

# Anwendung eines Gelatine-Plasmaersatzpräparates (Physiogel SRK) beim Pferd

Autor(en): **Müller, M. / Gardi, A. / Straub, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **120 (1978)**

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-593222>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der Klinik für Nutztiere und Pferde der Universität Bern  
(Prof. Dr. H. Gerber)

## **Anwendung eines Gelatine-Plasmaersatzpräparates (Physiogel® SRK) beim Pferd<sup>1</sup>**

von M. Müller, A. Gardi<sup>2</sup>, R. Straub und H. Gerber<sup>3</sup>

### **Einleitung**

Volumenmangelzustände im Kreislauf des Pferdes und ein dadurch hervorgerufener hypovolämischer Schock entstehen durch grössere Blutverluste infolge von Verletzungen und Operationen (absoluter Volumenmangel) oder durch Verschiebung grösserer Blutmassen vor allem ins Splanchnicusgebiet bei Lageveränderung des Darmes, akuter Magenerweiterung, Meteorismus, Ileus, Peritonitis, Enteritis usw. (relativer Volumenmangel).

Durch die Hypovolämie und die dadurch bedingte Reduktion des Herzzeitvolumens kommt es zur sogenannten Zentralisation des Kreislaufes: Durch Freisetzung von vasoaktiven Substanzen kontrahieren sich die Kapillaren; als Folge entsteht eine Mangeldurchblutung der Peripherie. Dadurch ist zwar die Blutversorgung lebenswichtiger Organe vorerst gesichert, bei anhaltendem Volumenmangel werden aber schliesslich auch diese Organe ungenügend durchblutet, was nach kurzer Zeit ad exitum führt [30].

Patienten mit Symptomen einer Hypovolämie [27] wurden an unserer Klinik seit Jahren mit Elektrolytinfusionen versorgt. Es handelt sich dabei vor allem um Pferde, die an Koliksymptomen leiden und deren Kreislauf wegen Versackens von Blut ins Splanchnicusgebiet geschädigt ist. In weit geringerer Zahl sind jene Tiere vertreten, die eine Hypovolämie infolge Blutverlustes nach Trauma oder Operationen aufweisen.

Die erwähnten Elektrolytinfusionen bringen wohl jeweils eine Besserung, die jedoch nur von kurzer Dauer ist. Diese leicht nieren- und kapillargängigen Lösungen werden in kurzer Zeit ausgeschieden, oder sie treten ins Gewebe über. Auf der Suche nach einer eigentlichen Plasmaersatzlösung begannen wir vor vier Jahren das Präparat Physiogel® des Schweizerischen Roten Kreuzes (SRK) versuchsweise zu verwenden [9].

Auf die Anwendung eigentlicher Plasmaexpander wie Macrodex® und Rheomacrodex® (Pharmacia), Präparate auf Dextran-Basis mit sehr hohem Molekulargewicht, verzichteten wir wegen Auftretens von Unverträglichkeitsreaktionen [18].

<sup>1</sup> Nach der genehmigten Dissertation von M. Müller.

<sup>2</sup> Zentrallaboratorium Blutspendedienst des SRK Bern.

<sup>3</sup> Korrespondenzadresse: Postfach 2735, CH-3001 Bern.

Gelatine ist ein Abbauprodukt von Kollagen, dessen Molekulargewicht (MGW) sich um 300 000 bewegt. Kollagen ist ein aus Häuten und Knochen stammendes Gerüstprotein. Die Überführung des praktisch unlöslichen Kollagens in Gelatine ist in zwei Schritten möglich:

In einer ersten Phase durch eine drei Monate dauernde Vorbehandlung mit  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  bei niedriger Temperatur (Kalkäscherung). Dabei quellen die Kollagenfasern stark auf, ein Teil der quervernetzenden, kovalenten Bindungen wird hydrolytisch gespalten.

Im zweiten Schritt, dem sogenannten Ausschmelzen, geht Gelatine durch Behandlung mit heissem Wasser ( $70-90^\circ$ ) in Lösung; chemisch gesehen wird das Kollagen dabei denaturiert. Zusätzlich werden noch weitere Bindungen hydrolytisch gespalten.

Junges Kollagenmaterial kann auch in einem schnellen Einstufenverfahren mit saurem Aufschluss in Gelatine übergeführt werden [23].

Obwohl Gelatine-Präparate schon 1915 von *Hogan* [10] propagiert wurden, gelang diesem Plasmaersatzmittel der Durchbruch erst während des Zweiten Weltkrieges.

Gelschmelzpunkt und Viskosität wurden durch verschiedene Modifikationen im Laufe der Zeit herabgesetzt, um die Lagerung der Lösung bei vernünftigen Temperaturen zu ermöglichen. Auf Basis der grundlegenden Arbeiten von *Nitschmann* und Mitarbeitern [23, 26] hat das Schweizerische Rote Kreuz das Präparat Physiogel<sup>®</sup> entwickelt. Dabei handelt es sich um eine «Modified Fluid Gelatin» (MFG), eine succinylierte Gelatinelösung. Die Modifikation der Gelatine bewirkt geringeres Diffusionsvermögen durch Membranen und eine längere Verweildauer im Kreislauf.

Das Plasmaersatzpräparat Physiogel<sup>®</sup> ist eine 4%ige Gelatinelösung des Typs MFG mit einem mittleren MGW von 23000. Die Lösung, hergestellt aus Rinderhaut und Rinderknochen, ist isotonisch und enthält Ringerlactat. Nach Angaben des Herstellers soll der menschliche Organismus das Präparat proteolytisch abbauen und vollständig ausscheiden. Physiogel<sup>®</sup> soll keinen Einfluss auf die Blutgerinnung zeigen und nicht antigen wirken.

Neben Physiogel<sup>®</sup> sind als weitere Plasmaersatzlösungen auf Gelatinebasis Hamaccel<sup>®</sup> der Behringwerke, Plasmagel<sup>®</sup> von Bellon sowie Gelifundol<sup>®</sup> von Biotest zu erwähnen.

Von 1974 an haben wir an unserer Klinik allen Patienten mit hypovolämischem Schocksyndrom – hauptsächlich Kolikpatienten mit relativem Volumenmangel – Physiogel<sup>®</sup> infundiert. Alle 68 bis 1977 derart behandelten Pferde zeigten 10–15 Minuten post infusionem eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes. Die typischen Schocksymptome wie ungenügende periphere Durchblutung mit Jugularvenenkollaps, Tachycardie, Polypnoe usw. verschwanden weitgehend. Ebenso konnte hämatologisch eine wesentliche Herabsetzung des Hämatokritwertes erzielt werden. Die Wirkungen hielten in den meisten Fällen über mehrere Stunden an. Bei keinem der 68 Patienten wurde, auch nicht nach mehreren Infusionen, irgendeine Manifestation von Unverträglichkeitsreaktionen festgestellt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nach den ersten positiven Erfahrungen

mit dem Präparat Physiogel® Aufschluss über seine Verweildauer im Kreislauf des Pferdes und über die Verträglichkeit des Präparates zu gewinnen.

## Material und Methoden

### 1. Pferde

Für unsere Versuche zur Bestimmung der Verweildauer verwendeten wir 10 normovolämische, gesunde Halbblutpferde im Alter zwischen 7 und 16 Jahren.

Zur Untersuchung der Verträglichkeit des Medikamentes dienten uns 5 Versuchspferde (Halbblut), die schon mehrmals mit Physiogel® behandelt wurden, sowie 5 Halbblutpferde, die noch nie mit Plasmaersatzlösungen auf Gelatinebasis in Berührung gekommen waren.

### 2. Methodik

#### 2.1. Verweildauer

Zur Messung der Verweildauer des Präparates Physiogel®, einer alkalisch abgebauten succylierten Gelatinelösung, war es notwendig, über eine für Gelatine *spezifische* Bestimmungsmethode zu verfügen, die es gestattet, Gelatine neben den übrigen Serumproteinen nachzuweisen.

Ein solches Verfahren bot sich in der Hydroxyprolin-Methode dar. Ein besonderes Charakteristikum der Gelatine ist ihr hoher Gehalt an Prolin und Hydroxyprolin (Hypro) von 30%. Da Hypro im Blut nur in sehr geringen Mengen – aus dem Kollagenstoffwechsel stammend – vorhanden ist, lässt sich der Gehalt von Gelatine im Blut durch die Bestimmung des nach Hydrolyse von gelatinehaltigem Serum gewonnenen, freien Hypros ermitteln.

Zur Bestimmung des Hypros wird nach *Neumann und Logan* [21] der Pyrrolidinring des Hypros zu einem Pyrrolring oxydiert. Dieser bildet mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlichs Reagens) ein farbiges Kondensationsprodukt, dessen Konzentration photometrisch bestimmt werden kann.

Unsere Hyprobestimmungen führten wir mit einem modifizierten Verfahren nach *Jaeschke* [11] und nach einer in der Dissertation *Stoll* [26] beschriebenen Methode durch.

Die 10 Halbblutpferde wurden jeweils am Tage vor dem Versuch gewogen und einer eingehenden inneren Untersuchung unterzogen. Alle Pferde waren frei von Allgemeinstörungen und konnten als klinisch gesund beurteilt werden. Zwölf Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren Futter und Wasser entzogen. Allen Pferden wurde ein Liter Physiogel® mittels Infusionsbesteck SSC und Doppelgebläse unter Druck (340 mm Hg) durch eine Braunüle (G 14 Braun Melsungen) in die rechte Vena jugularis infundiert. Die Infusion dauerte jeweils 10 Minuten, danach wurde die Braunüle entfernt. Vor der Infusion des Physiogels® wurde zur Bestimmung des Leerwertes  $X_0$  (Hypro aus dem Kollagenstoffwechsel) Blut entnommen. 5 Minuten nach Beendigung der Physiogelinfusion wurden nach einem genau eingehaltenen Zeitplan innerhalb von sieben Stunden 13 Blutproben ( $X_1$ – $X_{13}$ ) zu je 20 ml durch einen in die linke Vena jugularis eingesetzten Venenkatheter (Trocaflex 125-20, Vygon) entnommen. Aus diesen Blutproben wurden die Mess-Seren gewonnen.

Die Serumprobe  $X_0$  konnte direkt weiterverarbeitet werden; die Seren  $X_1$ – $X_{13}$  mussten zuvor fünfmal verdünnt werden, um in den linearen Bereich der Hypro-Eichkurve zu gelangen. Aus diesem Grunde wurde auch Physiogel® 200fach resp. 1000fach verdünnt. Darauf wurden  $X_0$  und  $X_1$ – $X_{13}$  folgendermassen aufgearbeitet (in gleicher Weise wurden die Hypro-Eichlösungen, die Gelatine-Lösungen und Aqua bidest. für den Blindwert behandelt):

4,0 ml Serum wurden zur Ausfällung der Proteine mit 4,0 ml 0,6 n Perchlorsäure versetzt, leicht geschüttelt und 10 Minuten bei 5000 g zentrifugiert. 2,0 ml des Überstandes wurden mit 2,0 ml konz. HCl in 25-ml-Glasampullen der Hydrolyse unterworfen. Die sorgfältig zugeschmolzenen Ampullen wurden wegen Explosionsgefahr in einem mit Sand beschickten, gut verschlossenen Topf über Nacht im Trockenschrank bei 105 °C erhitzt. Nach dem völligen Erkalten wurden die Ampullen geöffnet, 2,0 ml des Hydrolysats in ein geeichtes Zentrifugenglas pipettiert und mit konz. NaOH gegen Phenolphthalein neutralisiert. Darauf wurde mit 1 n HCl wieder tropfenweise bis zum Verschwinden der roten Farbe angesäuert und mit Aqua bidest. auf 5,0 ml aufgefüllt.

1,0 ml dieser Lösung wurde zur Messung mit 2,0 ml Isopropanol und 0,1 ml Oxydationslösung versetzt, kurz geschüttelt und 4 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurden 2,0 ml Ehrlichs Reagens zugefügt, 21 Minuten im Wasserbad inkubiert und danach eine Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wurden die Proben bei einer Wellenlänge von 562 nm und 1 cm Schichtdicke auf einem Beckmann-DB-GT-Spektrophotometer gegen den Blindwert gemessen.

#### Verwendete Chemikalien:

##### – Pufferlösung:

57,0 g Na-Azetat · 3 H<sub>2</sub>O

37,5 g Trinatriumcitrat · 2 H<sub>2</sub>O

5,5 g Zitronensäure · H<sub>2</sub>O

H<sub>2</sub>O und 385 ml Isopropanol

wurden gemischt und mit Aqua bidest. auf 1000 ml aufgefüllt.

Nach *Jaeschke* [12] soll dieser Puffer nur knapp vier Wochen haltbar sein; *Bergmann* und *Loxley* [3] geben eine unbeschränkte Haltbarkeit an.

##### – Chloramin-T-Lösung:

Eine 7%ige Chloramin-T-Lösung in Aqua bidest. wurde täglich frisch hergestellt.

##### – Oxydationslösung:

Kurz vor den Messungen wurde ein Vol.-Teil Chloramin-T-Lösung mit vier Vol.-Teilen Pufferlösung gemischt.

##### – Ehrlichs Reagens:

17,6 p-Dimethylaminobenzaldehyd wurden täglich frisch in 40,8 ml 60%iger Perchlorsäure gelöst und mit Isopropanol auf 100 ml aufgefüllt.

##### – Hypro-Eichlösung:

Stammlösung:

es wurden 10 mg/100 ml Hypro in Aqua bidest. gelöst, danach wurde eine Verdünnungsreihe von 2,0–40,0 g Hypro/ml hergestellt.

Weiter wurden 0,6 n Perchlorsäure/konz. HCl (37%ig)/konz. NaOH (30%ig) und 1 n HCl verwendet.

Alle Reagenzien wurden in p. a.-Qualität der Firma Merck benützt.

## 2.2 Verträglichkeit

Abgesehen von der therapeutischen Wirksamkeit hängt der klinische Wert eines Plasmaersatzpräparates wesentlich von der Art und der Häufigkeit allfälliger Nebenwirkungen ab. Allfällige Nebenwirkungen dieser Präparatgruppe sind: immunologische Reaktionen, Blutgerinnungsstörungen, Herz- und Kreislaufschäden und Schädigungen der Niere.

### 2.2.1. Allergie und Anaphylaxie

Gegen native Gelatine sind im Serum von Mensch und Tier Antikörper nachzuweisen [16, 17]. Es ist umstritten, ob die Entstehung solcher Antikörper mit der Aufnahme von Gelatine in Nahrungsmitteln zusammenhängt. Da Gelatine-Antikörper vor allem bei menschlichen Rheumapatienten zu finden sind, wurde auch eine Beziehung zum Abbau körpereigener Proteine diskutiert [25].

Bei chemischen Modifikationen ändert sich die antigene Potenz der Gelatine. Von den Infusionspräparaten ist die Oxypolygelatine zumindest in der ursprünglichen Zubereitung zur Antikörperbildung befähigt [18, 19].

Lange Zeit glaubte man, die hier untersuchte «modified fluid gelatin» könne keine allergischen Reaktionen hervorrufen [25]. 1971 wurden dann aber Fälle von anaphylaktischem Schock beim Menschen beschrieben [20]. In ausgedehnten Untersuchungen an grösseren menschlichen Patientengruppen wurden auch allergische Reaktionen auf die Infusion von Physiogel® in Form von Urticaria, Kreislaufstörungen, Bronchospasmen und Hyperthermie gefunden. In dieser von *Grawehr* und *Müller* am Inselspital Bern zwischen 1970 und 1972 durchgeführten Untersuchung an 9 290 Patienten reagierten 14 Menschen mit einer oder mehreren der erwähnten allergischen Manifestationen [7].

Bei 5 Pferden, die wiederholte Infusionen von drei und mehr Litern Physiogel® innerhalb von

vier Wochen hinter sich hatten, und an 5 Pferden, die noch nie mit Physiogel® in Berührung gekommen waren, führten wir Intradermaltests nach folgendem Schema durch:

1	2
NaCl 0,9%	Histamindihydrochlorid 1:10 000
3	4
Physiogel® 1:1	Physiogel® 1:10
5	6
Physiogel® 1:100	Physiogel® 1:1000
7	
Physiogel® 1:10 000	

Bei allen Pferden wurde im Bereich der linken Schulter ein Rechteck von 20 cm Höhe und 15 cm Breite mit der Tondeuse vorbereitet. Das Rechteck wurde sorgfältig gereinigt, danach nach obigem Schema die sieben intrakutanen Injektionen mit je 0,1 ml Lösung vorgenommen. Mit einer Schublehre wurde die Quaddelgrösse nach 15 Minuten, 30 Minuten, 2, 3 und 12 Stunden gemessen.

Zusätzlich führten wir bei zwei Pferden mit mehrmaligen Physiogel®-Infusionen einen Lymphozytenstimulationstest nach einer 1973 von Lazary et al. [14] beschriebenen Methode durch.

### 2.2.2. Blutgerinnungsstörungen

Unter grösserer Volumensubstitution mit «modified fluid gelatin» nimmt die Aktivität der plasmatischen Gerinnungsfaktoren parallel zur Verdünnung ab [7]. Eine klinisch manifeste Blutungsneigung resultiert daraus aber nicht [15]. Eine Hemmung der Thrombozytenfunktion lässt sich auch am sehr empfindlichen Modell des nach Bestrahlung thrombopenischen Hundes nicht nachweisen [13].

Bei 5 Pferden untersuchten wir die Gerinnungszeit nach Physiogel®-Infusionen [22]. Wir entnahmen jeweils 10 ml Citratblut vor der Infusion von 2 Litern Physiogel® und die gleiche Menge Blut 20 Minuten nach Infusionsende.

Wir untersuchten nach der von Jean und Thomson [12] beschriebenen Methode die partielle Thromboplastinzeit mit Kaolin (PTTK) unter Verwendung eines artspezifischen Extraktes.

### 2.2.3. Akute Kreislaufüberlastung und Lungenödem

Der Ersatz grosser Blutverluste mit Kolloiden birgt die Gefahr einer akuten Kreislaufüberlastung in sich. Blutdruck und Volumenarbeit des Herzens steigen mit der verbesserten Hämodynamik, und das Myocard muss seinen Sauerstoffbedarf aus einer reduzierten Transportkapazität des Blutes decken [1, 2]. Die Gefahr einer hypoxischen Schädigung am Myocard wächst mit der intravasalen Volumenwirkung des verabreichten Kolloids. Sie ist bei dem von uns untersuchten Physiogel®, einem Plasmaersatzmittel, geringer als bei den sogenannten «echten Plasmaexpandern».

Wir untersuchten alle unsere Versuchspferde und Patienten, denen bis zu 11,5 Liter Physiogel® verabreicht wurden, während und nach der Infusion auf mögliche Anzeichen von Übertransfusion. An einer Stauung der Jugularvene sowie am pathologischen Auskultationsbefund der Lunge lässt sich eine beginnende Kreislaufüberlastung klinisch erkennen.

Bei 5 normovolämischen Versuchstieren infundierten wir zudem je 6 Liter Physiogel® in 40 Minuten unter klinischer Überwachung.

#### 2.2.4. Nierenschäden

Bei Ratten war nach Infusion grösserer Gelatinemengen eine vorübergehende Reduktion der tubulären Phenolrotsekretion festzustellen [8]. Beim Menschen konnten aber keine ähnlichen Veränderungen bemerkt werden. Nach Infusionen von Hämaccel® kam es zu einer vermehrten Urinausscheidung bei normalem spezifischem Gewicht [6].

4 Versuchspferde wurden einige Wochen nach den Infusionen geschlachtet, dabei wurde der Harnapparat einer besonders sorgfältigen makro- und mikroskopischen Überprüfung unterzogen.

## Resultate

### 1. Verweildauer

Zur Berechnung des Hyprogehaltes im Serum bzw. im Physiogel® wurden die Durchschnittswerte aus mehreren Bestimmungen der Hypro-Eichlösungen in einer Eichkurve dargestellt. Diese Eichkurve ist eine Gerade  $E = \frac{c}{f^*}$ , die durch den Nullpunkt geht (Abb. 1;  $f^* = 111,6$ ).

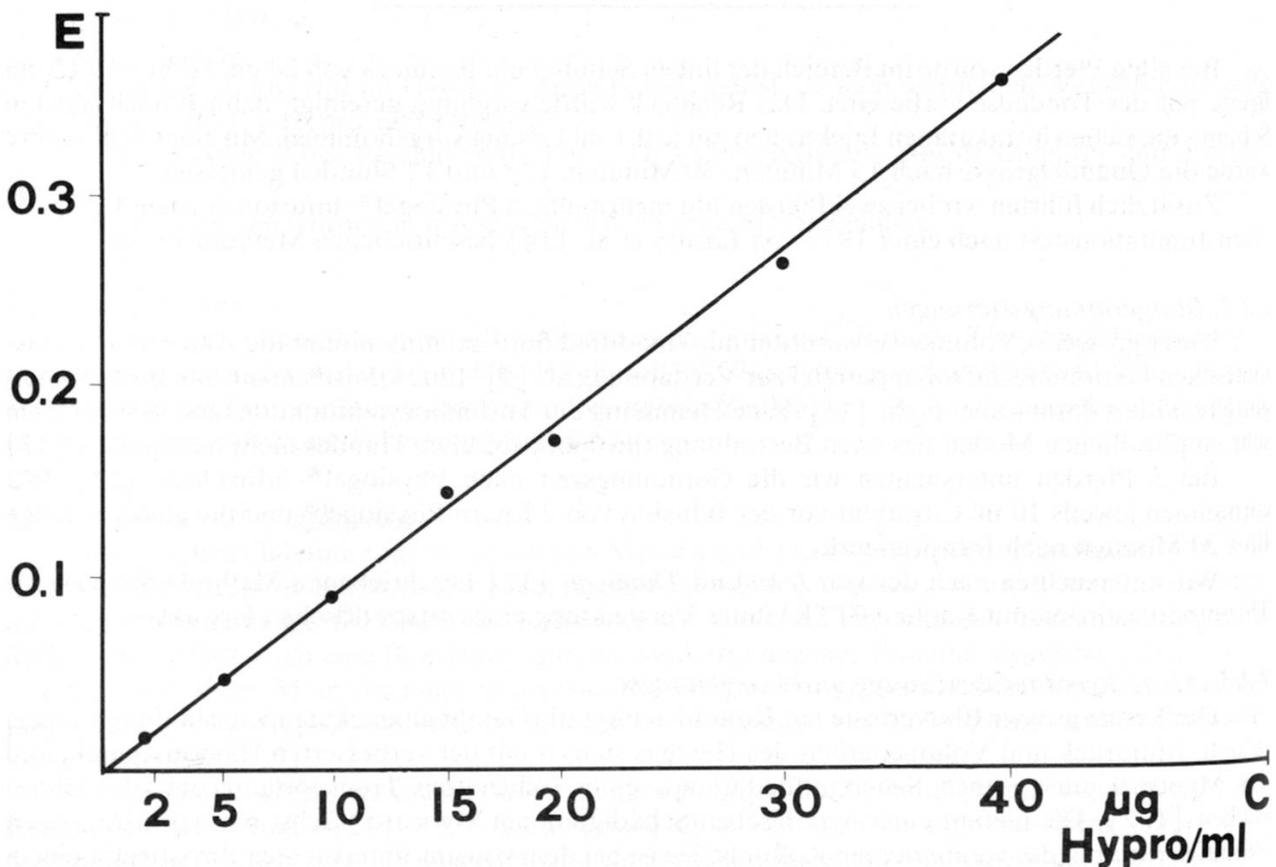


Abb. 1 Eichgerade der Hypro-Eichlösung

$$E = \frac{c}{f^*}$$

$$f^* = 111,6$$

E = Extinktion bei 562 nm

Um die zeitliche Abnahme des Hyprogehaltes im Serum der Versuchstiere (Pferd I–X) miteinander vergleichen zu können, wurde, da nur die prozentuale Abnahme für die Verweildauer wesentlich ist, jeweils der erste Serumwert  $X_1 = 100$  gesetzt und wurden die weiteren Werte  $X_2$ – $X_{13}$  in Prozenten von  $X_1$  angegeben (siehe Tab. 1).

Tab. 1 Elimination von Physiogel® aus dem Kreislauf von zehn normovolämischen Pferden

Pferd	$x_1$		t in Std.											
	Hypro/ml Serum	%	V4	V2	1	1V2	2	2V2	3	3V2	4	5	6	7
			$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$	$x_7$	$x_8$	$x_9$	$x_{10}$	$x_{11}$	$x_{12}$	$x_{13}$
Serumwerte in % von $x_1$														
I	137,3	100	76,4	66,7	58,5	46,3	41,5	36,6	32,9	31,3	27,6	24,4	21,5	22,8
II	135,7	100	75,3	67,1	55,6	49,0	44,1	40,8	37,6	37,5	34,2	30,9	27,6	27,6
III	144,2	100	87,6	79,9	62,8	54,3	47,4	42,7	42,0	38,9	35,8	28,0	26,5	24,1
IV	172,0	100	80,6	73,1	61,1	49,4	46,1	40,6	36,7	36,1	33,5	28,6	24,4	19,5
V	173,2	100	83,3	77,1	61,7	54,9	48,1	45,6	39,8	38,1	33,0	29,5	25,3	24,0
VI	156,6	100	81,8	67,6	59,0	44,8	39,8	39,1	35,1	34,1	28,0	27,3	23,0	20,2
VII	143,9	100	75,6	69,7	58,1	49,6	42,6	38,3	36,0	34,8	32,5	27,5	25,1	22,0
VIII	155,3	100	79,2	68,4	61,2	47,9	43,3	41,1	37,9	36,4	31,4	27,4	23,1	22,1
IX	172,1	100	82,2	73,1	60,1	51,7	43,3	40,7	36,8	36,1	33,2	26,7	24,8	23,2
X	136,6	100	83,7	74,7	57,5	50,2	44,9	43,2	40,8	33,8	33,4	27,3	24,8	22,4
			80,6 ±1,4	71,7 ±1,4	59,6 ±0,7	49,8 ±1,0	44,1 ±0,8	40,9 ±0,8	37,6 ±1,0	35,7 ±0,7	32,3 ±0,8	27,8 ±0,5	24,6 ±0,6	22,8 ±0,8
Mittelwerte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$														

Die Mittelwerte  $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$  aus den 10 Versuchen ergeben die eigentliche Abnahme der Konzentration im Verhältnis zum Ausgangswert. Anhand dieser Tab. 1 lässt sich die Eliminationskurve von Physiogel® aus dem Kreislauf des normovolämischen Pferdes zeichnen.

Für den Hyprogehalt des Physiogel® ergab sich ein Durchschnittswert aus den Lösungen  $g_1$  (Physiogel® 1:200) und  $g_2$  (Physiogel® 1:1 000) von 5614  $\mu\text{g/ml}$  Physiogel®. Dies entspricht einem Hyprogehalt von 14% der in Physiogel® enthaltenen Gelatine (40 g/l). Die Eliminationskurve von Physiogel® aus dem Kreislauf normovolämischer Pferde zeigt Abb. 2.

Graphisch lässt sich aus Abb. 2 eine Halbwertszeit für die Plasmaersatzlösung Physiogel® beim normovolämischen Pferd von 1½ Stunden ermitteln.

## 2. Verträglichkeit

Bei den von uns seit 1974 mit der Plasmaersatzlösung Physiogel® behandelten 68 Patienten reagierte kein Pferd mit irgendeiner Unverträglichkeit, die auf dieses Präparat zurückzuführen gewesen wäre.

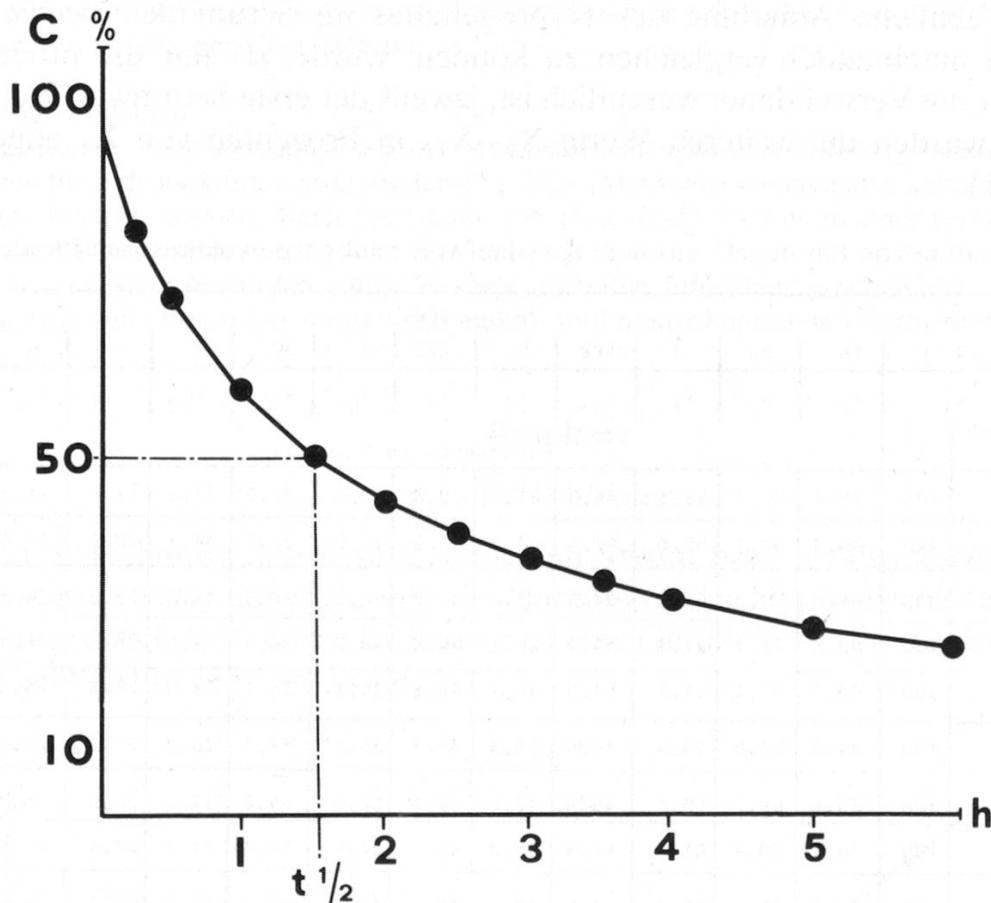


Abb. 2 Eliminationskurve von Physiogel® aus dem Kreislauf von zehn normovolämischen Pferden

C = Konzentration;  $C_0 = 100\%$

Von den 10 Versuchspferden wurde ein Tier über die ganze Körperoberfläche von einem urticariellen Exanthem befallen. Die Urticaria trat 15 Minuten nach Infusionsbeginn auf. Eine Stunde nach dem Absetzen der Infusion konnten – ohne therapeutische Massnahmen – keine Veränderungen mehr festgestellt werden. Die Urticaria war weder von einer Pulsfrequenzsteigerung noch von einer Temperaturerhöhung begleitet.

Dieses Pferd zeigte bei den durchgeführten Intradermaltests neben der Kontrolle mit Histamindihydrochlorid auch eine Vergrösserung der Quaddel mit der Physiogel®-Verdünnung 1:1. Nach 30 Minuten war der Durchmesser der Quaddel von 0,5 cm auf 1,0 cm gewachsen. Nach einer Stunde zeigte die Quaddel wieder die ursprüngliche Grösse, und nach zwei Stunden war sie völlig verschwunden. Die Physiogel®-Verdünnungen 1:10 bis 1:10 000 riefen keinerlei Reaktionen hervor.

Bei den übrigen 9 Pferden konnten, neben der in jedem Fall positiv verlaufenden Histamindihydrochlorid-Probe, keine Veränderungen beobachtet werden.

Die beiden Pferde, mit deren Blut ein Lymphozytenstimulationstest durchgeführt wurde, zeigten keine positiven Reaktionen.

Bei allen 5 Pferden, deren Gerinnungszeit des Blutes wir nach Physiogel®-Infusionen untersuchten, waren die Prothrombinzeit sowie die partielle Thromboplastinzeit normal.

Anzeichen einer Kreislaufüberlastung (Jugularvenenfüllung) oder eines Lungenödems konnte man bei den 5 normovolämischen Versuchspferden auch nach Infusion von 6 Litern Physiogel® nicht beobachten.

Bei den mit 6 Litern Physiogel® behandelten normovolämischen Pferden war lediglich eine leicht angeregte Diurese zu beobachten, deren Ausmass indessen nur geschätzt werden konnte. Keine pathologischen Veränderungen brachte die makroskopische und mikroskopische Beurteilung des Harnapparates der 4 nach den Versuchen geschlachteten Tiere an den Tag.

## Diskussion

### 1. Verweildauer

Die Abnahme der Konzentration der Plasmaersatzlösung Physiogel® beim normovolämischen Pferd fällt in der halblogarithmischen Darstellung durch verschiedene Abschnitte auf.

Durch Extrapolieren der Kurve in Abb. 2 auf  $X_0$  erhalten wir die Konzentration  $C_0$  zu Beginn der Infusion. Daraus lässt sich nach der Gleichung  $C_0 = \frac{\text{Dosis}}{\text{Blutvolumen}}$  das Blutvolumen bestimmen.

Als Durchschnitt aller 10 Versuchspferde erhalten wir 33,5 Liter Blutvolumen. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Kurve in Abb. 2 die reine Ausscheidung aus dem Gefässraum darstellt.

Es wäre denkbar, dass die beschriebene Hyprobestimmung zur Messung des Blutvolumens verwendet werden könnte.

Da Physiogel® eine polydisperse Lösung ist, das heisst aus Molekülen von sehr verschiedenem Molekulargewicht besteht (MG von 5 000 bis 100 000), kann angenommen werden, dass die einzelnen Moleküle aus dem Kreislauf verschieden schnell eliminiert werden. Die kleinsten, also onkotisch aktivsten Teilchen, welche gleich nach der Infusion zur Behebung einer bestehenden Hypovolämie beitragen, werden als erste ausgeschieden. Dabei ist festzustellen, dass die onkotische Aktivität des Plasmaersatzmittels pro Gramm Kolloid prinzipiell im umgekehrten Verhältnis zum Molekulargewicht steht [28].

Das Verschwinden der kleinen Teilchen bewirkt eine schnelle Abnahme der Gelatinekonzentration im Blut nach dem Absetzen der Infusion (Abb. 2).

Die grösseren Teilchen, welche nur in bescheidenem Masse zur Veränderung des kolloidosmotischen Druckes beitragen, werden langsam ausgeschieden. Nach 7 Stunden sind bei unseren Messungen noch rund 20% der ursprünglichen Gelatinekonzentration vorhanden.

Die an unserem Patientenmaterial gemachten klinischen Beobachtungen lassen eine längere Wirkungsdauer von Physiogel® vermuten, als sie bei den normovolämischen Versuchspferden ermittelt werden konnte. Patienten, die mit ausgeprägtem relativem Volumenmangel in unsere Klinik verbracht wurden, zeigten erst ungefähr

3 Stunden nach einer Infusionstherapie wieder Anzeichen der ursprünglichen Hypovolämie. Konnte dank der Infusion eine Senkung des Hämatokritwertes um 10–20 Vol.-% erreicht werden, musste nach ungefähr 3 Stunden mit einem erneuten Ansteigen gerechnet werden.

Mit anderen Autoren [29] sind wir der Ansicht, dass die Halbwertszeit für Plasmaexpander auf Gelatinebasis bei hypovolämischen Patienten verglichen mit normovolämischen Probanden erheblich länger dauern kann. Entscheidend für die Ausscheidung der Infusionslösung ist das Ausmass der zu Beginn bestehenden Hypovolämie und der jeweilige Funktionsgrad der Niere.

## 2. Verträglichkeit

Bei den von uns seit 1974 mit 1 bis 11,5 Litern Physiogel® behandelten 68 Patienten und 10 Versuchspferden handelt es sich um ein zahlenmässig bescheidenes Material. Immerhin darf wohl festgehalten werden, dass Physiogel® vom Pferd gut vertragen wird. Als einziges Tier zeigte unser Versuchspferd Nr. V eine wahrscheinlich allergische Reaktion auf die Infusion von Physiogel®, die auch bei den Intradermaltests wieder nachgewiesen werden konnte.

Wir führten diese urticarielle Reaktion auf eine im Jahr 1972 durchgeführte Sensibilisierung dieses Tieres mit BPO<sub>20</sub>-BGG (Benzylpenicilloyl-Bovine-Gamma Globulin) zurück, da bovines Gammaglobulin in dem für die Herstellung der Infusionsgelatine verwendeten Rinder-Kollagen-Material vorkommt [24].

Mit der beim menschlichen Patienten gefundenen allergischen Zwischenfallhäufigkeit von 0,15% [4, 5, 6, ] muss vermutlich auch beim Pferd gerechnet werden.

Wir erachten es deshalb als unumgänglich, dass die mit Physiogel® oder vergleichbaren Präparaten behandelten Pferde während der ganzen Infusionszeit klinisch betreut und genau beobachtet werden.

## Zusammenfassung

Verweildauer und Verträglichkeit des Plasmaersatzpräparates Physiogel® werden untersucht.

Die bei 10 normovolämischen Pferden ermittelte Verweildauer ergab eine biologische Halbwertszeit von 1½ Stunden. Nach klinischen Erfahrungen darf beim hypovolämischen Patienten eine deutlich längere Verweildauer angenommen werden.

Alle 68 Patienten- und 10 Versuchspferde haben das Präparat Physiogel® gut vertragen. Ein Versuchspferd zeigte eine flüchtige urticarielle Reaktion. Andere Zwischenfälle in Form von allergischen Reaktionen, Gerinnungsstörungen, Herz- oder Kreislaufschäden und Schädigungen der Niere wurden nicht beobachtet.

## Résumé

Les auteurs ont examiné la durée d'action et la compatibilité du succédané du plasma: «Physiogel®» (gelatin-plasma expander) chez le cheval.

La période de demi-valeur du Physiogel® trouvée chez dix chevaux normovolémiques s'élève à une heure et demie. Se basant sur l'expérience clinique on peut admettre que chez le patient hypovolémique la durée d'action est nettement prolongée.

Sur 68 chevaux privés et 10 chevaux d'essai, un seul cheval d'essai n'a pas bien toléré les infusions de Physiogel®. Il a fait une légère réaction anaphylactique. D'autres incidents tels que: réactions allergiques, troubles de la coagulation, troubles cardiaques ou circulatoires, affections rénales n'ont pas été observés.

### Riassunto

Il lavoro concerne la persistenza e la compatibilità del succedaneo del plasma Physiogel®.

L'accertamento della persistenza eseguito in 10 cavalli normovolemici ha dato come risultato un tempo di dimezzamento di 1½ ora. Secondo l'esperienza clinica si può presumere che la persistenza in soggetti ipovolemici sia più lunga.

Tutti i 68 pazienti trattati e i 10 animali impiegati per la ricerca hanno sopportato bene il preparato Physiogel®. Uno dei soggetti normali ha mostrato una fugace reazione urticarioide. Altri incidenti quali reazioni allergiche, disturbi della coagulazione, alterazioni cardiocircolatorie e danneggiamenti renali non sono stati osservati in nessun caso.

### Summary

Persistence and compatibility of a gelatin-plasma expander Physiogel® have been investigated. The biological half life time has been shown to be 1½ hours. It was examined in 10 normovolaemic horses. We can assume that the half life will be considerably longer in hypovolaemic horses.

The compatibility of Physiogel® has been good in 68 patients and 10 experimental horses. One horse showed a mild urticaria. Other incidents of allergic reactions, haemostatic disturbances, heart or circulatory failures and kidney damages were not observed.

### Literatur

- [1] *Aeberhard P. und Ballmer P.M.*: Kolloidosmotischer Druck, Physiogelelimination und Eiweissrestitution in der postoperativen Phase. Inauguraldissertation Universität Bern 1975. – [2] *Affolter U., Elsässer R. und Freihofer U.A.*: Der Kolloidosmotische Druck im Serum während schweren Operationen. Inauguraldissertation Universität Bern 1973. – [3] *Bergmann J. and Loxley R.*: The determination of hydroxyproline in urine hydrolysates. *Clin. Chim. Acta* 27, 347–349 (1970). – [4] *Dabev D. und Struck H.*: Eine vereinfachte Methode zur Bestimmung des freien Hydroxyprolins im Serum. *Z. klin. Chem. und klin. Biochem.* 7, 498–500 (1969). – [5] *Dabev D. und Struck H.*: Microliter Determination of Free Hydroxyproline in Blood Serum. *Biochem. Med.* 5, 17–21 (1971). – [6] *Eichler J. und Stephan G.*: Vergleichende Untersuchungen nach Infusion von Plasmaexpander. *Münch. Med. Wschr.* 109, 1420–1425 (1967). – [7] *Grawehr R. und Müller P.H.*: Verwendung und Verträglichkeit von Physiogel® am Inselspital Bern 1970–1972. Inauguraldissertation Universität Bern 1973. – [8] *Griem W., Czok G. und Lang K.*: Histologische und physiologische Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung des Plasmaexpanders Gelifundol. *Anästhesist* 13, 321–324 (1964). – [9] *Hässig A. und Stampfli K.*: Plasma Substitutes Past and Present. Modified Gelatines as Plasma Substitutes. *Bibl. Haematol.* 33, 1–8 (1969). – [10] *Hogan J.J.*: The intravenous use of colloidal (gelatin) solutions in shock. *J. amer. med. Ass.* 64, 721–726 (1915). – [11] *Jaeschke G.*: Zur routinemässigen Bestimmung des freien Hydroxyprolins im Pferdeserum. *Zbl. Vet. Med. A.* 22, 89–101 (1975). – [12] *Jean M. und Thomson J.*: A practical guide to blood coagulation and haemostasis. J. & A. Churchill, London 1970. – [13] *Kummer H. und Lundsgaard-Hansen P.*: The influence of clinical dextran and modified gelatin on hemorrhagic diathesis in irradiated, thrombocytopenic dogs. *Helv. med. Acta* 34, 244–254 (1968). – [14] *Lazary S., de Weck A.L., Gerber H., Schatzmann U. und Straub R.*: Characteristics of the in vitro Stimulation of Horse Leucocytes by Phytohemagglutinin and Antigen. *Immun.-Forsch.* 145, 364–375 (1973). – [15] *Lundsgaard-Hansen P.*: Blutersatzmittel. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Kuemmerle und Goossens. 2. Auflage. G. Thieme, Stuttgart 1973. – [16] *Maurer P.H.*: Antigenicity of Oxypolygelatin and gelatin in man. *J. exp. Med.* 100, 497–513 (1954). – [17] *Maurer P.H.*: Antigenicity of gelatin in Rabbits and other species. *J. exp. Med.* 100, 515–523 (1954). – [18] *Maurer P.H.*: Immunologische Untersuchungen mit Plasmaersatzmitteln. *Klin. Wschr.* 38, 417–421 (1960). – [19] *Maurer P.H. und Lebovitz H.*: Studies on the antigenicity of modified fluid gelatin. *J. Immunol.* 76, 335–341 (1956). – [20] *Meisel G. und Zöckler H.*: Anaphylaktische Reaktion nach der Gabe von Plasmaexpandern auf Gelatinebasis. *Bibl. haematol.* 37, 348–353 (1971). – [21] *Neumann R.E. und Logan M.A.*: The determination of Hydroxyproline. *J. Biol. Chem.* 184, 299–306 (1950). – [22] *Neuhof H., Berndt E.D., Ditter H. und Hey D.*: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Plasmaersatzmittel auf das Gerinnungssystem.

Anästhesist 23, 21–29 (1974). – [23] [ *Nitschmann H.* und *Stoll H.R.*: Gelatine als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Plasmaersatzmitteln. *Pharmazeut. Zeitung* 42, 1594–1601 (1968). – [24] *Schatzmann U., de Weck A.L., Gerber H., Lazary S., Straub R.* and *Pauli B.*: Active and Passive Cutaneous Anaphylaxis in the Horse Following Immunization with Benzylpenicilloyl-Bovine-Gamma Globulin (BPO<sub>20</sub>-BGG). *Res. vet. Sci.* 15, 347–352 (1973). – [25] *Schwick G.* und *Freund U.*: Immunologische Untersuchungen mit Hämaccel. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 737–741 (1962). – [26] *Stoll H.R.*: Untersuchungen über modifizierte Gelatinen. Inauguraldissertation, Universität Bern 1967. – [27] *Straub R., Müller M.* und *Gerber H.*: Schock beim Pferd. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 120, 489–499 (1978). – [28] *Tschirren B., Affolter U., Elsässer R., Freihofer U.A., Grawehr R., Müller P.H.* und *Lundsgaard-Hansen P.*: Der klinische Plasmaersatz mit Gelatine: Zwölf Jahre Erfahrungen mit 39 320 Einheiten Physiogel. *Infusionstherapie* 1, 651–662 (1973/74). – [29] *Zekorn D.*: Intravascular Retention, Dispersal, Excretion and Break-Down of Gelatin Plasma Substitutes. *Bibl. haematol.* 33, 131–140 (1969). – [30] *Zeller R.*: Kreislaufbehandlung bei Koliken des Pferdes. *Tierärztl. Praxis* 1, 75–79 (1973).

## BUCHBESPRECHUNGEN

**Neuere Erkenntnisse über Fischinfektionen.** Vorträge gehalten auf dem Münchner Fischereibiologischen Seminar vom 26. bis 28.10. 1976. Herausgegeben durch H.H. Reichenbach-Klinke in «Fisch und Umwelt», Heft 5, Gustav Fischer, Stuttgart 1978 mit 56 Seiten, 11 Abbildungen und 11 Tabellen. Preis DM 24.–.

Auch die 2. Folge dieser Vortragsreihe ist recht heterogen. Die 7 Einzelvorträge befassen sich mit vergleichender Virusforschung bei fischpathogenen Rhabdoviren, ätiologischer Abklärung der Erythrodermatitis (einer bakteriellen Hautkrankheit der Karpfen), mit der Anwendung von indirekter Fluoreszenz zur Schnelldiagnostik beim Rhabdovirus carpio, wie auch allgemeinen Hinweisen für bakterielle Routinediagnostik beim Fisch. Recht ausführlich wird eine umweltbedingte Faktorenkrankheit (Kiemennekrose) dargelegt. Umrahmt wird dieser Vortragszyklus durch stichwortartige (oft vage formulierte) Gedanken zur Fischseuchenbekämpfung und zu Problemen bei Intensivhaltung von Fischen. Der Herausgeber fügt den Referaten noch 16, mehr oder weniger zum Thema passende, Literaturauszüge an.

Lobend zu erwähnen sind die durchwegs übersichtlichen Tabellen und die gute Qualität der Abbildungen.

Sowohl der Ichthyologe wie auch der Fischzüchter wird dieser Vortragsreihe interessante Angaben entnehmen können.

*W. Meier, Bern*

**Rindfleischproduktion.** Von *H. Bogner* und Mitarbeitern. Tierzuchtbücherei; 485 Seiten, 145 Abb., 172 Tab., 1978. Verlag E. Ulmer, Stuttgart. Preis DM 88.–.

Zehn Fachleute beteiligen sich am vorliegenden Werk, in welchem sämtliche Probleme, welche die Rindfleischproduktion betreffen, im Detail, aber allgemeinverständlich behandelt werden. Es kommen demnach zur Behandlung die ernährungsphysiologischen Grundlagen, die Fütterung aller Mastkategorien, die Formen der Rindfleischproduktion, Verfahrenstechnik sowie die Prophylaxe. Weiter werden die Schlachtkörperrohprodukte und ihre Bewertung und schliesslich die Züchtung auf Fleischleistung, inklusive Prüfungsverfahren, dargelegt. Das ausgezeichnet präsentierte Buch enthält nicht nur eine gründliche Bestandesaufnahme, sondern auch die kritische Wertung der in der Praxis als bewährt geltenden Verfahren; dabei kommt der jeweiligen ökonomischen Beurteilung die nötige Beachtung zu. Dem Buch kommt für Beratungsfachleute, fortschrittlich eingestellte Praktiker und selbstredend auch für die angesprochenen Studierenden und Hochschulspezialisten grundlegende Bedeutung zu.

*W. Weber, Bern*