 77

7.3 Versicherung

Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht worden.

Die Ergebnisse der Pilotstudie sind in der Zeitschrift „Klinische Sportmedizin“ 2009 und 2011 veröffentlicht worden (jeweils Falz et al. 2009 & 2011). Bei der Datenaufnahme und Auswertung von Teilergebnissen (Abfallkinetik und Wiederholungsmessungen nach Blutspende) waren Frau Stefanie Hennig und Frau Carolin Kulessa im Rahmen Ihrer Masterarbeit unter meiner Anleitung beteiligt.

Ort, Datum: Leipzig, 28.08.2012

Unterschrift

Name: Roberto Falz

7.4 Thesen

Universität Leipzig

Sportwissenschaftlichen Fakultät

Institut für Sportmedizin

(Direktor: Prof. Dr. med. habil. M. Busse)

Thesen zur

D I S S E R T A T I O N

Bestimmung der Gesamt-Hämoglobinmenge und des Blutvolumens mit einer direkten Kohlenstoffmonoxid-Bolus-Methode - Methodische Umsetzung und Evaluierung -

vorgelegt von

Dipl. Sportlehrer Roberto Falz

geb. am 12.06.1981 in Zittau

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. M. Busse

Tag der Verteidigung: 10.07.2013

Grundsätzlich ist das Verfahren der Blutvolumenbestimmung mit Kohlenstoffmonoxid (CO) seit über 100 Jahren bekannt und wird seit ca. 1995 als Routinemethode zur Blutvolumenbestimmung in der Sportmedizin verwendet. Prinzip der Methode ist das Einbringen von CO in die Blutbahn, wodurch sich die Kohlenmonoxid-Hämoglobin-konzentration (COHb) durch Verteilung von CO erhöht. Im gleichen Maß „verdünnt“ sich die applizierte CO-Menge. Laut der Hüfnerschen Zahl vermag 1 Gramm Hämoglobin 1,39 ml Sauerstoff bzw. auch Kohlen-monoxid binden. Die Teilvolumina des Blutes (Erythrozytenvolumen, Plasmavolumen) und das totale Blutvolumen können anschließend über den Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration berechnet werden.
Die hier vorgestellte Methodik beinhaltet die Weiterentwicklung der Kohlenmonoxidmethode zur Direktmessung im geschlossenen System. Die Probanden atmen dabei ein exakt definiertes CO-Bolusvolumen in einem geschlossenen Atmungssystem über 15 Minuten ein, die maximale Arbeitsplatzkonzentration (COHb 5%), also die resultierende COHb Konzentration im Blut bei einer CO-Langzeitexposition von 35 ppm wird nur minimal überschritten.
Dazu wurden an 104 Probanden je zwei Vergleichsmessungen in definiertem Abstand und an 20 Probanden Wiederholungsmessungen nach Blutspende zum Nachweis der Reliabilität und Validität durchgeführt. Zusätzlich ist die Eliminationskinetik von COHb an 20 Probanden bestimmt worden.

1. <u>Methodikbedingte Ergebnisse</u>
    a. Die Atmung im geschlossenen Atemsystem indiziert ein COHb-Steady-State nach ca. 9 Minuten.
    b. Die CO-Abatmung wird durch das geschlossene Atemsystem verhindert. Es wird kein Korrekturfaktor für einen CO-Verlust über die Lunge benötigt.
    c. Die Bestimmung der nicht an Hämoglobin gebundenen CO-Menge ist im geschlossenen System leicht zu ermitteln.
    d. Durch die Verwendung von 4 Blutproben im COHb-Steady-State-Bereich wird der apparativ bedingte Messfehler bei der COHb-Bestimmung gesenkt.

e. Über den minimalen Abfall des CO-Steady-State kann ein Korrekturfaktor für den CO-Verlust zu extravaskulären Kompartimenten ermittelt werden.
f. Die minimal-invasive kapillare Blutentnahme kann für die Bestimmung der Gesamthämoglobinmasse mit der CO-Methode ohne Verlust an Genauigkeit eingesetzt werden.
g. Mit der Verabreichung eines definierten CO-Bolus (1 ml CO pro kg fettfreier Masse bei weiblichen Probanden und 1 ml pro kg Körpergewicht bei männlichen Probanden) kann eine ausreichende Präzision erreicht werden.

2. Reliabilität & Validität
   a. Der Typical-Error von 1,9% bei über 100 Wiederholungsmessungen spricht für eine hohe Reproduzierbarkeit der Methodik.
   b. Durch die methodische Modifizierung (Bolusabfüllung und Applikationsort) konnte eine weitere Verbesserung der Reproduzierbarkeit (TE = 1,3% bei 40 Probanden) erreicht werden.
   c. Der Verlust von ca. 490 ml Blut (Blutspende) kann mit hoher Genauigkeit (Messfehler Hämoglobinmasse: 10,1 g; Messfehler Erythrozytenvolumen: 26,5 ml; Messfehler Blutvolumen: 111 ml) nachgewiesen werden.
   d. Blutverluste in der Klinik sowie Manipulationen des Blutvolumens im Sport sind über die Methodik nachweisbar.

3. Halbwertszeit
   a. Die Halbwertszeit von COHb lag im Untersuchungskollektiv bei 135 Minuten und liegt damit im Bereich der Literaturangaben.
   b. Männer haben eine längere Halbwertszeit von COHb als Frauen.
   c. Erhöhte Ventilation durch körperliche Arbeit verringert die Halbwertszeit von COHb.

d. Nach 15 Stunden sind 99% des an Hämoglobin gebundenen CO wieder abgeatmet.
e. Eine zeitnahe Anwendung der Methodik zu Sportveranstaltungen ist dadurch gegeben.

4. Zigarettenkonsum
    a. Der Konsum von 1er Zigarette erhöht die COHb-Konzentration im Mittel um 0,7%.
    b. Die in der Methodik eingesetzte Menge an CO entspricht dem CO-Volumen, welches sich beim Rauchen von 7 Zigaretten an Hämoglobin bindet.
    c. Die inhalierte CO-Konzentration von Zigarettenrauch beträgt ca. 12 000 ppm (entspricht 1,2%).

5. Hämatologische Messwerte
    a. Die höchste Korrelation zwischen hämatologischen Parametern und der Körperzusammensetzung zeigte sich zwischen Blutvolumen und der fettfreien Masse. Die fettfreie Masse ist damit die bestgeeignete anthropometrische Referenz für Blutvolumenparameter.
    b. Die geringere Ausdauerleistungsfähigkeit von Frauen erklärt sich unter anderem aus der höheren Fettmasse und einer geringeren Hämoglobinverfügbarkeit bei Frauen.

7.5 Tabellen mit Rohdaten

Wiederholungsmessungen - Reliabilität - Seite 1/3

Proband	Absolutwerte						Differenz t1-t0			Mittelwert t0/t1		
	tHb-mass (g) t0	RCV (ml) t0	BV (ml) t0	tHb-mass (g) t1	RCV (ml) t1	BV (ml) t1	tHb-mass (g) t0-t1	RCV (ml) t0-t1	BV (ml) t0-t1	tHb-mass (g) mt0/t1	RCV (ml) mt0/t1	BV (ml) mt0/t1
MW	837,1	2390,7	5901,9	836,8	2402,4	6019,1	0,3	-11,8	-117,2	836,9	2396,6	5960,5
SD	224,3	602,4	1221,9	226,7	614,0	1236,6	23,0	91,4	315,8	225,2	606,5	1219,1
RTSA31	620,6	1805,1	4959,2	568,4	1652,2	4655,3	52,2	153,0	303,8	594,5	1728,7	4807,3
JZML20	814,8	2165,3	5803,4	772,8	2278,8	5564,9	42,0	-113,6	238,6	793,8	2222,0	5684,1
LAJA05	474,8	1415,6	3889,1	474,0	1376,8	3981,5	0,9	38,8	-92,4	474,4	1396,2	3935,3
SZKA12	532,4	1493,9	4104,0	543,1	1511,3	3954,3	-10,7	-17,5	149,7	537,8	1502,6	4029,1
ETPR25	1001,9	2788,0	7294,5	1046,6	2981,7	7620,0	-44,7	-193,8	-325,5	1024,3	2884,8	7457,2
HNML30	1067,0	3080,6	7359,3	1070,0	3190,2	7458,9	-3,0	-109,5	-99,5	1068,5	3135,4	7409,1
SNJT14	736,6	2196,0	5362,7	738,5	2248,7	5148,0	-1,9	-52,6	214,7	737,6	2222,3	5255,3
SMMN28	1060,3	2879,4	6878,7	1112,1	3014,2	7360,6	-51,8	-134,7	-481,8	1086,2	2946,8	7119,7
LEMN24	1094,1	3123,1	7626,6	1066,4	3047,0	7279,0	27,7	76,1	347,6	1080,3	3085,0	7452,8
KRSI14	618,5	1794,1	5476,4	627,9	1770,9	5560,0	-9,4	23,2	-83,6	623,2	1782,5	5518,2
LRUE12	946,0	2788,0	7125,0	948,2	2729,5	7141,5	-2,2	58,5	-16,5	947,1	2758,7	7133,2
KNCN18	620,3	1849,2	5210,5	631,6	1977,2	5173,3	-11,4	-128,0	37,2	625,9	1913,2	5191,9
THNN20	1048,9	3266,2	7636,6	1042,6	3108,3	7590,5	6,3	157,9	46,1	1045,7	3187,3	7613,6
HESN19	736,5	2143,4	5744,9	706,6	2081,3	5578,4	29,9	62,1	166,5	721,5	2112,3	5661,6
FZRO12	573,9	1669,3	4586,0	603,2	1754,5	4820,0	-29,3	-85,2	-234,0	588,5	1711,9	4703,0
VNGL15	1048,4	3125,8	7633,2	1004,5	2994,8	7313,3	43,9	131,0	319,9	1026,5	3060,3	7473,3
EGNO25	1032,7	2944,9	7355,0	1050,2	2992,0	7646,3	-17,6	-47,1	-291,3	1041,5	2968,5	7500,7
NßNE20	586,3	1726,3	4742,6	597,4	1716,7	4716,1	-11,1	9,7	26,5	591,8	1721,5	4729,4
WHMK23	1050,4	3068,9	6882,5	1013,4	2957,2	7064,4	36,9	111,7	-182,0	1031,9	3013,0	6973,4
ASDL09	939,2	2862,2	6837,6	935,0	2940,7	6732,4	4,2	-78,5	105,2	937,1	2901,4	6785,0
BTSN21	884,5	2579,7	6299,5	896,6	2613,7	6527,8	-12,1	-34,1	-228,3	890,6	2596,7	6413,7
BZIA24	801,9	2282,0	5970,6	794,3	2255,3	6195,9	7,6	26,7	-225,3	798,1	2268,6	6083,3
SKML14	1153,3	3261,3	7790,9	1194,8	3166,4	7908,1	-41,5	94,9	-117,2	1174,1	3213,8	7849,5
RTAS29	1028,1	2891,8	6355,5	1003,8	2876,4	6385,5	24,4	15,4	-30,0	1016,0	2884,1	6370,5
AMBN01	1037,0	3021,4	7721,5	1083,9	3161,2	7719,7	-46,9	-139,8	1,8	1060,4	3091,3	7720,6
HMYE12	581,4	1673,7	4379,0	591,1	1656,0	4666,2	-9,6	17,6	-287,2	586,2	1664,8	4522,6
RHLA19	602,0	1728,2	4869,5	630,3	1768,6	4858,8	-28,3	-40,4	10,7	616,1	1748,4	4864,1
PHSN30	1114,3	3104,8	6823,7	1092,9	3045,2	6692,6	21,4	59,6	131,0	1103,6	3075,0	6758,2
STTI10	856,9	2526,7	6170,1	879,2	2557,1	7025,1	-22,2	-30,5	-855,0	868,0	2541,9	6597,6
HGFA17	604,9	1872,0	5017,3	601,4	1827,2	5019,9	3,5	44,7	-2,6	603,2	1849,6	5018,6
FLCN01	687,7	1929,7	4819,5	697,8	1960,9	5255,6	-10,1	-31,2	-436,1	692,8	1945,3	5037,5
LTMA25	668,0	1917,9	5404,0	648,6	1860,3	5379,6	19,4	57,6	24,4	658,3	1889,1	5391,8
ANKN21	732,8	2135,1	5456,5	721,0	2123,1	5832,8	11,8	12,0	-376,4	726,9	2129,1	5644,6
KEJN09	1123,6	3177,1	7589,8	1156,4	3378,6	7577,1	-32,8	-201,5	12,7	1140,0	3277,8	7583,4
STTA20	651,0	1872,5	5018,7	637,3	1853,6	5092,2	13,8	18,9	-73,5	644,1	1863,0	5055,4
RTCN24	737,8	2225,6	5687,6	761,0	2242,2	5866,6	-23,2	-16,7	-179,0	749,4	2233,9	5777,1
GRMS24	1000,7	2952,7	6759,9	976,1	2910,0	6803,8	24,6	42,7	-43,9	988,4	2931,4	6781,9
GFJN01	1070,6	3191,8	7158,0	1118,6	3371,2	7966,9	-48,0	-179,4	-808,8	1094,6	3281,5	7562,4
ORKN18	691,5	2061,5	5148,7	722,7	2129,4	5571,4	-31,3	-67,9	-422,7	707,1	2095,5	5360,0

Wiederholungsmessungen - Reliabilität - Seite 2/3

Proband	Absolutwerte						Differenz t1-t0			Mittelwert t0/t1		
	tHb-mass (g) t0	RCV (ml) t0	BV (ml) t0	tHb-mass (g) t1	RCV (ml) t1	BV (ml) t1	tHb-mass (g) t0-t1	RCV (ml) t0-t1	BV (ml) t0-t1	tHb-mass (g) mt0/t1	RCV (ml) mt0/t1	BV (ml) mt0/t1
BRTS19	1058,8	3032,8	6801,6	1025,1	2991,2	7145,7	33,7	41,7	-344,1	1041,9	3012,0	6973,6
SEPR15	1130,3	2956,0	6496,7	1155,5	3137,5	6760,3	-25,2	-181,5	-263,6	1142,9	3046,7	6628,5
SRAA29	749,5	2260,2	5644,8	757,8	2220,5	5674,6	-8,3	39,7	-29,8	753,6	2240,3	5659,7
HRAE03	711,5	2020,3	5550,2	723,4	2131,4	5576,6	-11,9	-111,1	-26,5	717,5	2075,8	5563,4
KRKA27	700,5	1906,7	4988,9	649,6	1810,4	4626,7	50,8	96,3	362,1	675,0	1858,6	4807,8
LSCN17	849,3	2380,2	5565,0	836,7	2310,8	5771,3	12,6	69,3	-206,3	843,0	2345,5	5668,2
HGCN07	549,2	1580,8	4136,0	555,6	1614,9	4550,4	-6,4	-34,1	-414,4	552,4	1597,9	4343,2
SETA04	708,0	1809,1	4733,5	727,2	1932,4	5179,3	-19,3	-123,3	-445,8	717,6	1870,8	4956,4
DßDE16	678,4	2022,4	5109,1	656,7	1934,1	5184,0	21,7	88,3	-74,9	667,5	1978,3	5146,5
TSCN21	928,4	2605,1	5964,0	928,7	2538,1	6338,8	-0,3	67,0	-374,8	928,6	2571,6	6151,4
BSKT16	1017,0	2751,2	6170,0	1039,6	2951,8	6487,5	-22,6	-200,6	-317,5	1028,3	2851,5	6328,8
BMSE17	592,8	1746,6	4569,8	597,2	1780,5	5017,0	-4,4	-34,0	-447,2	595,0	1763,5	4793,4
FECN06	515,8	1429,4	3976,5	528,3	1516,0	4327,1	-12,5	-86,6	-350,6	522,1	1472,7	4151,8
SEJA02	547,4	1766,4	4219,8	531,5	1663,9	4353,4	15,9	102,5	-133,6	539,5	1715,1	4286,6
PKCA31	641,4	1887,2	5530,2	609,8	1770,1	5257,2	31,7	117,1	273,0	625,6	1828,6	5393,7
WRAN13	588,1	1794,1	4480,8	559,0	1707,4	4467,3	29,1	86,7	13,6	573,6	1750,8	4474,0
WEMS19	1035,5	2806,5	6168,1	1054,9	2935,3	6582,8	-19,4	-128,8	-414,8	1045,2	2870,9	6375,5
KBAN18	940,5	2588,2	6771,9	895,7	2517,1	6746,4	44,7	71,2	25,5	918,1	2552,6	6759,1
MRML22	1103,0	3091,2	7227,5	1093,9	3128,1	7313,7	9,2	-36,9	-86,2	1098,4	3109,6	7270,6
KRJA09	719,5	2119,2	5679,9	707,8	2110,1	6102,0	11,7	9,1	-422,1	713,6	2114,6	5891,0
SNDE07	633,7	1844,4	4943,5	632,6	1838,2	5246,9	1,1	6,2	-303,4	633,2	1841,3	5095,2
RRSN02	726,1	2100,6	4710,9	767,3	2260,6	5914,8	-41,1	-160,0	-1203,9	746,7	2180,6	5312,8
BEMN10	1086,3	3058,7	6590,5	1122,7	3128,3	6875,3	-36,5	-69,6	-284,8	1104,5	3093,5	6732,9
ATSA22	627,5	1718,1	4195,5	644,0	1919,9	4488,8	-16,5	-201,8	-293,3	635,7	1819,0	4342,1
PTMN17	901,6	2634,3	5907,9	860,8	2594,6	6198,2	40,8	39,8	-290,3	881,2	2614,5	6053,1
SFMY21	581,4	1788,0	4009,8	573,2	1750,5	4580,1	8,2	37,4	-570,3	577,3	1769,2	4294,9
PSRE15	1199,2	3236,5	8271,0	1207,9	3267,0	8159,4	-8,7	-30,6	111,6	1203,5	3251,7	8215,2
NSAE27	1417,2	3631,1	7254,9	1421,2	3730,1	7959,2	-4,0	-99,0	-704,3	1419,2	3680,6	7607,0
GMFA20	596,6	1818,3	4343,8	585,7	1709,9	3998,0	10,9	108,4	345,8	591,2	1764,1	4170,9
FESN16	1113,2	3017,1	7367,7	1077,7	2994,7	6856,1	35,4	22,3	511,6	1095,5	3005,9	7111,9
BZTI13	1042,0	2882,4	7038,9	1068,5	3047,1	7610,2	-26,5	-164,7	-571,3	1055,3	2964,8	7324,6
WRRO15	1160,8	3244,5	7923,0	1149,3	3207,8	8011,5	11,5	36,7	-88,5	1155,1	3226,1	7967,3
BRNA15	671,1	2063,8	4628,5	681,1	1986,5	4851,1	-10,1	77,3	-222,7	676,1	2025,2	4739,8
HKCA16	586,2	1582,2	4043,5	571,5	1608,2	4207,6	14,7	-25,9	-164,2	578,9	1595,2	4125,6
ASRY20	1094,5	3017,5	7711,4	1076,8	3021,5	8300,7	17,7	-4,0	-589,3	1085,6	3019,5	8006,1
WTML23	1130,2	3082,9	7878,6	1124,0	3178,5	7593,1	6,2	-95,5	285,6	1127,1	3130,7	7735,8
FEAA26	635,5	1797,1	4293,1	629,5	1809,1	4970,0	6,0	-12,0	-676,9	632,5	1803,1	4631,5
WGGO17	1000,7	2793,0	6975,4	995,6	2815,4	6725,7	5,0	-22,4	249,7	998,2	2804,2	6850,5
SEME18	647,8	1755,8	4823,6	661,4	1834,2	5039,1	-13,6	-78,5	-215,6	654,6	1795,0	4931,3
VTMN10	1158,7	3183,6	7443,6	1193,1	3343,6	7817,7	-34,4	-160,0	-374,1	1175,9	3263,6	7630,6
HHHD13	1339,6	3910,8	9143,7	1318,5	3849,0	8999,2	21,2	61,8	144,5	1329,1	3879,9	9071,5
FERY26	663,7	1954,3	5369,0	658,2	1846,9	5073,8	5,5	107,5	295,3	660,9	1900,6	5221,4

Wiederholungsmessungen - Reliabilität - Seite 3/3

Proband	Absolutwerte						Differenz t1-t0			Mittelwert t0/t1		
	tHb-mass (g) t0	RCV (ml) t0	BV (ml) t0	tHb-mass (g) t1	RCV (ml) t1	BV (ml) t1	tHb-mass (g) t0-t1	RCV (ml) t0-t1	BV (ml) t0-t1	tHb-mass (g) mt0/t1	RCV (ml) mt0/t1	BV (ml) mt0/t1
WRMO05	869,1	2449,7	5176,9	851,1	2378,9	5809,3	18,0	70,8	-632,4	860,1	2414,3	5493,1
LNEA09	685,5	1968,0	5545,1	703,6	2173,4	5554,4	-18,1	-205,5	-9,2	694,5	2070,7	5549,7
FLRY09	1000,2	2793,8	5904,1	966,0	2674,4	5651,8	34,1	119,4	252,4	983,1	2734,1	5778,0
WRRT16	840,3	2331,5	5451,3	830,3	2345,3	5727,1	9,9	-13,7	-275,9	835,3	2338,4	5589,2
KRDS27	966,7	2682,2	6271,2	954,4	2558,3	5737,4	12,2	123,9	533,9	960,5	2620,3	6004,3
TEMA04	728,4	2171,6	5681,8	727,4	2093,8	5478,3	1,0	77,8	203,5	727,9	2132,7	5580,1
MKCE07	562,7	1601,3	4189,8	555,1	1619,8	3869,5	7,6	-18,4	320,3	558,9	1610,5	4029,6
CßCE16	838,4	2445,2	5971,1	818,2	2492,3	5827,3	20,2	-47,2	143,8	828,3	2468,8	5899,2
SRTM16	961,5	2663,9	6363,8	979,1	2762,1	6898,3	-17,6	-98,2	-534,4	970,3	2713,0	6631,0
KEBN10	964,0	2432,0	6073,9	984,9	2558,5	6389,9	-20,9	-126,5	-316,0	974,5	2495,3	6231,9
BDMX16	1239,1	3621,8	7959,9	1222,8	3496,7	8175,5	16,3	125,1	-215,6	1230,9	3559,2	8067,7
RFML04	1179,5	3209,2	7503,5	1192,7	3213,9	7514,3	-13,2	-4,7	-10,9	1186,1	3211,6	7508,9
LNTS22	693,8	2068,4	5051,0	674,4	1947,8	4603,2	19,4	120,5	447,8	684,1	2008,1	4827,1
PPDL06	1012,2	2804,3	6699,2	1027,4	2742,1	6411,3	-15,2	62,2	287,9	1019,8	2773,2	6555,2
RIYA09	1068,4	3119,0	7292,5	1073,0	3166,2	7248,5	-4,6	-47,2	43,9	1070,7	3142,6	7270,5
STLA11	674,5	2010,8	5524,2	671,0	2000,4	5636,5	3,5	10,4	-112,3	672,7	2005,6	5580,4
MRKN09	523,3	1693,9	4898,6	532,7	1720,6	4848,1	-9,4	-26,7	50,5	528,0	1707,3	4873,3
SEAA11	548,8	1680,4	4859,4	544,4	1665,9	4693,9	4,4	14,5	165,4	546,6	1673,1	4776,6
RENY30	561,7	1588,7	4718,6	572,7	1664,6	4690,5	-11,0	-75,9	28,1	567,2	1626,7	4704,5
BLJH08	618,8	1800,5	4885,3	614,3	1819,3	5331,4	4,5	-18,9	-446,1	616,6	1809,9	5108,4
DTAA12	523,7	1543,9	3855,9	512,5	1511,1	3690,1	11,3	32,8	165,8	518,1	1527,5	3773,0
VLSE15	863,5	2543,9	6736,0	876,2	2586,4	7087,9	-12,7	-42,6	-351,9	869,9	2565,1	6911,9
BRME16	724,0	2148,2	5580,8	725,9	2139,2	5466,9	-1,9	9,0	113,9	724,9	2143,7	5523,9

Wiederholungsmessung nach Blutspende - Validität - Seite 1/1

Proband	tHb-mass (g) t0	RCV (ml) t0	BV (ml) t0	tHb-mass (g) t1	RCV (ml) t1	BV (ml) t1	tHbmas t1-t0	kalkuliert	Differenz	RCV t1-t0	kalkuliert	Differenz	BV t1-t0	kalkuliert	Differenz
MW	900,9	2659,8	6605,6	821,4	2417,9	6227,4	-79,5	-69,4	-10,1	-241,9	-215,4	-26,6	-378,2	-490,0	111,8
SD	187,9	574,8	1171,7	183,9	552,7	1265,5	28,7	5,0	28,5	102,9	15,4	101,5	354,0	0,0	354,0
KFTS05	975,0	2877,8	7059,0	919,0	2618,0	6690,6	-56,0	-72,5	16,5	-259,8	-219,5	-40,3	-368,4	-490,0	121,6
ETJS05	1088,3	3211,1	7351,3	1090,9	3216,2	7942,3	2,6	-72,5	75,1	5,2	-235,2	240,4	591,0	-490,0	1081,0
TFJA21	859,2	2531,8	5957,7	801,5	2361,7	6106,6	-57,7	-69,2	11,5	-170,1	-228,8	58,7	148,9	-490,0	638,9
NZTA28	994,0	2936,6	7401,5	886,3	2605,4	6752,6	-107,8	-69,2	-38,5	-331,2	-213,6	-117,6	-648,9	-490,0	-158,9
WGSE06	775,8	2241,7	6008,4	709,1	2088,6	5598,0	-66,7	-66,8	0,2	-153,1	-200,9	47,8	-410,4	-490,0	79,6
GLMO14	958,6	3087,8	7219,6	903,5	2815,2	7365,7	-55,1	-64,7	9,6	-272,6	-230,3	-42,3	146,2	-490,0	636,2
FZRO12	584,0	1678,3	4610,8	511,6	1544,0	4138,4	-72,5	-65,2	-7,3	-134,3	-196,0	61,7	-472,4	-490,0	17,6
FSML09	1117,6	3411,3	8717,9	1003,6	3028,9	8118,2	-114,0	-65,2	-48,8	-382,4	-210,7	-171,7	-599,6	-490,0	-109,6
FHGA03	773,9	2392,9	6260,8	683,4	2139,3	5597,4	-90,6	-64,4	-26,2	-253,6	-205,8	-47,8	-663,4	-490,0	-173,4
GNRF16	964,3	3202,4	7998,0	887,9	3025,2	7555,4	-76,4	-62,0	-14,4	-177,2	-215,6	38,4	-442,6	-490,0	47,4
HMMS19	1123,0	3384,8	8086,1	1047,2	3157,1	7709,7	-75,8	-71,6	-4,2	-227,7	-225,4	-2,3	-376,4	-490,0	113,6
GRMA04	556,6	1557,0	4502,5	503,2	1407,7	4070,8	-53,4	-65,2	11,8	-149,3	-186,2	36,9	-431,7	-490,0	58,3
RFCA08	689,4	2081,3	5717,9	597,6	1804,1	4956,4	-91,8	-63,6	-28,2	-277,2	-196,0	-81,2	-761,6	-490,0	-271,6
WRFA18	750,2	2134,9	5585,8	654,4	1814,8	4985,8	-95,8	-69,2	-26,6	-320,1	-205,8	-114,3	-600,0	-490,0	-110,0
STTA26	632,3	1885,2	5179,1	564,2	1682,0	4400,9	-68,1	-67,6	-0,5	-203,2	-196,0	-7,2	-778,2	-490,0	-288,2
KFTS05	1054,0	2980,4	7120,0	940,6	2676,7	7003,5	-113,4	-70,8	-42,6	-303,7	-225,4	-78,3	-116,5	-490,0	373,5
TKLS08	1084,3	2844,8	7104,8	981,1	2691,0	6428,6	-103,2	-80,5	-22,7	-153,8	-215,6	61,8	-676,2	-490,0	-186,2
FESA29	871,4	2496,2	5598,1	798,3	2229,7	5506,2	-73,1	-76,5	3,3	-266,5	-240,1	-26,4	-91,9	-490,0	398,1
FHRT02	1113,1	3022,8	7221,2	1004,6	2620,6	6856,7	-108,5	-77,3	-31,2	-402,2	-225,4	-176,8	-364,5	-490,0	125,5
HRMZ09	1052,0	3237,6	7412,2	939,5	2831,7	6764,8	-112,5	-73,3	-39,3	-405,9	-235,2	-170,7	-647,4	-490,0	-157,4

Abfallkinetik Seite 1/1

	absolut								relativ							
Proband	HbCO basis	HbCO start	HbCO 1h	HbCO 2h	HbCO 3h	HbCO 4h	HbCO 5h	HbCO 6h	HbCO basis	HbCO start	HbCO 1h	HbCO 2h	HbCO 3h	HbCO 4h	HbCO 5h	HbCO 6h
MW	1,73	6,79	5,24	4,48	3,91	3,43	3,14	2,89	0,00	5,06	3,51	2,75	2,18	1,70	1,41	1,16
SD	0,15	0,73	0,49	0,44	0,44	0,46	0,39	0,38	0,00	0,66	0,45	0,40	0,42	0,45	0,39	0,39
KEFA	1,9	7,3	5,5	4,8	4,0	3,8	3,3	3,1	0,0	5,5	3,7	3,0	2,2	2,0	1,5	1,3
JEMA	1,7	8,2	6,1	5,0	4,4	3,6	3,3	3,1	0,0	6,5	4,4	3,3	2,7	1,9	1,6	1,4
RZYI	1,8	6,7	4,8	4,2	3,5	2,9	2,8	2,6	0,0	4,9	3,0	2,4	1,7	1,1	1,0	0,8
HGSE	2,0	6,6	5,1	4,2	3,8	3,3	3,0	2,8	0,0	4,7	3,1	2,3	1,8	1,3	1,0	0,9
FZRO	1,6	6,4	5,5	4,6	4,0	3,7	3,2	3,0	0,0	4,8	3,9	3,0	2,4	2,1	1,6	1,4
MDKN	1,8	7,8	5,0	4,1	3,4	2,8	2,5	2,2	0,0	6,0	3,2	2,3	1,6	1,0	0,7	0,4
GEMM	1,7	7,5	5,9	4,7	4,0	3,6	3,1	2,7	0,0	5,8	4,2	3,0	2,3	1,9	1,4	1,0
SRJE	1,9	7,0	5,2	4,3	3,8	3,3	3,2	2,8	0,0	5,2	3,4	2,5	2,0	1,5	1,4	1,0
REBA	1,7	6,6	5,3	4,8	4,4	4,1	3,8	3,5	0,0	5,0	3,7	3,2	2,8	2,5	2,2	1,9
SRTM	1,9	7,1	5,6	5,1	4,7	4,3	4,0	3,7	0,0	5,2	3,7	3,2	2,8	2,4	2,1	1,8
RRMN	1,8	6,2	5,4	4,7	4,1	3,6	3,4	3,2	0,0	4,4	3,6	2,9	2,3	1,8	1,6	1,4
OKDL	1,8	6,3	5,1	4,3	3,8	3,2	3,0	2,6	0,0	4,5	3,3	2,5	2,0	1,4	1,2	0,8
BEJA	1,9	7,5	5,5	4,8	4,0	3,3	2,9	2,7	0,0	5,6	3,6	2,9	2,1	1,4	1,0	0,8
FNAT	1,5	6,8	5,4	4,8	4,3	3,6	3,2	3,0	0,0	5,3	3,9	3,3	2,8	2,1	1,7	1,5
WTMN	1,6	5,9	4,6	4,1	3,6	3,3	3,2	3,0	0,0	4,4	3,1	2,6	2,1	1,8	1,7	1,5
UDKA	1,4	5,2	4,0	3,3	2,8	2,4	2,4	2,2	0,0	3,8	2,6	1,9	1,4	1,0	1,0	0,8
VAET	1,6	6,2	4,9	4,2	3,7	3,3	3,0	2,9	0,0	4,6	3,3	2,6	2,1	1,7	1,4	1,3
RHPR	1,8	6,9	5,5	4,8	4,2	3,9	3,4	3,0	0,0	5,2	3,8	3,1	2,5	2,2	1,7	1,3

Zigarettenkonsum Seite 1/1

Proband	HbCO% t0	Sat% t0	RHb t0	HbO% t0	HbCO% t1	Sat% t1	RHb t1	HbO% t1	HbCO% t2	Sat% t2	RHb t2	HbO% t2	HbCO% t3	Sat% t3	RHb t3	HbO% t3
MW	2,1	96,5	3,4	92,6	2,9	96,3	3,6	92,7	3,6	97,0	2,9	92,3	4,2	97,2	2,7	92,2
SD	0,5	1,0	1,0	1,2	0,5	1,1	1,0	1,5	0,7	1,0	0,9	1,4	1,0	0,8	0,8	1,6
JEMA	1,7	95,3	4,6	92,0	2,9	95,6	4,2	91,7	3,8	96,2	3,6	91,3	4,8	96,8	3,0	91,6
LECA	1,7	95,8	4,1	92,9	2,2	95,8	4,1	93,8	2,8	97,3	2,6	93,1	3,2	97,0	2,9	91,4
RZYI	2,0	94,9	5,0	92,6	2,7	96,1	3,8	93,5	3,3	97,5	2,4	92,9	3,7	97,3	2,6	92,2
HGSE	2,3	96,9	3,0	90,0	3,6	94,2	5,5	90,2	4,7	95,6	4,2	89,3	5,3	95,3	4,4	90,5
FZRO	1,7	97,5	2,4	93,5	2,7	96,9	3,0	93,0	3,5	97,3	2,6	92,8	4,5	97,9	2,0	93,0
MDKN	1,9	95,8	4,1	92,0	2,7	95,4	4,4	91,7	3,5	95,8	4,0	.	.	.	.	90,1
BMPI	2,3	96,7	3,2	92,5	3,6	96,9	3,0	91,3	4,5	96,6	3,2	91,3	5,7	97,8	2,1	91,1
GEMM	1,7	97,2	2,7	94,7	2,1	97,4	2,5	95,4	2,5	98,5	1,5	94,0	2,7	97,4	2,9	95,5
SRJE	3,2	98,0	1,9	93,6	3,5	97,8	2,1	93,7	3,8	98,1	1,8	93,4	4,0	98,0	1,9	93,7
REBA	2,6	96,9	3,0	92,6	3,1	96,4	3,5	92,9	3,6	97,3	2,6	92,6	4,1	97,3	2,6	92,4

Hämatologische Messwerte und Körperzusammensetzung Seite 1/6

Proband	tHb-mass (g) t0	RCV (ml) t0	PV (ml)	BV (ml) t0	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m2)	BSA (m2)	BCM (kg)	FM (kg)	TBW (l)	ECW (l)	FFM (kg)
MW	839,4	2400,5	3562,0	5962,5	1,74	68	22,3	1,81	29,5	12,5	40,8	17,9	55,4
SD	225,9	607,0	653,6	1215,3	0,08	9	2,0	0,15	5,9	4,4	7,0	2,9	9,1
RTSA31	593,5	1725,8	3073,5	4799,2	1,64	58	21,6	1,63	22,4	14,6	31,5	14,2	43,4
LAJA05	473,4	1393,3	2533,7	3927,1	1,70	52	18,0	1,57	22,0	7,3	33,0	15,7	44,7
SZKA12	536,9	1500,2	2522,5	4022,6	1,62	57	21,7	1,60	23,5	13,6	31,1	13,2	43,4
KRSI14	622,3	1780,0	3730,5	5510,5	1,69	71	24,9	1,83	29,5	18,2	39,1	16,0	52,8
KNCN18	625,0	1910,2	3273,5	5183,8	1,60	63	24,6	1,67	23,8	16,0	35,4	16,3	47,0
NßNE20	590,9	1718,8	3003,2	4722,0	1,64	56	20,8	1,60	24,0	9,7	34,2	15,4	46,3
BZIA24	796,9	2265,3	3809,0	6074,2	1,68	72	25,5	1,83	25,3	21,1	39,0	18,3	50,9
HMYE12	584,8	1660,7	2850,5	4511,2	1,67	56	20,1	1,61	22,9	11,0	32,6	14,9	45,0
RHLA19	615,1	1745,5	3110,6	4856,1	1,68	57	20,2	1,63	20,7	13,0	32,6	16,2	44,0
HGFA17	601,7	1845,1	3161,2	5006,3	1,60	67	26,2	1,73	24,1	20,6	33,8	15,1	46,4
FLCN01	691,4	1941,4	3086,0	5027,5	1,67	72	25,8	1,83	25,1	22,8	36,7	16,8	49,2
LTMA25	656,9	1885,0	3495,0	5380,0	1,75	63	20,6	1,75	24,4	15,0	35,2	16,1	48,0
ANKN21	724,4	2121,6	3502,6	5624,2	1,78	65	20,5	1,79	27,4	14,2	37,1	15,9	50,8
STTA20	642,8	1859,1	3185,7	5044,9	1,64	71	26,4	1,80	20,3	23,5	37,5	20,2	47,5
RTCN24	748,3	2230,7	3538,1	5768,8	1,76	70	22,6	1,85	24,1	20,5	37,3	17,9	49,5
ORKN18	705,9	2091,9	3259,0	5350,9	1,79	61	19,0	1,74	23,0	13,7	34,9	16,8	47,3
SRAA29	749,7	2228,6	3401,3	5629,9	1,70	63	21,8	1,72	26,5	12,8	37,6	16,5	50,2
HRAE03	716,4	2072,7	3482,3	5555,0	1,71	66	22,6	1,77	25,3	15,9	38,0	17,6	50,1
KRKA27	673,9	1855,5	2944,2	4799,7	1,70	60	20,8	1,68	23,2	13,1	35,1	16,6	46,9
HGCN07	550,4	1592,2	2735,3	4327,4	1,67	66	23,7	1,75	21,0	20,9	33,7	16,9	45,1
SETA04	716,0	1866,5	3078,6	4945,1	1,76	64	20,7	1,77	23,6	16,5	34,9	16,4	47,5
DßDE16	665,3	1971,6	3157,3	5128,9	1,70	57	19,7	1,64	24,3	11,0	33,1	14,6	46,0
BMSE17	593,3	1758,4	3020,8	4779,3	1,69	63	22,1	1,72	23,1	15,6	35,8	17,1	47,4
FECN06	520,3	1467,6	2669,8	4137,4	1,72	50	16,9	1,55	18,4	10,7	27,9	13,9	39,3
SEJA02	538,6	1712,3	2567,2	4279,5	1,68	62	22,0	1,70	22,4	17,2	32,3	15,1	44,8
PKCA31	624,6	1825,7	3559,4	5385,1	1,69	64	22,4	1,73	22,9	17,4	34,6	16,5	46,6
WRAN13	571,6	1744,8	2713,8	4458,7	1,64	63	23,2	1,69	26,1	14,2	35,3	15,1	48,3
KRJA09	712,6	2111,6	3771,0	5882,7	1,78	70	22,1	1,86	28,9	18,1	37,6	15,5	51,9
SNDE07	631,5	1836,6	3245,2	5081,8	1,70	63	21,8	1,72	25,1	13,4	37,6	17,3	49,6
RRSN02	745,5	2177,1	3127,2	5304,2	1,75	64	20,9	1,76	23,8	16,6	34,7	16,2	47,4
ATSA22	634,7	1816,1	2519,2	4335,3	1,62	59	22,5	1,63	24,2	14,1	32,6	14,0	44,9
SFMY21	576,5	1766,8	2522,2	4289,0	1,57	51	20,7	1,49	23,7	7,5	31,6	13,4	43,5
GMFA20	590,2	1761,1	2402,7	4163,8	1,68	57	20,2	1,63	20,7	13,9	31,1	15,1	43,1
BRNA15	675,2	2022,7	2711,2	4733,9	1,70	64	22,1	1,74	27,0	14,4	36,2	15,4	49,6
HKCA16	578,1	1593,0	2526,9	4119,9	1,64	55	20,4	1,58	22,6	11,6	31,5	14,1	43,4
FEAA26	631,7	1800,8	2824,8	4625,6	1,69	61	21,4	1,69	28,0	13,4	34,0	13,0	47,6
SEME18	653,5	1792,1	3131,3	4923,4	1,63	68	25,6	1,75	23,1	22,1	33,4	15,5	45,9

Hämatologische Messwerte und Körperzusammensetzung Seite 2/6

Proband	tHb-mass (g) t0	RCV (ml) t0	PV (ml)	BV (ml) t0	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m2)	BSA (m2)	BCM (kg)	FM (kg)	TBW (l)	ECW (l)	FFM (kg)
FERY26	659,9	1897,5	3315,4	5212,9	1,76	63	20,3	1,75	25,8	12,4	38,2	17,4	50,6
LNEA09	693,5	2067,5	3473,8	5541,3	1,71	62	21,2	1,72	26,2	12,4	36,9	16,2	49,6
TEMA04	727,0	2130,0	3443,1	5573,1	1,71	70	23,9	1,82	24,0	20,7	37,4	17,9	49,3
MKCE07	555,8	1601,6	2406,3	4007,9	1,63	48	18,1	1,47	21,0	6,0	30,1	14,0	42,0
CßCE16	827,3	2465,9	3426,5	5892,4	1,68	71	25,2	1,82	25,8	22,3	35,4	15,5	48,7
STLA11	671,8	2003,0	3570,2	5573,2	1,70	56	19,4	1,63	21,7	11,1	33,2	16,0	44,9
MRKN09	527,3	1704,8	3161,6	4866,4	1,67	55	19,7	1,60	23,7	9,6	32,8	14,6	45,4
SEAA11	545,9	1671,0	3099,6	4770,5	1,75	65	21,2	1,78	25,2	16,6	35,2	15,7	48,4
RENY30	566,3	1624,2	3073,2	4697,4	1,67	62	22,2	1,70	24,6	13,7	36,4	16,7	48,3
JZML20	792,9	2219,5	3458,2	5677,7	1,80	77	23,8	1,96	31,8	15,3	45,8	20,8	61,7
ETPR25	1023,2	2881,9	4567,7	7449,6	1,90	90	24,9	2,18	42,3	11,1	60,0	26,0	78,9
HNML30	1067,3	3131,8	4268,8	7400,6	1,88	82	23,2	2,07	34,6	14,5	49,6	22,3	67,5
SNJT14	736,5	2219,3	3028,9	5248,1	1,74	65	21,5	1,77	28,3	11,5	38,0	16,7	53,5
SMMN28	1085,1	2943,7	4168,5	7112,2	1,81	77	23,5	1,97	38,7	7,5	52,1	21,5	69,5
LEMN24	1079,0	3081,3	4362,5	7443,8	1,82	80	24,2	2,01	35,7	13,0	50,1	21,9	67,0
LRUE12	946,1	2755,7	4369,6	7125,2	1,80	74	22,8	1,92	37,1	8,1	48,8	19,9	65,9
THNN20	1044,6	3183,7	4421,4	7605,0	1,78	70	22,1	1,86	37,0	4,0	49,2	20,1	66,0
HESN19	719,3	2105,9	3538,4	5644,3	1,72	61	20,6	1,71	30,1	4,8	41,1	17,8	56,2
FZRO12	586,4	1705,6	2980,2	4685,8	1,72	61	20,6	1,71	26,2	9,6	36,7	16,8	51,4
VNGL15	1024,9	3055,5	4406,0	7461,4	1,88	75	21,2	1,98	34,8	11,0	46,9	19,9	64,0
EGNO25	1040,4	2965,3	4527,4	7492,7	1,87	78	22,3	2,01	35,3	12,6	48,2	20,7	65,4
WHMK23	1030,8	3009,7	3956,0	6965,7	1,78	74	23,4	1,91	39,2	6,4	50,0	19,5	67,6
ASDL09	936,0	2898,2	3879,2	6777,4	1,75	75	24,5	1,91	33,7	11,7	45,0	29,7	63,3
BTSN21	887,7	2588,4	3804,6	6393,1	1,83	73	21,8	1,93	31,3	12,6	44,4	20,0	60,4
SKML14	1172,8	3210,4	4630,7	7841,1	1,87	85	24,3	2,10	41,0	12,4	54,1	21,9	72,6
RTAS29	1011,9	2872,5	3472,4	6344,8	1,78	68	21,5	1,83	28,1	11,4	41,8	19,7	56,6
AMBN01	1058,6	3085,9	4621,2	7707,1	1,80	82	25,3	2,02	36,4	14,1	50,9	22,0	67,9
PHSN30	1102,3	3071,4	3679,0	6750,4	1,68	70	24,8	1,81	34,0	8,2	46,0	19,3	61,8
STTI10	866,5	2537,5	4048,5	6585,9	1,81	71	21,7	1,89	31,6	13,3	41,0	17,3	57,7
KEJN09	1137,4	3270,5	4296,2	7566,7	1,78	76	24,0	1,94	35,5	10,1	49,4	21,2	65,9
GRMS24	987,2	2927,7	3845,7	6773,5	1,90	67	18,6	1,88	33,3	3,7	49,2	21,8	63,0
GFJN01	1090,9	3270,4	4266,1	7536,5	1,78	76	24,0	1,94	35,9	10,1	49,3	21,0	65,9
BRTS19	1040,6	3008,2	3956,6	6964,9	1,75	65	21,2	1,78	32,1	7,1	41,7	17,3	57,9
SEPR15	1139,6	3037,9	3571,5	6609,3	1,82	77	23,2	1,97	36,1	13,3	46,1	18,7	63,7
LSCN17	841,9	2342,4	3318,3	5660,8	1,75	70	22,9	1,84	34,4	11,1	41,7	16,1	58,9
TSCN21	927,0	2567,2	3573,6	6140,7	1,70	69	23,9	1,81	35,2	8,4	43,8	17,1	60,6
BSKT16	1027,0	2847,9	3472,9	6320,8	1,68	64	22,7	1,73	32,1	5,0	43,8	18,6	59,0
WEMS19	1043,8	2867,2	3500,1	6367,3	1,74	71	23,5	1,85	36,6	8,6	45,1	17,3	62,4
KBAN18	916,4	2547,9	4198,7	6746,6	1,80	71	21,9	1,88	34,2	8,5	46,0	19,4	62,5
MRML22	1096,6	3104,3	4153,9	7258,2	1,85	80	23,4	2,03	37,8	10,3	52,3	22,4	69,7

Hämatologische Messwerte und Körperzusammensetzung Seite 3/6

Proband	tHb-mass (g) t0	RCV (ml) t0	PV (ml)	BV (ml) t0	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m2)	BSA (m2)	BCM (kg)	FM (kg)	TBW (l)	ECW (l)	FFM (kg)
BEMN10	1103,2	3089,8	3635,2	6725,0	1,80	72	22,2	1,90	36,6	8,7	47,0	18,9	63,3
PTMN17	880,0	2610,8	3433,8	6044,7	1,75	63	20,6	1,75	29,9	6,9	40,7	17,7	56,1
PSRE15	1202,6	3249,2	4959,7	8208,9	1,84	90	26,6	2,14	41,8	15,4	55,9	22,9	74,6
NSAE27	1417,9	3677,2	3922,8	7600,0	1,83	78	23,3	1,99	35,3	12,6	48,5	20,8	65,4
FESN16	1094,4	3003,0	4102,0	7104,9	1,75	80	26,1	1,97	35,4	15,5	47,7	20,0	64,5
BZTI13	1054,2	2961,9	4355,5	7317,3	1,84	75	22,2	1,96	33,1	12,5	46,1	20,3	62,5
WRRO15	1154,3	3223,9	4737,9	7961,8	1,85	84	24,5	2,08	41,2	11,1	54,5	22,1	72,9
ASRY20	1084,5	3016,2	4981,2	7997,5	1,94	74	19,7	2,00	34,9	8,9	47,9	20,7	65,1
WTML23	1126,3	3128,2	4601,5	7729,7	1,82	73	22,0	1,92	33,2	10,4	46,3	20,3	62,6
WGGO17	997,2	2801,4	4042,4	6843,7	1,75	60	19,6	1,71	29,9	4,3	40,4	17,5	55,7
VTMN10	1174,8	3260,5	4362,8	7623,3	1,75	70	22,9	1,84	33,7	9,4	44,1	18,2	60,6
HHHD13	1328,0	3876,7	5187,4	9064,1	1,86	82	23,7	2,06	38,5	13,6	50,4	20,6	68,4
WRMO05	859,3	2412,0	3075,9	5487,9	1,79	66	20,6	1,81	27,9	12,0	38,4	17,4	54,0
FLRY09	982,2	2731,7	3041,1	5772,7	1,74	65	21,5	1,77	28,9	8,3	41,9	19,2	56,7
WRRT16	834,5	2336,2	3247,8	5583,9	1,80	65	20,1	1,80	30,8	8,3	40,5	17,3	56,7
KRDS27	959,6	2617,8	3380,9	5998,6	1,75	70	22,9	1,84	33,4	10,3	40,8	16,0	59,7
SRTM16	969,4	2710,4	3914,4	6624,8	1,79	69	21,5	1,85	32,6	10,2	42,2	17,6	58,8
KEBN10	973,6	2493,0	3733,2	6226,2	1,89	74	20,7	1,97	33,9	10,6	46,6	20,2	63,4
BDMX16	1230,0	3556,6	4505,2	8061,8	1,92	80	21,7	2,07	35,4	13,4	49,3	21,5	66,6
RFML04	1185,1	3208,8	4293,6	7502,4	1,83	83	24,8	2,05	32,4	18,9	47,9	22,2	64,1
LNTS22	683,3	2005,9	2815,8	4821,7	1,60	57	22,3	1,59	29,4	6,6	34,9	13,5	50,4
PPDL06	1011,5	2750,6	3751,0	6501,7	1,68	67	23,7	1,77	34,1	6,9	44,0	17,7	60,1

Hämatologische Messwerte und Körperzusammensetzung Seite 4/6

Proband	tHb-mass/KG	RCV/KG	BV/KG	tHb-mass/FFM	RCV/FFM	BV/FFM	tHb-mass/BCM	RCV/BCM	BV/BCM	tHb-mass/TBW	RCV/TBW	BV/TBW	tHb-mass/BSA	RCV/BSA	BV/BSA
MW	12,2	35,0	87,3	14,9	42,8	107,1	28,3	81,1	203,3	20,3	58,2	145,7	457,9	1311,1	3264,8
SD	2,3	6,0	10,3	2,1	5,3	8,8	3,6	9,6	20,2	2,8	7,2	11,7	94,9	251,2	449,1
RTSA31	10,2	29,8	82,7	13,7	39,8	110,6	26,5	77,0	214,3	18,8	54,8	152,4	365,1	1061,7	2952,5
LAJA05	9,1	26,8	75,5	10,6	31,2	87,9	21,5	63,3	178,5	14,3	42,2	119,0	302,1	889,1	2506,1
SZKA12	9,4	26,3	70,6	12,4	34,6	92,7	22,8	63,8	171,2	17,3	48,2	129,3	335,2	936,7	2511,7
KRSI14	8,8	25,1	77,6	11,8	33,7	104,4	21,1	60,3	186,8	15,9	45,5	140,9	340,9	975,0	3018,3
KNCN18	9,9	30,3	82,3	13,3	40,6	110,3	26,3	80,3	217,8	17,7	54,0	146,4	373,5	1141,6	3097,9
NßNE20	10,6	30,7	84,3	12,8	37,1	102,0	24,6	71,6	196,7	17,3	50,3	138,1	370,0	1076,1	2956,4
BZIA24	11,1	31,5	84,4	15,7	44,5	119,3	31,5	89,5	240,1	20,4	58,1	155,7	434,7	1235,8	3313,8
HMYE12	10,4	29,7	80,6	13,0	36,9	100,2	25,5	72,5	197,0	17,9	50,9	138,4	362,8	1030,4	2798,9
RHLA19	10,8	30,6	85,2	14,0	39,7	110,4	29,7	84,3	234,6	18,9	53,5	149,0	377,1	1070,2	2977,5
HGFA17	9,0	27,5	74,7	13,0	39,8	107,9	25,0	76,6	207,7	17,8	54,6	148,1	348,7	1069,2	2901,2
FLCN01	9,6	27,0	69,8	14,1	39,5	102,2	27,5	77,3	200,3	18,8	52,9	137,0	378,3	1062,3	2750,9
LTMA25	10,4	29,9	85,4	13,7	39,3	112,1	26,9	77,3	220,5	18,7	53,5	152,8	375,4	1077,1	3074,3
ANKN21	11,1	32,6	86,5	14,3	41,8	110,7	26,4	77,4	205,3	19,5	57,2	151,6	404,1	1183,4	3137,2
STTA20	9,1	26,2	71,1	13,5	39,1	106,2	31,7	91,6	248,5	17,1	49,6	134,5	357,4	1033,7	2805,1
RTCN24	10,7	31,9	82,4	15,1	45,1	116,5	31,1	92,6	239,4	20,1	59,8	154,7	404,5	1205,8	3118,4
ORKN18	11,6	34,3	87,7	14,9	44,2	113,1	30,7	91,0	232,6	20,2	59,9	153,3	405,3	1201,2	3072,5
SRAA29	11,9	35,4	89,4	14,9	44,4	112,1	28,3	84,1	212,4	19,9	59,3	149,7	434,6	1292,1	3264,1
HRAE03	10,9	31,4	84,2	14,3	41,4	110,9	28,3	81,9	219,6	18,9	54,5	146,2	404,6	1170,6	3137,4
KRKA27	11,2	30,9	80,0	14,4	39,6	102,3	29,0	80,0	206,9	19,2	52,9	136,7	400,4	1102,3	2851,5
HGCN07	8,3	24,1	65,6	12,2	35,3	96,0	26,2	75,8	206,1	16,3	47,2	128,4	314,6	909,9	2473,1
SETA04	11,2	29,2	77,3	15,1	39,3	104,1	30,3	79,1	209,5	20,5	53,5	141,7	404,8	1055,2	2795,6
DßDE16	11,7	34,6	90,0	14,5	42,9	111,5	27,4	81,1	211,1	20,1	59,6	155,0	405,5	1201,8	3126,2
BMSE17	9,4	27,9	75,9	12,5	37,1	100,8	25,7	76,1	206,9	16,6	49,1	133,5	345,0	1022,5	2779,1
FECN06	10,4	29,4	82,7	13,2	37,3	105,3	28,3	79,8	224,9	18,6	52,6	148,3	336,6	949,5	2676,9
SEJA02	8,7	27,6	69,0	12,0	38,2	95,5	24,0	76,4	191,0	16,7	53,0	132,5	316,6	1006,6	2515,9
PKCA31	9,8	28,5	84,1	13,4	39,2	115,6	27,3	79,7	235,2	18,1	52,8	155,6	360,3	1053,3	3106,8
WRAN13	9,1	27,9	71,3	11,8	36,1	92,3	21,9	66,9	170,8	16,2	49,4	126,3	338,8	1034,0	2642,4
KRJA09	10,2	30,2	84,0	13,7	40,7	113,3	24,7	73,1	203,6	19,0	56,2	156,5	383,0	1135,0	3162,0
SNDE07	10,0	29,2	80,7	12,7	37,0	102,5	25,2	73,2	202,5	16,8	48,8	135,2	366,1	1064,8	2946,3
RRSN02	11,6	34,0	82,9	15,7	45,9	111,9	31,3	91,5	222,9	21,5	62,7	152,9	422,7	1234,3	3007,2
ATSA22	10,8	30,8	73,5	14,1	40,4	96,6	26,2	75,0	179,1	19,5	55,7	133,0	389,5	1114,6	2660,7
SFMY21	11,3	34,6	84,1	13,3	40,6	98,6	24,3	74,5	181,0	18,2	55,9	135,7	386,5	1184,7	2875,9
GMFA20	10,4	30,9	73,0	13,7	40,9	96,6	28,5	85,1	201,2	19,0	56,6	133,9	361,9	1079,8	2553,0
BRNA15	10,6	31,6	74,0	13,6	40,8	95,4	25,0	74,9	175,3	18,7	55,9	130,8	388,4	1163,5	2723,0
HKCA16	10,5	29,0	74,9	13,3	36,7	94,9	25,6	70,5	182,3	18,4	50,6	130,8	365,2	1006,4	2602,8
FEAA26	10,4	29,5	75,8	13,3	37,8	97,2	22,6	64,3	165,2	18,6	53,0	136,0	373,3	1064,1	2733,4
SEME18	9,6	26,4	72,4	14,2	39,0	107,3	28,3	77,6	213,1	19,6	53,7	147,4	372,5	1021,3	2805,9

Hämatologische Messwerte und Körperzusammensetzung Seite 5/6

Proband	tHb-mass/KG	RCV/KG	BV/KG	tHb-mass/FFM	RCV/FFM	BV/FFM	tHb-mass/BCM	RCV/BCM	BV/BCM	tHb-mass/TBW	RCV/TBW	BV/TBW	tHb-mass/BSA	RCV/BSA	BV/BSA
FERY26	10,5	30,1	82,7	13,0	37,5	103,0	25,6	73,5	202,1	17,3	49,7	136,5	376,0	1081,2	2970,3
LNEA09	11,2	33,3	89,4	14,0	41,7	111,7	26,5	78,9	211,5	18,8	56,0	150,2	404,1	1204,8	3229,0
TEMA04	10,4	30,4	79,6	14,7	43,2	113,0	30,3	88,8	232,2	19,4	57,0	149,0	398,7	1168,1	3056,3
MKCE07	11,6	33,4	83,5	13,2	38,1	95,4	26,5	76,3	190,9	18,5	53,2	133,2	377,0	1086,4	2718,6
CßCE16	11,7	34,7	83,0	17,0	50,6	121,0	32,1	95,6	228,4	23,4	69,7	166,5	454,5	1354,7	3237,1
STLA11	12,0	35,8	99,5	15,0	44,6	124,1	31,0	92,3	256,8	20,2	60,3	167,9	413,1	1231,7	3427,2
MRKN09	9,6	31,0	88,5	11,6	37,6	107,2	22,2	71,9	205,3	16,1	52,0	148,4	330,1	1067,3	3046,6
SEAA11	8,4	25,7	73,4	11,3	34,5	98,6	21,7	66,3	189,3	15,5	47,5	135,5	307,1	940,0	2683,8
RENY30	9,1	26,2	75,8	11,7	33,6	97,3	23,0	66,0	191,0	15,6	44,6	129,0	333,9	957,7	2769,8
JZML20	10,3	28,8	73,7	12,9	36,0	92,0	24,9	69,8	178,5	17,3	48,5	124,0	404,1	1131,2	2893,6
ETPR25	11,4	32,0	82,8	13,0	36,5	94,4	24,2	68,1	176,1	17,1	48,0	124,2	469,5	1322,3	3418,1
HNML30	13,0	38,2	90,3	15,8	46,4	109,6	30,8	90,5	213,9	21,5	63,1	149,2	515,8	1513,4	3576,3
SNJT14	11,3	34,1	80,7	13,8	41,5	98,1	26,0	78,4	185,4	19,4	58,4	138,1	415,5	1252,1	2960,9
SMMN28	14,1	38,2	92,4	15,6	42,4	102,3	28,0	76,1	183,8	20,8	56,5	136,5	551,5	1496,1	3614,7
LEMN24	13,5	38,5	93,0	16,1	46,0	111,1	30,2	86,3	208,5	21,5	61,5	148,6	536,5	1532,2	3701,4
LRUE12	12,8	37,2	96,3	14,4	41,8	108,1	25,5	74,3	192,1	19,4	56,5	146,0	491,8	1432,6	3704,2
THNN20	14,9	45,5	108,6	15,8	48,2	115,2	28,2	86,0	205,5	21,2	64,7	154,6	561,5	1711,3	4087,8
HESN19	11,8	34,5	92,5	12,8	37,5	100,4	23,9	70,0	187,5	17,5	51,2	137,3	421,4	1233,6	3306,2
FZRO12	9,6	28,0	76,8	11,4	33,2	91,2	22,4	65,1	178,8	16,0	46,5	127,7	343,5	999,1	2744,8
VNGL15	13,7	40,7	99,5	16,0	47,7	116,6	29,4	87,8	214,4	21,9	65,1	159,1	517,8	1543,9	3770,2
EGNO25	13,3	38,0	96,1	15,9	45,3	114,6	29,5	84,0	212,3	21,6	61,5	155,5	516,9	1473,2	3722,4
WHMK23	13,9	40,7	94,1	15,2	44,5	103,0	26,3	76,8	177,7	20,6	60,2	139,3	538,9	1573,4	3641,6
ASDL09	12,5	38,6	90,4	14,8	45,8	107,1	27,8	86,0	201,1	20,8	64,4	150,6	490,2	1517,9	3549,5
BTSN21	12,2	35,5	87,6	14,7	42,9	105,8	28,4	82,7	204,3	20,0	58,3	144,0	460,8	1343,7	3318,7
SKML14	13,8	37,8	92,2	16,2	44,2	108,0	28,6	78,3	191,2	21,7	59,3	144,9	558,2	1527,8	3731,6
RTAS29	14,9	42,2	93,3	17,9	50,8	112,1	36,0	102,2	225,8	24,2	68,7	151,8	551,8	1566,5	3460,2
AMBN01	12,9	37,6	94,0	15,6	45,4	113,5	29,1	84,8	211,7	20,8	60,6	151,4	522,8	1524,0	3806,3
PHSN30	15,7	43,9	96,4	17,8	49,7	109,2	32,4	90,3	198,5	24,0	66,8	146,7	609,9	1699,4	3734,9
STTI10	12,2	35,7	92,8	15,0	44,0	114,1	27,4	80,3	208,4	21,1	61,9	160,6	458,6	1343,0	3485,8
KEJN09	15,0	43,0	99,6	17,3	49,6	114,8	32,0	92,1	213,1	23,0	66,2	153,2	586,8	1687,1	3903,4
GRMS24	14,8	43,9	101,6	15,7	46,5	107,5	29,6	87,9	203,4	20,1	59,5	137,7	526,1	1560,4	3610,1
GFJN01	14,4	43,0	99,2	16,6	49,6	114,4	30,4	91,1	209,9	22,1	66,3	152,9	562,8	1687,1	3887,8
BRTS19	16,0	46,3	107,2	18,0	52,0	120,3	32,4	93,7	217,0	25,0	72,1	167,0	585,4	1692,3	3918,2
SEPR15	14,8	39,5	85,8	17,9	47,7	103,8	31,6	84,2	183,1	24,7	65,9	143,4	577,6	1539,7	3349,9
LSCN17	12,0	33,5	80,9	14,3	39,8	96,1	24,5	68,1	164,6	20,2	56,2	135,7	456,4	1269,8	3068,7
TSCN21	13,4	37,2	89,0	15,3	42,4	101,3	26,3	72,9	174,5	21,2	58,6	140,2	513,5	1422,2	3401,9
BSKT16	16,0	44,5	98,8	17,4	48,3	107,1	32,0	88,7	196,9	23,4	65,0	144,3	594,3	1647,9	3657,5
WEMS19	14,7	40,4	89,7	16,7	45,9	102,0	28,5	78,3	174,0	23,1	63,6	141,2	563,5	1547,8	3437,2
KBAN18	12,9	35,9	95,0	14,7	40,8	107,9	26,8	74,5	197,3	19,9	55,4	146,7	486,4	1352,3	3580,7
MRML22	13,7	38,8	90,7	15,7	44,5	104,1	29,0	82,1	192,0	21,0	59,4	138,8	540,8	1531,0	3579,7

Hämatologische Messwerte und Körperzusammensetzung

Proband	tHb-mass/KG	RCV/KG	BV/KG	tHb-mass/FFM	RCV/FFM	BV/FFM	tHb-mass/BCM	RCV/BCM	BV/BCM	tHb-mass/TBW	RCV/TBW	BV/TBW	tHb-mass/BSA	RCV/BSA	BV/BSA
BEMN10	15,3	42,9	93,4	17,4	48,8	106,2	30,1	84,4	183,7	23,5	65,7	143,1	581,4	1628,5	3544,4
PTMN17	14,0	41,4	95,9	15,7	46,5	107,7	29,4	87,3	202,2	21,6	64,1	148,5	502,9	1491,9	3454,1
PSRE15	13,4	36,1	91,2	16,1	43,6	110,0	28,8	77,7	196,4	21,5	58,1	146,8	560,7	1515,0	3827,4
NSAE27	18,2	47,1	97,4	21,7	56,2	116,2	40,2	104,2	215,3	29,2	75,8	156,7	712,1	1846,7	3816,7
FESN16	13,7	37,5	88,8	17,0	46,6	110,2	30,9	84,8	200,7	22,9	63,0	149,0	555,0	1522,8	3602,9
BZTI13	14,1	39,5	97,6	16,9	47,4	117,1	31,8	89,5	221,1	22,9	64,2	158,7	538,4	1512,8	3737,4
WRRO15	13,7	38,4	94,8	15,8	44,2	109,2	28,0	78,3	193,2	21,2	59,2	146,1	555,6	1551,7	3832,1
ASRY20	14,7	40,8	108,1	16,7	46,3	122,8	31,1	86,4	229,2	22,6	63,0	167,0	543,1	1510,4	4004,9
WTML23	15,4	42,9	105,9	18,0	50,0	123,5	33,9	94,2	232,8	24,3	67,6	166,9	586,3	1628,4	4023,6
WGGO17	16,6	46,7	114,1	17,9	50,3	122,9	33,4	93,7	228,9	24,7	69,3	169,4	583,9	1640,3	4007,3
VTMN10	16,8	46,6	108,9	19,4	53,8	125,8	34,9	96,8	226,2	26,6	73,9	172,9	636,9	1767,5	4132,6
HHHD13	16,2	47,3	110,5	19,4	56,7	132,5	34,5	100,7	235,4	26,3	76,9	179,8	645,2	1883,4	4403,7
WRMO05	13,0	36,5	83,1	15,9	44,7	101,6	30,8	86,5	196,7	22,4	62,8	142,9	474,3	1331,5	3029,4
FLRY09	15,1	42,0	88,8	17,3	48,2	101,8	34,0	94,5	199,7	23,4	65,2	137,8	554,2	1541,2	3256,9
WRRT16	12,8	35,9	85,9	14,7	41,2	98,5	27,1	75,9	181,3	20,6	57,7	137,9	462,9	1295,9	3097,4
KRDS27	13,7	37,4	85,7	16,1	43,8	100,5	28,7	78,4	179,6	23,5	64,2	147,0	520,2	1419,1	3251,9
SRTM16	14,0	39,3	96,0	16,5	46,1	112,7	29,7	83,1	203,2	23,0	64,2	157,0	523,3	1463,3	3576,6
KEBN10	13,2	33,7	84,1	15,4	39,3	98,2	28,7	73,5	183,7	20,9	53,5	133,6	494,0	1264,8	3158,8
BDMX16	15,4	44,5	100,8	18,5	53,4	121,0	34,7	100,5	227,7	24,9	72,1	163,5	595,5	1721,8	3902,9
RFML04	14,3	38,7	90,4	18,5	50,1	117,0	36,6	99,0	231,6	24,7	67,0	156,6	576,9	1562,2	3652,5
LNTS22	12,0	35,2	84,6	13,6	39,8	95,7	23,2	68,2	164,0	19,6	57,5	138,2	429,3	1260,2	3029,4
PPDL06	15,1	41,1	97,0	16,8	45,8	108,2	29,7	80,7	190,7	23,0	62,5	147,8	572,1	1555,6	3676,9