

Aus dem
Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Eichler

Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die
Produktqualität und Haltbarkeit von
Erythrozytenkonzentraten

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2007

Vorgelegt von:
Timotheus Speer
Geboren am 08.09.1981 in Zweibrücken

-
1. **Tag der Promotion:**
 2. **Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Menger**
 3. **Berichterstatter:**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Zusammenfassung.....	7
1.1 Zusammenfassung.....	7
1.2 Summary.....	9
2 Einleitung.....	10
3 Material und Methodik.....	12
3.1 Untersuchungsmaterial.....	12
3.2 Blutspender.....	12
3.2.1 Spenderauswahl und Spendevoraussetzungen.....	12
3.2.2 Zuweisung der Blutspender zu den einzelnen Herstellungsverfahren.....	13
3.3 Herstellung der Erythrozytenkonzentrate.....	13
3.3.1 Vollblutspende.....	13
3.3.2 Präparative Erythrozytaphereseverfahren.....	15
3.3.3 Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.....	18
3.3.4 Bestrahlung der Erythrozytenkonzentrate.....	20
3.4 Lagerung der Erythrozytenkonzentrate nach Herstellung.....	21
3.5 Messparameter.....	21
3.5.1 Messzeitpunkte.....	21
3.5.2 Methoden.....	22
3.6 Statistische Analyse der Daten.....	23
3.6.1 Statistische Berechnungen.....	23
3.6.2 Methoden der graphischen Darstellung der Daten.....	23
4 Ergebnisse.....	24
4.1 Haltbarkeitsuntersuchungen zur Produktqualität in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren.....	24
4.1.1 Volumina der Erythrozytenkonzentrate der einzelnen Herstellungsverfahren am Tag der Herstellung.....	24
4.1.2 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit SAG-M als Additivlösung.....	25
4.1.3 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit PAGGS-M als Additivlösung.....	35
4.1.4 Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit SAG-M als Additivlösung.....	45
4.1.5 Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit PAGGS-M als Additivlösung.....	55
4.1.6 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem kontinuierlichen Aphereseverfahren Alyx hergestellt.....	65
4.1.7 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem diskontinuierlichen Aphereseverfahren MCS+ hergestellt.....	75

4.1.8	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem kontinuierlichen Aphereseverfahren Alyx hergestellt.....	85
4.1.9	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem diskontinuierlichen Aphereseverfahren MCS+ hergestellt.....	95
4.1.10	Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	105
4.2	Zusammenfassende Darstellungen der Untersuchungen zur Produktqualität	115
4.2.1	Darstellung statistisch signifikanter Unterschiede verschiedener Produktionsverfahren im Vergleich.....	115
4.2.2	Zusammenfassende Darstellung der Haltbarkeitsuntersuchungen abhängig vom Herstellungsverfahren.....	124
5	Diskussion.....	125
5.1	Qualitätsparameter	125
5.1.1	Freies Hämoglobin, Hämolyserate	125
5.1.2	ATP	126
5.1.3	Weitere Parameter.....	127
5.1.4	Ausblick	127
5.2	Lagerung von Erythrozytenkonzentraten.....	127
5.2.1	Veränderungen der Erythrozyten während der Lagerung	127
5.2.2	Einfluss der Lagerungstemperatur.....	129
5.2.3	Einfluss des verwendeten Beutelsystems	130
5.3	Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut	130
5.3.1	Leukozytendepletion.....	130
5.4	Additivlösungen	132
5.4.1	Inhaltsstoffe und deren Wirkungen.....	132
5.4.2	Additivlösungen PAGGS-M und SAG-M.....	134
5.5	Aphereseverfahren	136
5.5.1	Auswirkungen für den Blutspender.....	136
5.5.2	Vergleich mit konventionellen Herstellungsverfahren.....	136
5.5.3	Vergleich zwischen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Verfahren.....	139
5.6	Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten.....	140
5.6.1	Bestrahlungsindikationen.....	140
5.6.2	Auswirkung der Bestrahlung auf Erythrozyten.....	140
5.6.3	Bestrahlungszeitpunkt	143
5.7	Kryokonservierung von Erythrozytenkonzentraten	144
5.7.1	Indikationen zur Kryokonservierung	144
5.7.2	Auswirkung der Kryokonservierung auf die Erythrozyten	144
5.7.3	Produktion kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate	145

5.7.4	Vergleich zwischen manuellen und automatisierten Verfahren	148
5.8	Kritische Synopse der verschiedenen Herstellungsverfahren	149
6	Literaturverzeichnis.....	150
7	Publikationen	162
7.1	Originalartikel.....	162
7.2	Kongressbeiträge (Poster).....	162
8	Dank.....	163
9	Lebenslauf.....	164

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosin-diphosphat
ATP	Adenosin-triphosphat
BPG	Bisphosphoglyzerat (Diphosphoglyzerat)
EK	Erythrozytenkonzentrat
fHb	freies Hämoglobin
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
SOP	Standard Operating Procedure
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Produktqualität und Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten

Es existieren verschiedene validierte Verfahren zur Herstellung von Erythrozytenkonzentraten. Diese weisen eine unterschiedliche Produktqualität und Haltbarkeit auf. In der vorliegenden Dissertation wurden deshalb mit 10 verschiedenen Verfahren insgesamt 150 Erythrozytenkonzentrate hergestellt und bezüglich Produktqualität und Haltbarkeit verglichen.

So wurden Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit den Additivlösungen PAGGS-M und SAG-M, Doppel-Erythrozytenkonzentrate mit den Aphereseverfahren Alyx und MCS+ sowie kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate mit einem manuellen und einem automatisierten Verfahren (ACP215) hergestellt. Ein Vergleich zwischen unbestrahlten und mit 30 Gy bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde durchgeführt. Volumen, Hämoglobingehalt, Hämatokrit, freies Hämoglobin, ATP, Kalium, pH-Wert sowie die Osmolalität (bei den kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten) wurden direkt nach Herstellung und wöchentlich bis zum Ende der Haltbarkeit bestimmt.

Mit den Aphereseverfahren Alyx und MCS+ hergestellte Erythrozytenkonzentrate weisen am Ende der Haltbarkeit eine geringere Hämolyserate (Alyx $0,25 \pm 0,07$ %, MCS+ $0,21 \pm 0,06$ %) und Kaliumgehalt (Alyx: $55,7 \pm 4,9$ mmol/l, MCS+ $55,8 \pm 4,5$ mmol/l) als konventionell aus Vollblut hergestellte Erythrozytenkonzentrate auf. Der höchste ATP-Gehalt aller Verfahren ist am Ende der Haltbarkeit bei Erythrozytenkonzentraten mit der Additivlösung PAGGS-M (447 ± 69 μ mol/l) zu verzeichnen. Bestrahlung übt einen direkten Effekt auf den Erythrozytenmetabolismus aus und führt zu einer signifikant höheren Hämolyserate und Kaliumkonzentration ($p < 0,05$) sowie einem niedrigeren ATP-Gehalt als bei unbestrahlten Produkten. Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate stehen den anderen Verfahren bezüglich der Produktqualität nicht nach.

Hämolyserate und Kaliumgehalt sind verfahrensabhängige Größen und zeigen bei Apherese-Erythrozytenkonzentraten die niedrigsten Werte. Der ATP-Gehalt ist von der Additivlösung abhängig und weist bei Erythrozytenkonzentraten mit der Additivlösung PAGGS-M die höchsten Werte auf. Die Bestrahlung übt einen negativen Effekt auf die Produktqualität von Erythrozytenkonzentraten aus und sollte speziellen Indikationen vorbehalten bleiben. Aufgrund der hohen Herstellungskosten stellen kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate keine Alternative zu den anderen Herstellungsverfahren dar; mit Kryokonservierung ist es jedoch möglich, die Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten

deutlich zu erhöhen, was eine Möglichkeit zur Erhöhung der Versorgungssicherheit für Erythrozytenkonzentrate mit seltenen Blutgruppenkonstellationen darstellt.

1.2 Summary

Influence of production method on quality and shelf live of packed red cells

Currently many different validated methods for productions of packed red cells are known. However, these products show a wide variety of quality and shelf live. The aim of this dissertation was to compare ten different production methods of packed red cells concerning quality and shelf live.

150 red blood cell concentrates were produced from 15 samples per production method. Packed red cells were obtained from whole blood supplemented with the additive solutions SAG-M or PAGGS-M respectively by using the apheresis techniques MCS+ or Alyx (double-unit) and either irradiated (30 Gy) or not irradiated. Additionally cryo-preserved packed red cells were obtained by a manual or an automatised (ACP215) process. Until the end of shelf life, volume, hemoglobin, hematocrit, rate of hemolysis, ATP, potassium, pH and osmolality (only cryo-preserved packed red cells) were determined weekly.

Packed red cells obtained by apheresis (Alyx, MCS+) displayed a lower rate of hemolysis (Alyx $0,25 \pm 0,07$ %, MCS+ $0,21 \pm 0,06$ %) and potassium concentration (Alyx: $55,7 \pm 4,9$ mmol/l, MCS+ $55,8 \pm 4,5$ mmol/l) at the end of shelf life than conventionally produced whole blood supplemented with the additive solutions PAGGS-M and SAG-M. Packed red cells with PAGGS-M as additive solution displayed highest levels for ATP at the end of shelf live (447 ± 69 μ mol/l). Irradiated products compared to non-irradiated products displayed a direct effect on form and metabolism of erythrocytes resulting in significantly higher rates of hemolysis and potassium concentration ($p < 0,05$) and lower levels of ATP. Cryo-preserved packed red cells were comparable to other methods of preservation in regards to product quality.

Depending on the production method, the rate hemolysis and potassium concentration varied displaying the lowest levels in packed red cells obtained by apheresis. ATP concentration correlated with the additive solution and displayed highest levels in packed red cells preserved with PAGGS-M. Irradiation caused a negative effect on quality of packed red cells and should be reserved for special indications. Due to high production costs, cryopreserved packed red cells are no alternative for the other production methods. As the shelf life of cryopreserved packed red cells can be prolonged to several years this method offered a possibility to supply patients with rare blood groups.

2 Einleitung

Blutprodukte stellen einen unerlässlichen Bestandteil in der Behandlung unterschiedlichster Erkrankungen dar und viele chirurgische Eingriffe werden erst durch deren gezielten Einsatz möglich (1, 2). Dabei sind Erythrozytenkonzentrate diejenigen Blutprodukte, die am häufigsten eingesetzt werden. So wurden im Jahr 2006 im Universitätsklinikum des Saarlandes 18.172 Erythrozytenkonzentrate, 4.971 Thrombozytenkonzentrate und 4.214 Gefrierplasmakonzentrate transfundiert. Diese Zahlen unterstreichen den Stellenwert der Transfusionsmedizin in der klinischen Medizin.

Blutprodukte sind Arzneimittel und unterliegen damit strengen gesetzlichen Richtlinien, in denen der Prozess von Blutspende über Blutkomponentenpräparation bis schließlich zur Transfusion genau geregelt wird. Folgende Gesetze und Richtlinien sind darin involviert:

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)
- Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG)
- Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG)
- Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG)
- Gesetz über Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (Transplantationsgesetz – TPG)
- Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)
- Arzneimittel und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)
- Leitfaden der Guten Herstellungspraxis (GMP)
- Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung (Strahlenschutzgesetz – StrlSchV)
- Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (Arzneimittelbestrahlungsverordnung – AMRadV)
- Betriebsverordnung für Arzneimittelherstellungsbetriebe

Laut § 15 des Transfusionsgesetzes wird für Blutspendeeinrichtungen ein System zur Qualitätssicherung vorgeschrieben (3), wobei es schwierig erscheint, für ein biologisches Produkt wie Erythrozytenkonzentrate den Begriff „Qualität“ zu definieren. Nach DIN EN ISO 9000:2005, der gültigen Norm zum Qualitätsmanagement, wird Qualität allgemein folgendermaßen definiert:

Qualität ist der Grad, in dem ein Satz inhärenter Merkmale Anforderungen erfüllt.

Dies gilt auch für Qualitätssicherung in der Transfusionsmedizin. Dabei sind nach DIN EN ISO-Definition mit „Merkmalen“ die verschiedenen Blutprodukte und mit „Anforderungen“ die gesetzlich festgelegten Richtlinien gemeint. Die für die Bundesrepublik Deutschland

geltenden Qualitätsanforderungen für Blutprodukte sind insbesondere in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutbestandteilen“ des Paul Ehrlich Instituts (4) festgelegt. Dabei wird versucht, durch die Bestimmung chemischer und physikalischer Größen Qualität insbesondere im Sinne einer Reproduzierbarkeit zu objektivieren.

Wie die Verbrauchszahlen von Blutprodukten im Universitätsklinikum des Saarlandes zeigen, machen Erythrozytenkonzentrate den Hauptanteil an transfundierten Blutprodukten aus. Diese können mit unterschiedlichen Verfahren hergestellt werden. So kann ein Erythrozytenkonzentrat aus Vollblut oder auch mit automatisierten Aphereseverfahren gewonnen werden. Ferner können diese mit ionisierender Strahlung bestrahlt werden, um das Risiko der Entstehung einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen zu minimieren. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit der Kryokonservierung, um die Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten zu erhöhen. All diese Herstellungsverfahren üben unterschiedlichste Effekte auf den Erythrozytenmetabolismus und die Erythrozytenmorphologie aus, die sich in der Qualität und der Haltbarkeit des Endproduktes, des Erythrozytenkonzentrates, niederschlagen.

Noch nie wurden die am häufigsten eingesetzten Herstellungsverfahren systematisch mit einander verglichen. So wurden im Rahmen dieser Dissertation mit zehn validierten Verfahren insgesamt 150 Erythrozytenkonzentrate hergestellt und deren Qualität durch wöchentliche Messungen von Qualitätsparametern bis zum Ende der Haltbarkeit untersucht; dazu wurden über 7000 einzelne Messwerte erhoben. Die in Deutschland geltenden Gesetze, Richtlinien und Leitlinien zur Regelung des Transfusionswesens kamen dabei zur Anwendung (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Hierbei wurden teilweise deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Herstellungsverfahren in Bezug auf Produktqualität und Haltbarkeit festgestellt. Nicht nur für den Transfusionsmediziner, sondern auch für den transfundierenden Arzt ist es deshalb wichtig, die Vor- und Nachteile der einzelnen Herstellungsverfahren zu kennen, um so Erythrozytenkonzentrate effektiv und effizient einsetzen zu können.

3 Material und Methodik

3.1 Untersuchungsmaterial

Erythrozytenkonzentrate wurden an jeweils drei aufeinander folgenden Tagen nach den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG) hergestellt.

Die Anzahl, der mit den einzelnen Herstellungsverfahren jeweils hergestellten Erythrozytenkonzentrate, richtete sich nach der vom Paul-Ehrlich-Institut für die Zulassung als Arzneimittel geforderten herzustellenden Anzahl an Erythrozytenkonzentraten.

Hergestellte Blutprodukte	Anzahl hergestellter Erythrozytenkonzentrate
Erythrozytapheresekonzentrat, Baxter Alyx, unbestrahlt	15
Erythrozytapheresekonzentrat, Haemonetics MCS+, unbestrahlt	14
Erythrozytapheresekonzentrat, Baxter Alyx, bestrahlt	15
Erythrozytapheresekonzentrat, Haemonetics MCS+, bestrahlt	14
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung SAG-M, unbestrahlt	15
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt	14
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung SAG-M, bestrahlt	15
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt	17
Kryokonserviertes, manuell hergestelltes Erythrozytenkonzentrat	12
Kryokonserviertes, apparativ mit Haemonetics ACP 215 hergestelltes Erythrozytenkonzentrat	19

Tabelle 1

Hergestellte Blutprodukte mit Anzahl der jeweils hergestellten Erythrozytenkonzentrate.

3.2 Blutspender

3.2.1 Spenderauswahl und Spendevoraussetzungen

Die Blutspender wurden nach den allgemeinen Richtlinien zur Spenderauswahl (4) ausgewählt. Sie wurden vor der Blutspende über die Bedeutung und Durchführung sowie die Nebenwirkungen des Eingriffs der Blutspende aufgeklärt und haben schriftlich in die Blutspende eingewilligt.

Vor der Blutspende wurde gemäß der Richtlinien des Paul-Ehrlich-Instituts sowie der SOPs des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin die Spendetauglichkeit festgestellt.

3.2.2 Zuweisung der Blutspender zu den einzelnen Herstellungsverfahren

Die Blutspender wurden bezüglich Alter und Geschlecht randomisiert den einzelnen Herstellungsverfahren zugewiesen.

Verfahren	Anzahl [-]	Geschlecht		Alter [Jahre]
		männlich	weiblich	
Erythrozytapheresekonzentrat, Baxter Alyx, unbestrahlt	15	8	7	29,6 ± 11,0
Erythrozytapheresekonzentrat, Haemonetics MCS+, unbestrahlt	14	7	7	29,8 ± 11,3
Erythrozytapheresekonzentrat, Baxter Alyx, bestrahlt	15	8	7	30,5 ± 10,9
Erythrozytapheresekonzentrat, Haemonetics MCS+, bestrahlt	14	7	7	34,5 ± 9,9
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung SAG-M, unbestrahlt	15	7	8	31,0 ± 11,8
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt	14	7	7	30,9 ± 10,7
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung SAG-M, bestrahlt	15	7	8	30,2 ± 12,3
Erythrozytenkonzentrat mit Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt	17	10	7	30,3 ± 10,3
Kryokonserviertes, manuell hergestelltes Erythrozytenkonzentrat	12	6	6	29,7 ± 11,6
Kryokonserviertes, apparativ mit Haemonetics ACP 215 hergestelltes Erythrozytenkonzentrat	19	10	9	30,5 ± 11,0

Tabelle 2

Alter (Mittelwert ± Standardabweichung), Geschlecht der Blutspender getrennt nach Herstellungsverfahren.

Bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung bestehen zwischen den einzelnen Herstellungsverfahren keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

3.3 Herstellung der Erythrozytenkonzentrate

3.3.1 Vollblutspende

Bei einer Vollblutspende wird Vollblut mit all seinen Komponenten entnommen. Dieses wird nach der Entnahme und Leukozytendepletion in seine Komponenten aufgetrennt (Separation) und somit ein Erythrozytenkonzentrat sowie ein Plasmakonzentrat hergestellt. Die Erythrozyten werden dabei in einer Nährlösung (Additivlösung, PAGGS-M oder SAG-M) resuspendiert.

3.3.1.1 Behältnisse

Es wurde jeweils das Composelect 4-fach Beutelsystem mit integriertem Vollblutfilter, 450 ml Entnahmehvolumen, 63 ml CPD, 100 ml Additivlösung, Predonation Sampling Beutel (Fresenius HemoCare) verwendet.

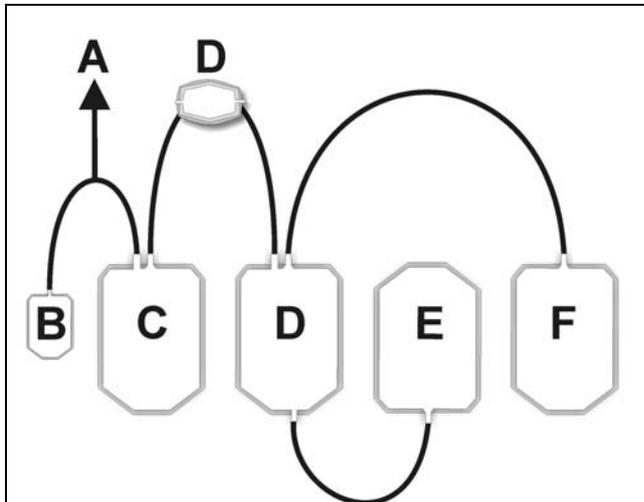


Abbildung 1
Composelect Beutelsystem, Fresenius HemoCare.

Nach Venenpunktion mit der integrierten Punktionsnadel (A) wird zunächst der Predonation Sampling Beutel (B) mit Blut gefüllt. Ist dieser vollständig mit Blut gefüllt, wird er abgeschweißt und daraus die Probenröhrchen für die vorgeschriebenen Untersuchungen des Spenderblutes gefüllt. Dann fließt das Blut in den Beutel (C), welcher 63 ml der Stabilisatorlösung CPD enthält. Zwischen Beutel C und D liegt der Filter für die Erythrozyteninfiltration (siehe 3.3.1.3). Aus diesem Beutel wird – nach Zentrifugation – mit dem Compomat-System (siehe 3.3.1.5) über den top-Abgang das Plasma in den Beutel E und über den bottom-Abgang die Erythrozyten in den Beutel F, welcher 100 ml der Additivlösung PAGGS-M bzw. SAG-M enthält, abgepresst.

Zusammensetzung je 100 ml	Stabilisator ACD-A	Stabilisator CPD	Additivlösung SAG-M	Additivlösung PAGGS-M
Citronensäure Monohydrat [mg]	800	327		
Natriumcitrat x 2 H ₂ O [g]	2,20	2,63		
Glucose-Monohydrat [g]	2,24	2,55	0,9	0,94
Natriumhydrogenphosphat x 2 H ₂ O [mg]		251		111
Dinatriumhydrogenphosphat x 2 H ₂ O [mg]				114
Adenin (Hydrochlorid) [mg]			16,9	25
Guanosin [mg]				4,1
Mannitol [g]			0,54	1,0
Natriumchlorid [mg]			877	421
Aqua ad injectabilia	ad 100 ml			

Tabelle 3

Zusammensetzung der verwendeten Additivlösungen (SAG-Mannitol, PAGGS-Mannitol) sowie der Stabilisatoren (ACD-A, CPD) je 100 ml.

3.3.1.2 Durchführung der Blutentnahme

Nach antiseptischer Desinfektion der Punktionsstelle über der Cubitalvene erfolgt die Blutentnahme. Blut und Stabilisatorlösung werden durch die Mischwaage (Firma Biotrans, NPBI) automatisch miteinander vermischt. Als Füllvolumen wurde jeweils 450 ml eingestellt, wobei die Spendedauer zehn Minuten nicht überschritt.

3.3.1.3 Vollblutinlinefiltration

Nach einer Lagerung für mindestens 3 Stunden bei 19-23 °C werden die Vollblute mit dem im Beutelsystem integrierten Inlinefilter filtriert. Damit werden ca. 99,9 % der Leukozyten und Thrombozyten entfernt (Leukozytendepletion).

3.3.1.4 Komponentenauftrennung

Durch Zentrifugation (Heraeus Cryofuge 6000i, Programm Nr. 4, Stufe 7, 3670 RPM, Zentrifugationsdauer 14 Minuten, Bremsstufe 5, Temperatur 20 °C) werden die filtrierten, leukozytendepletierten Vollblute in ihre Komponenten (Erythrozyten, Buffy Coat, Plasma) aufgetrennt.

3.3.1.5 Separation

Mit einem Blutzellseparator (Compomat, Fresenius NBPI) erfolgt ein automatisches Überpressen von Plasma über den top-Abgang in einen Leerbeutel und ein Überpressen von Erythrozyten über den bottom-Abgang in einen Beutel mit Additivlösung. Danach werden die Beutel steril voneinander abgeschweißt (Handschweißgerät Terumo) und die abgetrennten Erythrozyten mit der Additivlösung (PAGGS-M bzw. SAG-M) vermischt.

3.3.2 Präparative Erythrozytaphereseverfahren

Bei einer Erythrozytapherese handelt es sich um eine Methode zur extrakorporalen Auftrennung des Spendervollblutes in seine Komponenten. Dabei können Erythrozyten in hoher Reinheit gewonnen werden. Die übrigen Blutkomponenten (Plasma, Thrombozyten usw.) werden dem Spender wieder refundiert.

Dabei wird zwischen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Aphereseverfahren unterschieden. Bei diskontinuierlichen Verfahren (wie Haemonetics, MCS+) werden die Arbeitsschritte Entnahme, Separation und Reinfusion nacheinander abgearbeitet; bei kontinuierlichen Verfahren (Baxter, Alyx) erfolgt die Separation des Erythrozytenkonzentrates durchgehend an der Separationskammer unabhängig von Entnahme und Reinfusion.

3.3.2.1 Diskontinuierliches Aphereseverfahren, Haemonetics MCS+

Das Apheresesystem (Haemonetics, MCS+) wird mit dem Aphereseset (Haemonetics, SDR-Set 942F), der Antikoagulans-Lösung (Haemonetics, CPD 50 ml) und der Additivlösung (Haemonetics, PAGGS-M) sowie NaCl-Lösung bestückt. Nach Eingabe der Spenderdaten erfolgt ein automatisches Vorfüllen des Systems mit Antikoagulans- und Additivlösung. Nach Punktion der Cubitalvene des Spenders und Entnahme von Probenröhrchen zur Durchführung der vorgeschriebenen Tests wird das Verfahren manuell gestartet. Das Blut wird in die Zentrifugenglocke eingeleitet und das Antikoagulans zugegeben. Es erfolgen zwei Verarbeitungszyklen. Dabei wird Blut entnommen, in der MCS+ zentrifugiert (Abtrennung von Plasma und Buffy Coat), die Erythrozyten aus der Zentrifugenglocke in den Primärerythrozytenbeutel ausgeleitet und das Plasma, der Buffy Coat und das überschüssige Erythrozytenvolumen zum Spender zurückgeleitet. Nach Erreichen des Zielvolumens wird dem entnommenen Erythrozytenkonzentrat automatisch die Additivlösung zugegeben.

Filtration

Nach einer Zwischenlagerung von mindestens 30 Minuten und maximal 2 Stunden bei 19–23 °C erfolgt die Inline-Filtration der hängenden Erythrozytenkonzentrate durch Schwerkraft. Dieser Filtrationsvorgang muss innerhalb von minimal 10 Minuten und maximal 45 Minuten abgeschlossen sein.

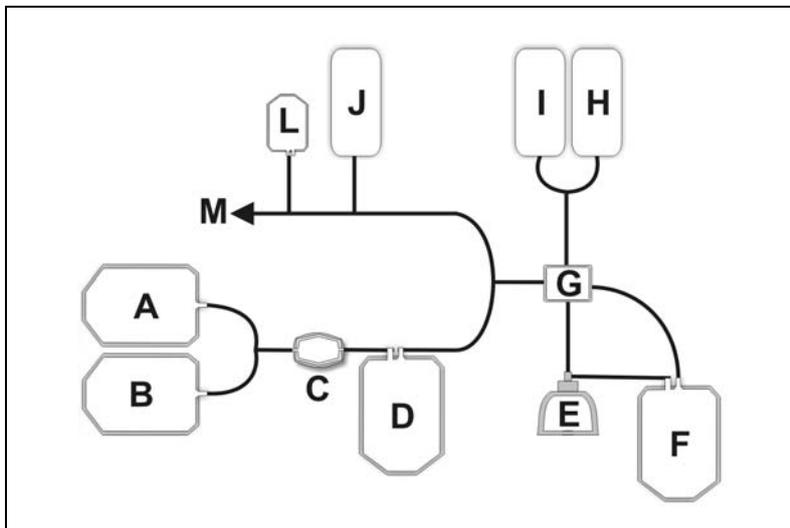


Abbildung 2
Haemonetics MCS Set.

Nach Venenpunktion mit der integrierten Punktionsnadel (M) wird zunächst der Predonation Sampling Beutel (L) mit Blut gefüllt. Ist dieser mit Blut gefüllt, wird er abgeschweißt und daraus die Probenröhrchen für die vorgeschriebenen Untersuchungen des Spenderblutes gefüllt. Aus dem Beutel mit der Antikoagulans-Lösung (J) wird diese dem Vollblut zugeführt. Dieses wird nun über eine Kassette (G) in die Zentrifugenglocke (E) geleitet, wo das Blut in seine Komponenten aufgetrennt wird. Dabei wird die Additivlösung PAGGS-M (I) und NaCl (H) zugeführt. In einem Restbeutel (F) werden alle nicht-erythrozytären Bestandteile gesammelt, um dem Spender wieder zugeführt zu werden. Das

Erythrozytenkonzentrat wird im Sammelbeutel (D) gesammelt und nach Durchlaufen des Leukozytendepletionsfilters (C) in die beiden Erythrozytenlagerungsbeutel (A, B) aufgeteilt.

3.3.2.2 Kontinuierliches Aphereseverfahren Baxter Alyx

Das Apheresesystem (Baxter Alyx) wird mit dem Aphereseset (Alyx Erythrozytenset R4R 5705) bestückt. An diesem Aphereseset sind die Stabilisatorlösung (ACD-A) und die Additivlösung (SAG-M) bereits vorkonnectiert. Die physiologische Kochsalzlösung wird über einen integrierten Sterilfilter angeschlossen. Nach Eingabe der Spenderdaten erfolgt ein automatisches Vorfüllen des Systems mit Additiv- und Stabilisatorlösung. Nach Punktion der Cubitalvene des Spenders und Entnahme von Probenröhrchen zur Durchführung der vorgeschriebenen Tests wird das Verfahren manuell gestartet. Zu Beginn der Entnahmephase füllt das Gerät das Set mit Blut vor, um die bereits im System befindlichen Flüssigkeiten zu verdrängen. Während dem Spender Vollblut entnommen wird, wird ihm Antikoagulans in einem Verhältnis Vollblut zu Antikoagulans von 11 : 1 zugesetzt. Während der Entnahmephase wird antikoaguliertes Blut gleichzeitig zum Verarbeitungsbeutel und zur Separationskammer befördert. Die Zentrifuge in der Separationskammer trennt das antikoagulierte Vollblut in Plasma und Erythrozyten. Eine Plasmapumpe saugt das Plasma aus der Separationskammer in den Plasmabeutel, während die zellulären Bestandteile in den Erythrozytenbeutel befördert werden.

Nach Abschluss der Entnahmephase wechselt das Verfahren in die Reinfusionsphase. Dabei wird das Blut aus dem Verarbeitungsbeutel in die Zentrifuge zur weiteren Verarbeitung gepumpt, während dem Spender das gesammelte Plasma sowie NaCl reinfundiert werden. Danach beginnt eine weitere Entnahmephase. Dieser Wechsel von Entnahme- und Reinfusionsphase wird so lange fortgeführt, bis das Entnahmeverfahren abgeschlossen ist, d.h. das voreingestellte Produktvolumen gewonnen ist.

Nach der letzten Reinfusionsphase wird das Erythrozytenprodukt automatisch verarbeitet, indem die Additivlösung in einem Verhältnis von Erythrozyten zu Additivlösung von 2,1 : 1 hinzugefügt und die Erythrozyten-Additivlösung-Suspension über einen zwischengeschalteten Leukozytendepletionsfilter in die Produktbeutel befördert wird.

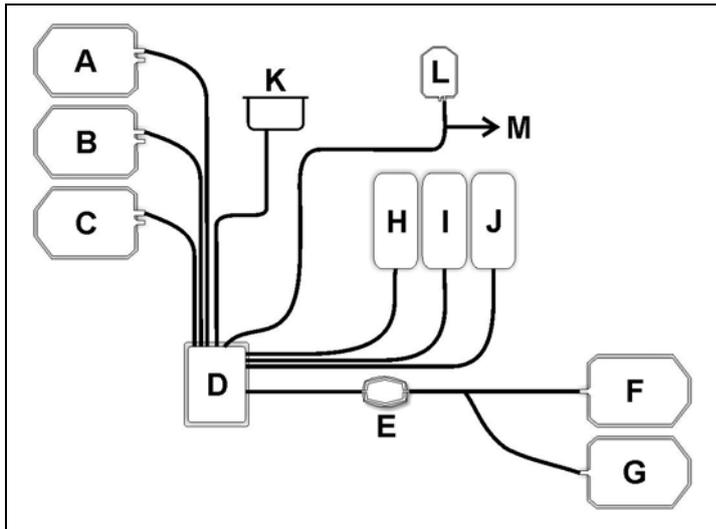


Abbildung 3
Baxter Alyx Set.

Nach Venenpunktion mit der integrierten Punktionsnadel (M) wird zunächst der Predonation Sampling Beutel (L) mit Blut gefüllt. Daraus werden die Probenröhrchen mit Blut für die vorgeschriebenen Untersuchungen des Spenderblutes befüllt. Über eine Kassette (D) wird Vollblut sowohl in den Verarbeitungsbeutel (C) als auch in die Separationskammer (K) geleitet. Antikoagulans-Lösung (H), Additivlösung (I) und NaCl (J) gelangen ebenfalls über die Kassette ins System. Die separierten Erythrozyten werden in den Erythrozytenbeutel (B) und Plasma in den Plasmabeutel (A) befördert. Aus dem Verarbeitungsbeutel wird der Separationskammer ständig Vollblut zugeführt (kontinuierliches Verfahren). Die separierten Erythrozyten werden nach Durchlaufen des Leukozytendepletionsfilter (E) in die Erythrozytenlagerungsbeutel (F, G) aufgeteilt.

3.3.3 Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate

Erythrozytenkonzentrate weisen eine durch das Herstellungsverfahren als auch durch die Erythrozytenlebensdauer determinierte maximale Haltbarkeit auf. Um die Lagerungsdauer der Erythrozytenkonzentrate zu erhöhen, existieren verschiedene Verfahren der Kryokonservierung. Dabei können Erythrozytenkonzentrate nach Zufuhr einer Gefrierlösung (Glycerol) bei rund $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ maximal 30 Jahre gelagert werden. Vor ihrer Verwendung muss die Gefrierlösung eliminiert werden und eine Additivlösung zugeführt werden (Rekonditionierung, Deglycerinisierung). Sowohl die Glycerinisierung als auch die Deglycerinisierung bzw. Rekonditionierung können manuell oder apparativ erfolgen.

3.3.3.1 Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate

Zunächst werden – wie in 3.3.2.1 beschrieben – Erythrozytenkonzentrate hergestellt.

Glycerinisierung und Kryokonservierung

An den Beutel des Erythrozytenkonzentrates wird der Beutel mit der Gefrierschutzlösung (Glycerol) steril angedockt und mit dieser im Verhältnis 1 : 1 vermischt. Zur kompletten Durchmischung wird die Suspension eine Stunde auf einem Agitator gelagert. Schließlich erfolgt durch steriles Anschweißen eines Überleitschlauches der Bluttransfer in den

Tiefkühlkonservierungsbeutel. Zur Schockgefrierung wird der Schockgefroster Colora Modell PSF 24 verwendet. Dabei werden die Erythrozytenkonzentrate in Metallkästchen gelegt, die für eine gleichmäßige Temperaturverteilung beim Einfriervorgang sorgen. Eine Kerntemperatur von -30 °C ist erreicht, wenn die Ist-Temperatur den eingestellten Sollwert von -70 °C wieder erreicht hat. Bis zur Rekonditionierung werden die Erythrozytenkonzentrate im Kühlhaus bei einer Temperatur von -80 °C gelagert

Rekonditionierung (Deglycerinisierung)

Zunächst wird das tiefgekühlte Erythrozytenkonzentrat eine Stunde bei Raumtemperatur gelagert. Nach Lagerung in einem Wasserbad bei 37 °C für 15-30 Minuten und sterilem Transfer in einen Leerbeutel wird die Erythrozyten-Glycerol-Suspension bei 20 °C und 3700 Upm über 8 Minuten zentrifugiert. Danach wird die Gefrierlösung abgepresst, 500 ml der Waschlösung (isotone NaCl-Lösung) zugegeben und vermischt. Nach anschließender erneuter Zentrifugation bei 20 °C und 3700 Upm über 8 Minuten wird der Überstand über eine steril angeschweißte Leitung abgelassen. Dieser Waschschrift wird 5-6 mal wiederholt. Nach dem letzten Waschschrift werden 70 ml der Waschlösung im vertriebsbereiten Erythrozytenkonzentrat belassen.

3.3.3.2 Apparativ mit Haemonetics ACP 215 hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate

Zunächst werden – wie in 3.3.2.1 beschrieben – Erythrozytenkonzentrate hergestellt. Diese werden bis zur weiteren Verarbeitung 6 Tage bei $1 - 6\text{ °C}$ gelagert.

Glycerinisierung und Kryokonservierung

Nach der 6-tägigen Lagerungszeit werden die Erythrozytenkonzentrate bei 1625 RPM über 4 Minuten zentrifugiert, um die Additivlösung zu entfernen und somit ein Erythrozytenkonzentrat mit einem Zielhämatokrit von $75 \pm 5\%$ zu erhalten. Nach sterilem Anschweißen wird das Erythrozytenkonzentrat in einen Gefrierbeutel (Baxter, Deerfield) übergeleitet. Dieser wird nun mit dem Glycerinisierungsset mit integriertem $0,22\text{ }\mu\text{m}$ Bakterienfilter (Haemonetics, LN 225) verbunden und das Set in die Haemonetics ACP 215 installiert. Nach Eingabe der entsprechenden Parameter und Auswahl des Glycerinisierungsprogramms startet der Glycerinisierungsvorgang. Dabei wird dem Erythrozytenkonzentrat von der ACP 215 automatisch 6,2 molare Glycerollösung hinzugefügt, bis eine endgültige Glycerolkonzentration von 40 % im Erythrozytenkonzentrat erreicht ist. Danach wird durch eine Zentrifugation mit 1250 UPM über 10 Minuten das überschüssige Glycerol entfernt, bis ein Zielhämatokrit von $60 \pm 5\%$ erreicht ist. Die glycerinisierten Erythrozytenkonzentrate werden nun mit dem Schockgefroster Colora Modell

PSF 24 auf rund $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt und bis zur weiteren Verarbeitung im Kühlhaus bei ca. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert.

Rekonditionierung (Deglycerinisierung)

Nach Entnahme der Erythrozytenkonzentrate aus dem Kühlhaus werden diese zunächst eine Stunde bei Raumtemperatur gelagert. Danach werden diese in einem Wasserbad bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf eine Temperatur von ca. $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt. Die aufgetauten Erythrozyten-Glycerol-Suspensionen werden mit dem Deglycerinisierungsset (Haemonetics LN 235) verbunden und laut Anleitung in die ACP 215 eingebracht. Nach Eingabe der Parameter und Auswahl der Deglycerinisierungsprogramms erfolgt zunächst ein erster Waschschrift mit 50 ml einer 12 % NaCl-Lösung und dann ein zweiter Waschschrift mit 1,6 l einer 0,9 % NaCl / 0,2 % Dextroselösung. Im Anschluss an die beiden Waschvorgänge wird das Erythrozytenkonzentrat automatisch in 100 ml der Additivilösung PAGGS-M resuspendiert.

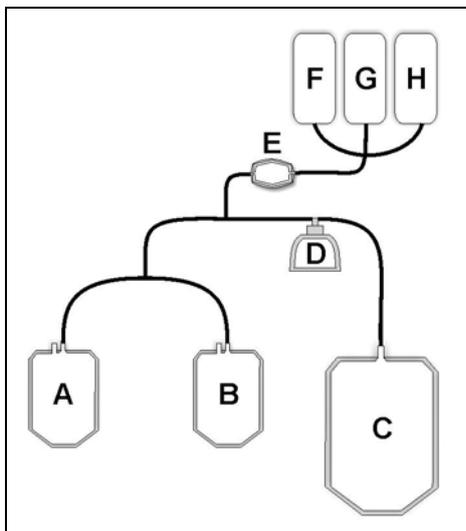


Abbildung 4
Haemonetics ACP 215 Deglycerinisierungsset.

Die Erythrozyten-Glycerol-Suspension wird aus dem Gefrierbeutel (B) in die Zentrifuge (D) geleitet. Hier erfolgt die Rekonditionierung durch Separation in Erythrozyten und einen Überstand aus Wasch- und Gefrierlösung. Dieser Überstand wird in den Restbeutel (C) geleitet. Als Waschlösungen dienen eine 12 % NaCl-Lösung (F) sowie eine 0,9 % NaCl / 0,2 % Dextrose-Lösung (G). Den separierten Erythrozyten wird PAGGS-M als Additivilösung (H) zugesetzt. Sowohl die Waschlösungen als auch die Additivilösung wird vor Einleitung in die Zentrifuge durch einen Bakterienfilter (E) geleitet. Das rekonditionierte und resuspendierte Erythrozytenkonzentrat wird in den Erythrozytenlagerungsbeutel (A) geleitet.

3.3.4 Bestrahlung der Erythrozytenkonzentrate

Die Erythrozytenkonzentrate werden am 14. Tag nach Herstellung bestrahlt. Zunächst wird ein TÜV-geprüfter Bestrahlungsindikator (RAD-SURE, Firma ISP) auf jede Blutkomponente aufgeklebt. Diese wird in einem Edelstahlbehälter in der Bestrahlungsanlage (OB 29/4, Cs¹³⁷-Quelle (81,4 Tetrabecquerel), Firma STS Braunschweig) platziert und dort 642 s mit 30

Gy bestrahlt. Nach dem Bestrahlungsvorgang wird der Bestahlungserfolg durch die Sichtkontrolle des Bestrahlungsindikators (Schwärzung) überprüft.

3.4 Lagerung der Erythrozytenkonzentrate nach Herstellung

Nach der Herstellung der Erythrozytenkonzentrate werden diese bis zum Ende ihrer Haltbarkeit bei +2 bis +6 °C gelagert. Die Lagerung der kryokonservierten Erythrozytenkonzentrate erfolgt bei –80 °C für 3 Monate.

3.5 Messparameter

3.5.1 Messzeitpunkte

Zur Untersuchung der Haltbarkeit und Produktqualität wurden die folgenden Parameter jeweils am Tag der Herstellung und wöchentlich bis zum Ende der Haltbarkeit der Erythrozytenkonzentrate bestimmt. Die Auswahl der Parameter richtet sich nach denen für die Zulassung eines Erythrozytenkonzentrates als Arzneimittel vom Paul-Ehrlich-Institut vorgeschriebenen Parameter.

EK mit Additivlösung PAGGS-M EK mit Additivlösung SAG-M EK hergestellt mit Baxter Alyx EK hergestellt mit Haemonetics MCS+	Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate
Volumen Hämoglobingehalt Hämatokrit ATP freies Hämoglobin Kalium pH	Volumen Hämoglobingehalt Hämatokrit ATP freies Hämoglobin Kalium Osmolarität

Tabelle 4

Bestimmte Parameter bei den einzelnen Herstellungsverfahren.

Produkt	Wochen nach Herstellung						
	0	1	2	3	4	5	6
EK mit PAGGS-M, unbestrahlt	●	●	●	●	●	●	●
EK mit SAG-M, unbestrahlt	●	●	●	●	●	●	
EK mit PAGGS-M, bestrahlt	●		●	●			
EK mit SAG-M, bestrahlt	●		●	●			
EK mit MCS+ hergestellt, unbestrahlt	●	●	●	●	●	●	●
EK mit Alyx hergestellt, unbestrahlt	●	●	●	●	●	●	●
EK mit MCS+ hergestellt, bestrahlt	●		●	●			
EK mit Alyx hergestellt, bestrahlt	●		●	●			
Manuell hergestelltes Kryo-EK	●						
Apparativ hergestelltes Kryo-EK	●						

Tabelle 5

Bestimmungszeitpunkte der Parameter in Wochen nach Herstellung. Bei den bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurden die Parameter zwei Wochen nach Herstellung sowohl vor als auch nach der Bestrahlung gemessen. Bei den kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurden die Parameter nach dem Auftauen gemessen.

3.5.2 Methoden

3.5.2.1 Gemessene Parameter

Parameter	Verfahren	Reagenz / Analysator
Hämoglobin	SLS-HGB-Methode	Sysmex SF-3000
Hämatokrit	kumulative Impulshöhen- summierung	Sysmex SF-3000
ATP	photometrisch, Hexokinase-methode	ATP Hexokinase Fa. Rolf Greiner (BioChemica)
Freies Hämoglobin	nephelometrisch	N-Antiserum AS Haemo A (K) Fa Dade Behring
Kalium	Ionen-selektive Elektroden, indirekt	Hitachi 917
pH	kombinierte pH-Elektrode	Radiometer analytical
Osmolarität	Gefrierpunkterniedrigung	Model 3 MO, Advanced Instruments

Tabelle 6

Bestimmungsmethoden der gemessenen Parameter.

3.5.2.2 Errechnete Parameter

Parameter	Formel
Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat [g]	$\frac{\text{Hb}[\text{g/dl}] \cdot \text{Volumen}[\text{ml}]}{100}$
freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g]	$\frac{\text{fHb}[\text{mg/dl}] \cdot \text{Volumen}[\text{ml}]}{100 \cdot 1000}$
ATP pro g Hämoglobin [μmol]	$\frac{\text{Volumen}[\text{ml}] \cdot \text{ATP}[\mu\text{mol/l}]}{1000 \cdot \text{Hb} / \text{Einheit}[\text{g}]}$
Hämolyserate [%]	$\frac{(1 - \text{Hkt}[\text{l/l}]) \cdot \text{fHb}[\text{mg/dl}]}{10 \cdot \text{Hb}[\text{g/l}]}$

Tabelle 7

Berechnungsmethoden, der aus den gemessenen Werten berechneten Parametern.

3.6 Statistische Analyse der Daten

3.6.1 Statistische Berechnungen

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Software SPSS für Windows, Version 13.0 durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Zunächst wurden die Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Diese lag nicht vor. Deshalb wurde als statistischer Test der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben angewendet. Die graphische Datenanalyse wurde mit der Software GraphPad Prism, Version 4.00 durchgeführt.

3.6.2 Methoden der graphischen Darstellung der Daten

In der vorliegenden Dissertation werden die folgenden Methoden zur graphischen Darstellung der Daten verwendet.

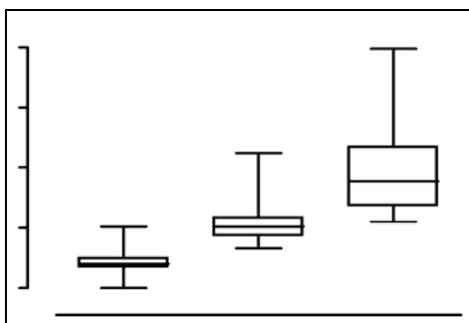


Abbildung 5
Boxplot.

Hierbei entspricht die Linie in der Mitte der Box dem Median. Die Box reicht vom 25%- bis zum 75%-Quartil. Die beiden Ausleger repräsentieren Minimum und Maximum.

4 Ergebnisse

4.1 Haltbarkeitsuntersuchungen zur Produktqualität in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren

4.1.1 Volumina der Erythrozytenkonzentrate der einzelnen Herstellungsverfahren am Tag der Herstellung

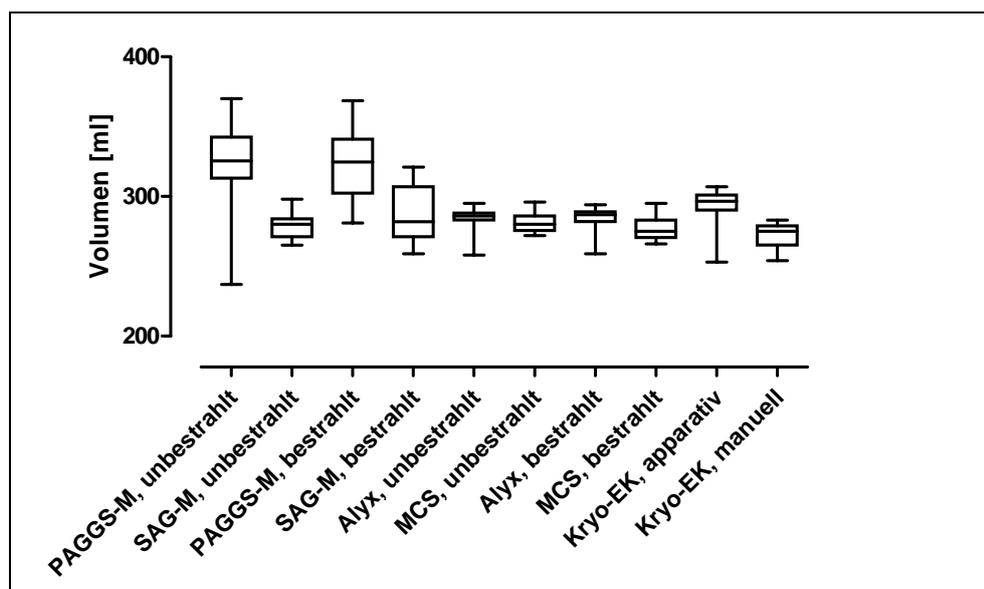


Abbildung 6

Volumen [ml] der Erythrozytenkonzentrate der einzelnen Herstellungsverfahren.

Volumen [ml]	Herstellungsverfahren									
	SAG-M unbestrahlt	PAGGS-M unbestrahlt	SAG-M bestrahlt	PAGGS-M bestrahlt	Alyx unbestrahlt	MCS+ unbestrahlt	Alyx bestrahlt	MCS+ bestrahlt	Kryo-EK apparativ	Kryo-EK manuell
Anzahl	15	14	15	17	15	14	15	14	18	12
Mittelwert	280	324	285	323	284	281	285	277	294	271
Stabw.	10	32	18	23	8	7	8	8	12	9
Median	280	326	282	325	286	280	287	275	297	274
Minimum	265	237	259	281	258	272	259	266	253	254
Maximum	298	370	321	369	295	296	294	295	307	283

Tabelle 8

Volumen [ml] der Erythrozytenkonzentrate der einzelnen Herstellungsverfahren.

Die Volumina der Erythrozytenkonzentrate am Tag der Herstellung betragen im Median minimal 274 ml (manuell kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate) und maximal 326 ml (bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung).

4.1.2 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit SAG-M als Additivlösung

4.1.2.1 Hämoglobingehalt

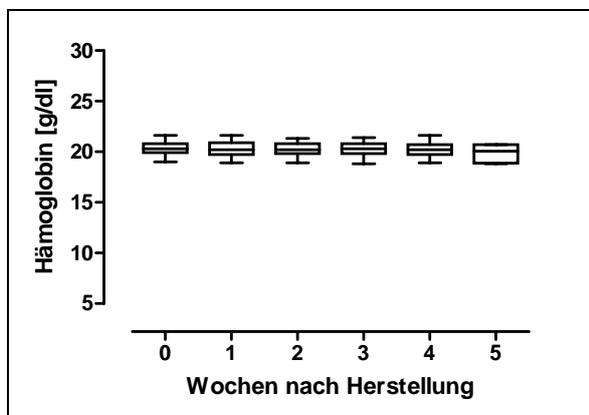


Abbildung 7

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	20,3	20,3	20,3	20,2	20,2	19,9
	Stabw.	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,9
	Median	20,3	20,2	20,2	20,3	20,2	20,1
	Minimum	19,0	18,9	18,9	18,8	18,9	18,8
	Maximum	21,6	21,6	21,3	21,4	21,6	20,7
p		0,235					

Tabelle 9

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 20,3 g/dl bei einem Maximum von 21,6 g/dl und einem Minimum von 19,0 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 20,3 g/dl ($\pm 0,8$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 20,1 g/dl bei einem Maximum von 20,7 g/dl und einem Minimum von 18,8 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 19,9 g/dl ($\pm 0,9$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,235$).

4.1.2.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

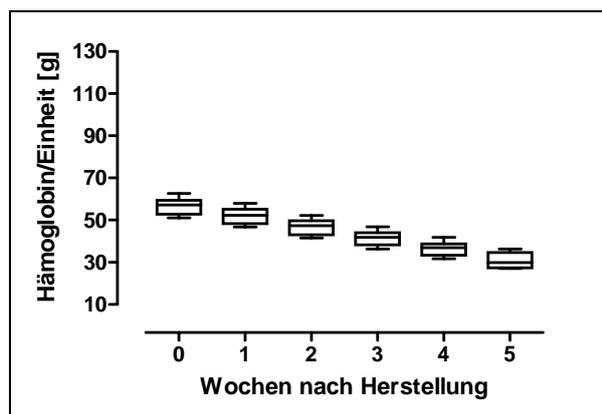


Abbildung 8

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.

Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	56,90	52,37	47,16	41,83	36,91	30,57
	Stabw.	3,74	3,79	3,59	3,39	3,23	3,63
	Median	57,17	52,26	47,40	41,82	36,97	29,89
	Minimum	51,11	46,68	41,45	36,28	31,75	27,07
	Maximum	62,64	57,89	52,12	46,83	41,79	36,23
	p	0,000					

Tabelle 10

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 57,17 g bei einem Maximum von 62,64 g und einem Minimum von 51,11 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 56,90 g ($\pm 3,74$ g).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 29,89 g bei einem Maximum von 36,23 g und einem Minimum von 27,07 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 30,57 g ($\pm 3,63$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.2.3 Hämatokrit

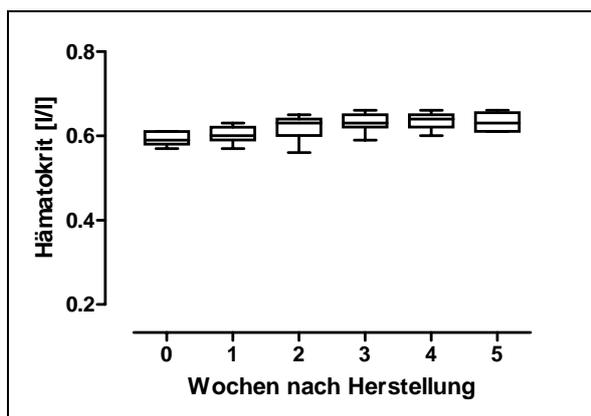


Abbildung 9

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.
Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	0,59	0,60	0,62	0,63	0,64	0,63
	Stabw.	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
	Median	0,59	0,60	0,63	0,63	0,64	0,63
	Minimum	0,57	0,57	0,56	0,59	0,60	0,61
	Maximum	0,61	0,63	0,65	0,66	0,66	0,66
	p	0,000					

Tabelle 11

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,59 l/l bei einem Maximum von 0,61 l/l und einem Minimum von 0,57 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,59 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,63 l/l bei einem Maximum von 0,66 l/l und einem Minimum von 0,61 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 0,63 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.2.4 Freies Hämoglobin

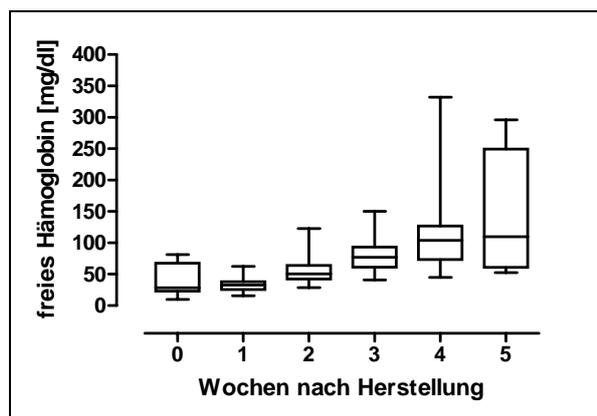


Abbildung 10

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.
Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	51,6	32,8	55,0	80,3	112,4	139,9
	Stabw.	23,5	10,9	22,2	28,9	68,6	93,3
	Median	28,3	32,8	50,5	77,0	104,0	109,8
	Minimum	9,9	15,9	28,8	41,0	44,9	52,5
	Maximum	81,4	62,5	122,8	150,0	332,0	296,0
	p	0,003					

Tabelle 12

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. Freies Hämoglobin

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 28,3 mg/dl bei einem Maximum von 81,4 mg/dl und einem Minimum von 9,9 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 51,6 mg/dl ($\pm 23,5$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 109,8 mg/dl bei einem Maximum von 296,0 mg/dl und einem Minimum von 52,5 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 139,9 mg/dl ($\pm 93,3$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,003$).

4.1.2.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

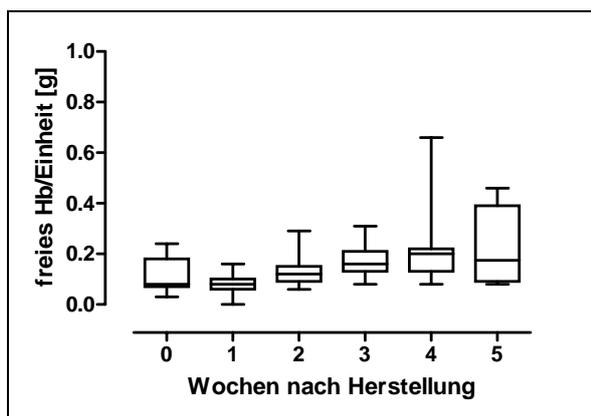


Abbildung 11

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.

Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	0,12	0,08	0,13	0,17	0,21	0,22
	Stabw.	0,06	0,04	0,05	0,06	0,14	0,15
	Median	0,08	0,08	0,12	0,16	0,20	0,18
	Minimum	0,03	0,00	0,06	0,08	0,08	0,08
	Maximum	0,24	0,16	0,29	0,31	0,66	0,46
	p	0,080					

Tabelle 13

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,08 g bei einem Maximum von 0,24 g und einem Minimum von 0,03 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,12 g (\pm 0,06 g).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,18 g bei einem Maximum von 0,46 g und einem Minimum von 0,08 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 0,22 g (\pm 0,15 g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,080$).

4.1.2.6 Hämolyserate

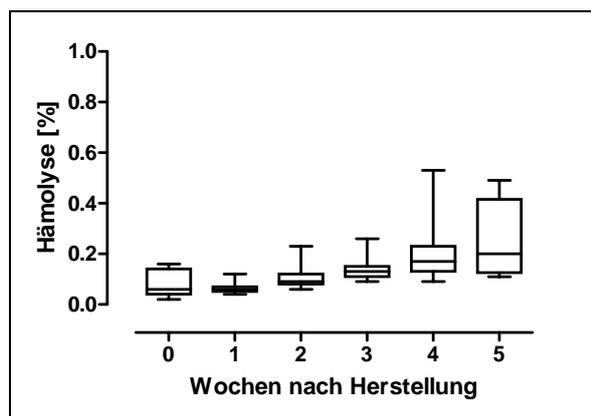


Abbildung 12

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	0,08	0,06	0,10	0,15	0,20	0,25
	Stabw.	0,05	0,02	0,04	0,05	0,11	0,14
	Median	0,06	0,06	0,09	0,13	0,17	0,20
	Minimum	0,02	0,04	0,06	0,09	0,09	0,11
	Maximum	0,16	0,12	0,23	0,26	0,53	0,49
	p	0,003					

Tabelle 14

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,06 % bei einem Maximum von 0,16 % und einem Minimum von 0,02 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,08 % ($\pm 0,05$ %).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,20 % bei einem Maximum von 0,49 % und einem Minimum von 0,11 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 0,25 % ($\pm 0,14$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,003$).

4.1.2.7 Kalium

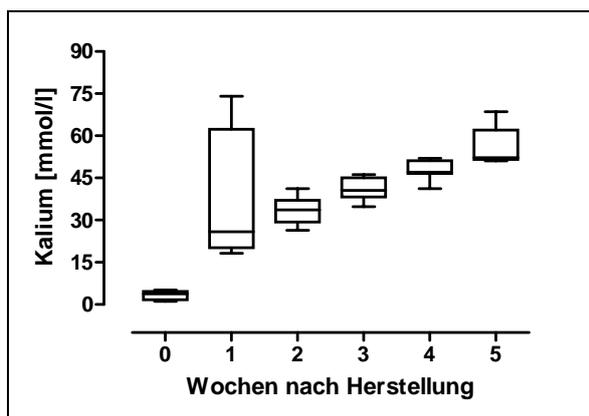


Abbildung 13

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.

Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	3,5	37,9	33,3	41,0	47,8	55,2
	Stabw.	1,5	21,9	4,2	3,4	3,2	6,7
	Median	3,8	25,9	33,6	40,5	47,0	52,2
	Minimum	1,2	18,2	26,4	34,8	41,2	51,1
	Maximum	5,1	74,0	41,2	46,2	52,0	68,5
	p	0,000					

Tabelle 15

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 3,8 mmol/l bei einem Maximum von 5,1 mmol/l und einem Minimum von 1,2 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,5 mmol/l ($\pm 1,5$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt das Kalium im Median 52,2 mmol/l bei einem Maximum von 68,5 mmol/l und einem Minimum von 51,1 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 55,2 mmol/l ($\pm 6,7$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.2.8 ATP

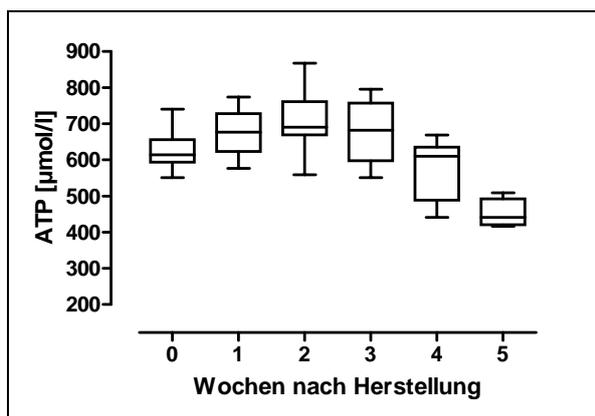


Abbildung 14

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.

ATP [µmol/l].

ATP [µmol/l]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	623	671	708	686	576	451
	Stabw.	52	64	81	79	78	37
	Median	614	677	690	682	610	441
	Minimum	551	576	559	551	441	416
	Maximum	740	774	867	795	669	509
	p	0,000					

Tabelle 16

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 614 µmol/l bei einem Maximum von 740 µmol/l und einem Minimum von 551 µmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 623 µmol/l (± 52 µmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt das ATP im Median 441 µmol/l bei einem Maximum von 509 µmol/l und einem Minimum von 416 µmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 451 µmol/l (± 37 µmol/l).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.2.9 ATP pro g Hämoglobin

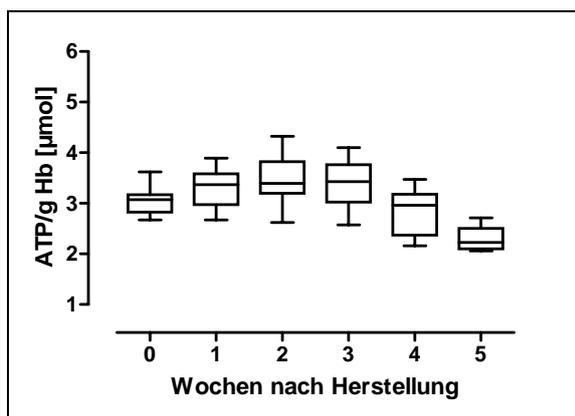


Abbildung 15

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.

ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	3,07	3,32	3,51	3,41	2,86	2,27
	Stabw.	0,27	0,36	0,47	0,46	0,43	0,23
	Median	3,07	3,37	3,39	3,43	2,96	2,23
	Minimum	2,67	2,67	2,62	2,57	2,16	2,06
	Maximum	3,62	3,89	4,32	4,10	3,47	2,71
p		0,000					

Tabelle 17

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,07 μmol bei einem Maximum von 3,62 μmol und einem Minimum von 2,67 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,07 μmol (\pm 0,27 μmol).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,23 μmol bei einem Maximum von 2,71 μmol und einem Minimum von 2,06 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 2,27 μmol (\pm 0,23 μmol).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.2.10 pH

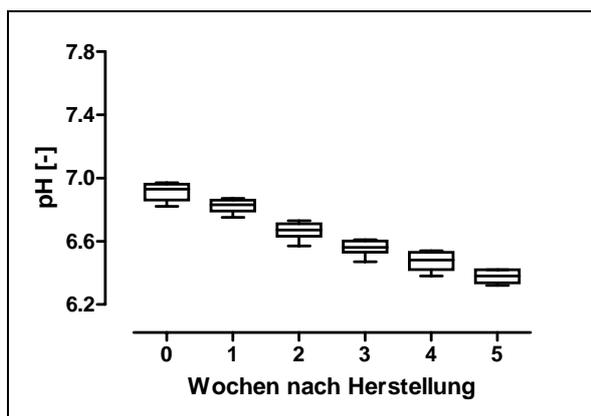


Abbildung 16

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt.
pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung					
		0	1	2	3	4	5
Additiv- lösung SAG-M unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	6,91	6,82	6,67	6,56	6,47	6,38
	Stabw.	0,05	0,04	0,05	0,04	0,06	0,04
	Median	6,93	6,83	6,67	6,56	6,48	6,38
	Minimum	6,82	6,75	6,57	6,47	6,38	6,32
	Maximum	6,97	6,87	6,73	6,61	6,54	6,42
	p	0,000					

Tabelle 18

Additivlösung SAG-M, unbestrahlt. pH.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung und wöchentlich bis zur fünften Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 6,93 bei einem Maximum von 6,97 und einem Minimum von 6,82. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 6,91 ($\pm 0,05$).

Nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,38 bei einem Maximum von 6,42 und einem Minimum von 6,32. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von fünf Wochen beträgt 6,38 ($\pm 0,04$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und fünf Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit PAGGS-M als Additivlösung

4.1.3.1 Hämoglobingehalt

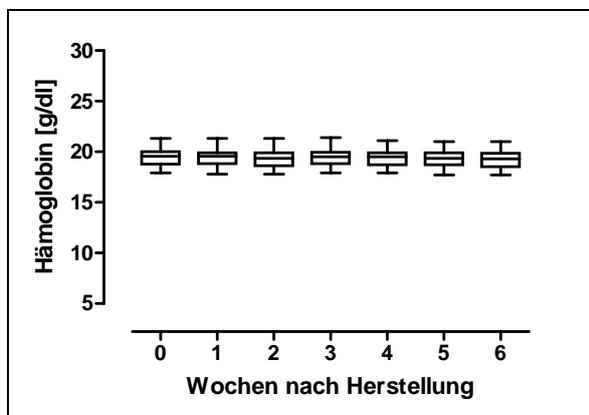


Abbildung 17

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	19,4	19,4	19,3	19,5	19,4	19,3	19,3
	Stabw.	0,9	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8
	Median	19,6	19,6	19,4	19,5	19,5	19,4	19,3
	Minimum	17,9	17,8	17,8	17,9	17,9	17,7	17,7
	Maximum	21,3	21,3	21,3	21,4	21,1	21,0	21,0
p		0,541						

Tabelle 19

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 19,6 g/dl bei einem Maximum von 21,3 g/dl und einem Minimum von 17,9 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 19,4 g/dl ($\pm 0,9$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 19,3 g/dl bei einem Maximum von 21,0 g/dl und einem Minimum von 17,7 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 19,3 g/dl ($\pm 0,8$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,541$).

4.1.3.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

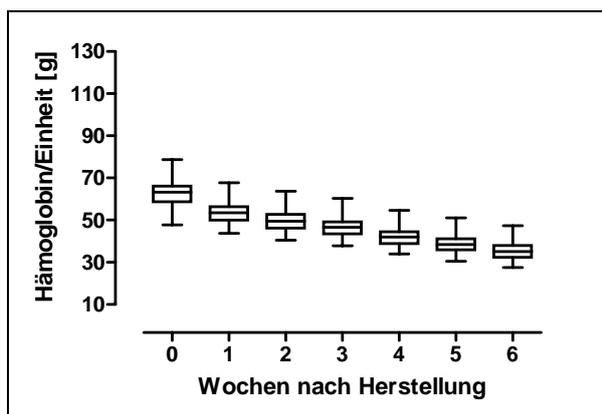


Abbildung 18

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	62,92	53,80	50,08	46,98	42,46	38,99	35,68
	Stabw.	7,52	5,69	5,62	5,41	5,13	5,05	4,96
	Median	63,32	53,48	49,53	46,60	41,96	38,37	35,08
	Minimum	47,67	43,74	40,52	37,85	33,93	30,51	27,48
	Maximum	78,71	67,75	63,70	60,33	54,66	51,00	47,40
	p	0,000						

Tabelle 20

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 63,32 g bei einem Maximum von 78,71 g und einem Minimum von 47,67 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 62,92 g ($\pm 7,52$ g).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 35,08 g bei einem Maximum von 47,40 g und einem Minimum von 27,48 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 35,68 g ($\pm 4,96$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3.3 Hämatokrit

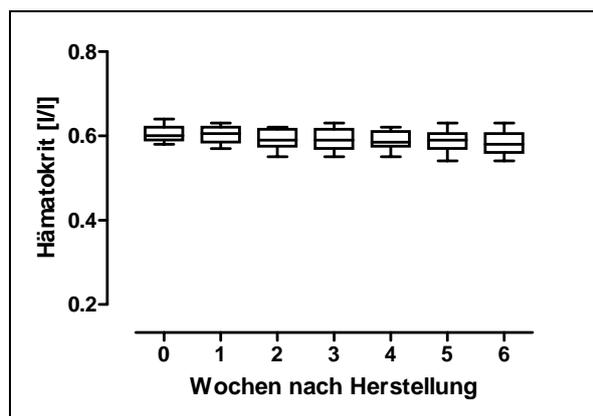


Abbildung 19

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	0,61	0,60	0,59	0,59	0,59	0,59	0,58
	Stabw.	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03
	Median	0,60	0,61	0,59	0,59	0,59	0,59	0,58
	Minimum	0,58	0,57	0,55	0,55	0,55	0,54	0,54
	Maximum	0,64	0,63	0,62	0,63	0,62	0,63	0,63
	p	0,014						

Tabelle 21

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,60 l/l bei einem Maximum von 0,64 l/l und einem Minimum von 0,58 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,61 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,58 l/l bei einem Maximum von 0,63 l/l und einem Minimum von 0,54 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,58 l/l ($\pm 0,03$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,014$).

4.1.3.4 Freies Hämoglobin

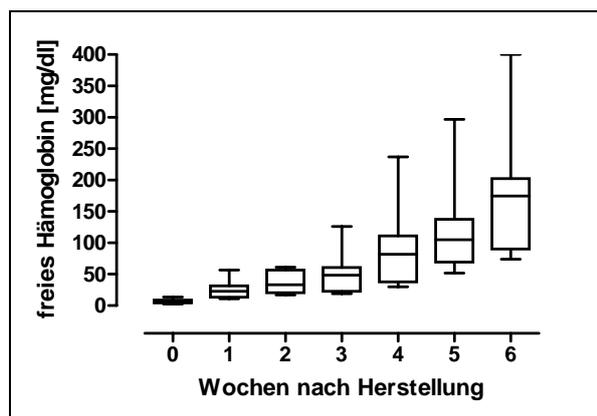


Abbildung 20

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.

Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	6,1	24,1	36,2	48,3	85,0	116,3	174,1
	Stabw.	3,2	12,7	16,3	27,1	53,7	61,7	97,0
	Median	4,9	22,8	33,1	48,2	81,5	105,0	174,5
	Minimum	2,3	11,1	16,7	19,2	29,8	51,8	74,0
	Maximum	13,6	56,6	61,4	126,0	237,0	297,0	400,0
	p	0,000						

Tabelle 22

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. Freies Hämoglobin

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 4,9 mg/dl bei einem Maximum von 13,6 mg/dl und einem Minimum von 2,3 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 6,1 mg/dl ($\pm 3,2$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 174,5 mg/dl bei einem Maximum von 450,0 mg/dl und einem Minimum von 74,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 174,1 mg/dl ($\pm 97,0$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

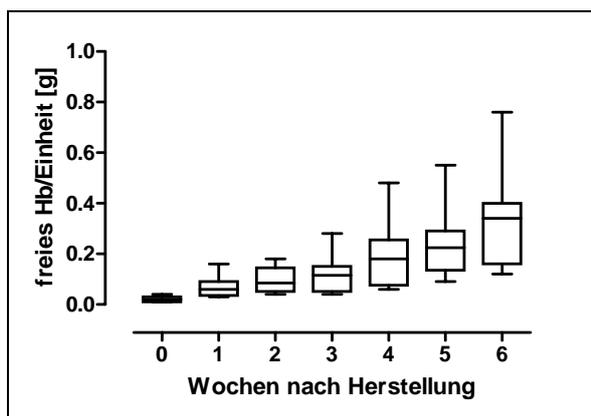


Abbildung 21

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	0,02	0,07	0,09	0,12	0,19	0,24	0,32
	Stabw.	0,01	0,04	0,05	0,06	0,12	0,12	0,17
	Median	0,02	0,06	0,09	0,12	0,18	0,23	0,34
	Minimum	0,01	0,03	0,04	0,04	0,06	0,09	0,12
	Maximum	0,04	0,16	0,18	0,28	0,48	0,55	0,76
	p	0,000						

Tabelle 23

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,02 g bei einem Maximum von 0,04 g und einem Minimum von 0,01 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,02 g ($\pm 0,01$ g).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,34 g bei einem Maximum von 0,76 g und einem Minimum von 0,12 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,32 g ($\pm 0,17$ g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3.6 Hämolyserate

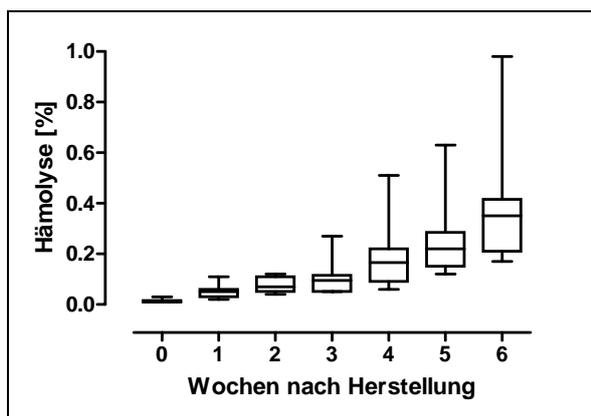


Abbildung 22

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	0,01	0,05	0,08	0,10	0,18	0,25	0,38
	Stabw.	0,01	0,02	0,03	0,06	0,11	0,13	0,21
	Median	0,01	0,05	0,07	0,10	0,17	0,22	0,35
	Minimum	0,01	0,02	0,04	0,05	0,06	0,12	0,17
	Maximum	0,03	0,11	0,12	0,27	0,51	0,63	0,98
	p	0,000						

Tabelle 24

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,01 % bei einem Maximum von 0,03 % und einem Minimum von 0,01 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,01 % ($\pm 0,01$ %).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,35 % bei einem Maximum von 0,98 % und einem Minimum von 0,17 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,38 % ($\pm 0,21$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3.7 Kalium

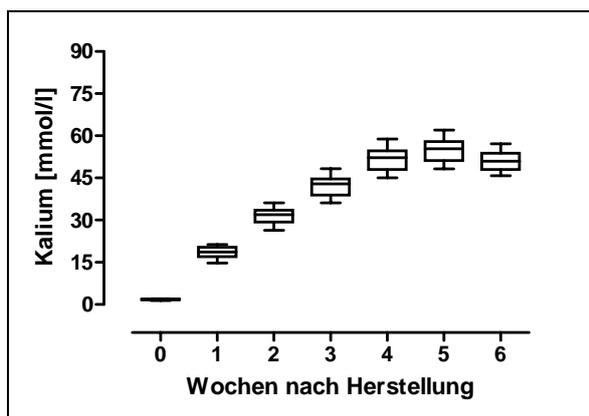


Abbildung 23

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	1,7	18,6	31,4	42,3	51,8	55,0	51,0
	Stabw.	0,2	2,1	2,8	3,4	3,8	3,8	3,2
	Median	1,8	18,6	32,0	42,9	52,2	55,4	51,0
	Minimum	1,4	14,7	26,4	36,1	45,0	48,2	45,8
	Maximum	2,0	21,3	36,1	48,3	58,9	62,0	57,1
	p	0,000						

Tabelle 25

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 1,8 mmol/l bei einem Maximum von 2,0 mmol/l und einem Minimum von 1,4 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 1,7 mmol/l ($\pm 0,2$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das Kalium im Median 51,0 mmol/l bei einem Maximum von 57,1 mmol/l und einem Minimum von 45,8 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 51,0 mmol/l ($\pm 3,2$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3.8 ATP

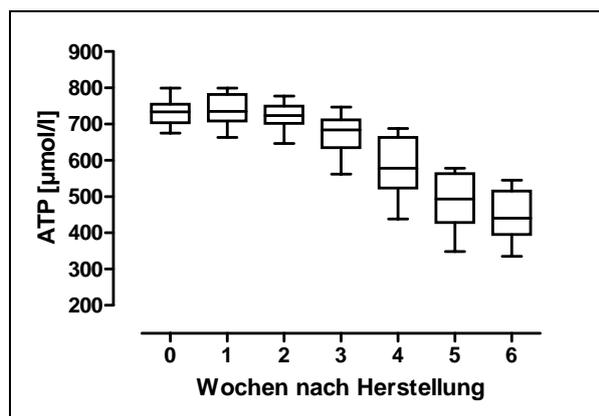


Abbildung 24

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.

ATP [$\mu\text{mol/l}$].

ATP [$\mu\text{mol/l}$]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	734	740	721	673	586	484	447
	Stabw.	35	45	39	50	75	74	69
	Median	734	735	724	684	578	493	440
	Minimum	675	663	646	562	438	348	335
	Maximum	799	799	777	747	688	578	545
	p	0,000						

Tabelle 26

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 734 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 799 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 675 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 734 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 35 \mu\text{mol/l}$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das ATP im Median 440 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 545 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 335 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 447 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 69 \mu\text{mol/l}$).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3.9 ATP pro g Hämoglobin

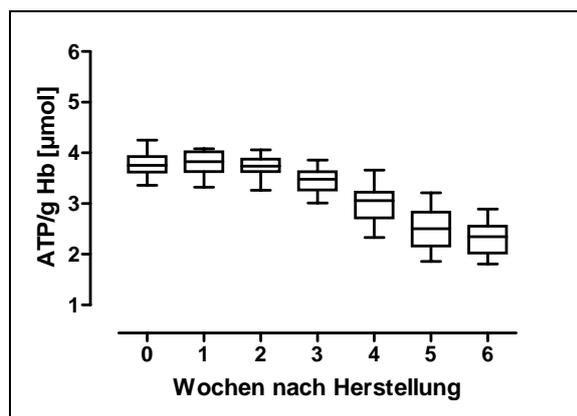


Abbildung 25

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	3,78	3,81	3,73	3,46	3,02	2,51	2,32
	Stabw.	0,24	0,24	0,21	0,24	0,37	0,39	0,33
	Median	3,75	3,83	3,74	3,48	3,06	2,50	2,35
	Minimum	3,36	3,32	3,26	3,01	2,33	1,86	1,81
	Maximum	4,25	4,08	4,06	3,86	3,66	3,21	2,89
	p	0,000						

Tabelle 27

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,75 μmol bei einem Maximum von 4,25 μmol und einem Minimum von 3,36 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,78 μmol ($\pm 0,24 \mu\text{mol}$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,35 μmol bei einem Maximum von 2,89 μmol und einem Minimum von 1,81 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 2,32 μmol ($\pm 0,33 \mu\text{mol}$).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.3.10 pH

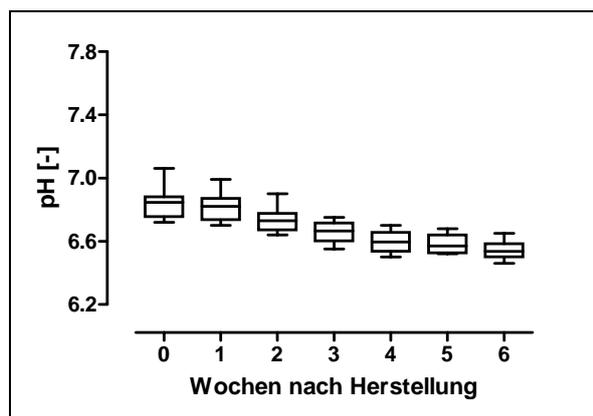


Abbildung 26

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt.
pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Additiv- lösung PAGGS-M unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	6,84	6,81	6,73	6,66	6,60	6,58	6,54
	Stabw.	0,09	0,08	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05
	Median	6,85	6,82	6,73	6,67	6,60	6,57	6,54
	Minimum	6,72	6,70	6,64	6,55	6,50	6,52	6,46
	Maximum	7,06	6,99	6,90	6,75	6,70	6,68	6,65
	p	0,000						

Tabelle 28

Additivlösung PAGGS-M, unbestrahlt. pH.

Bei insgesamt 14 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 6,85 bei einem Maximum von 7,06 und einem Minimum von 6,72. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 6,84 ($\pm 0,09$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,54 bei einem Maximum von 6,65 und einem Minimum von 6,46. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 6,54 ($\pm 0,05$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.4 Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit SAG-M als Additivlösung

4.1.4.1 Hämoglobingehalt

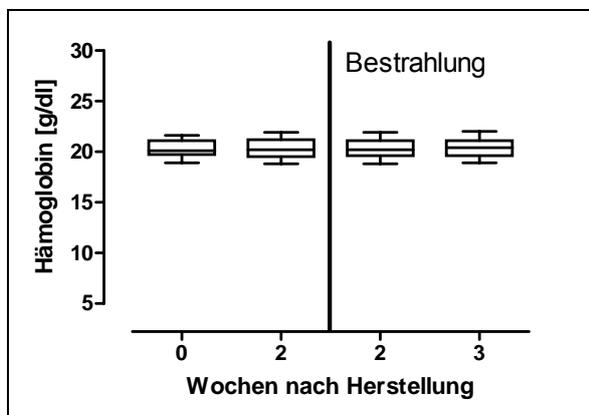


Abbildung 27

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	20,3	20,3		20,3	20,4
	Stabw.	0,8	1,0		0,9	0,9
	Median	20,1	20,2		20,2	20,4
	Minimum	18,9	18,8		18,8	18,9
	Maximum	21,6	21,9		21,9	22,0
	p	0,870				

Tabelle 29

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 20,1 g/dl bei einem Maximum von 21,6 g/dl und einem Minimum von 18,9 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 20,3 g/dl ($\pm 0,8$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 20,4 g/dl bei einem Maximum von 22,0 g/dl und einem Minimum von 18,9 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 20,4 g/dl ($\pm 0,9$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,870$).

4.1.4.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

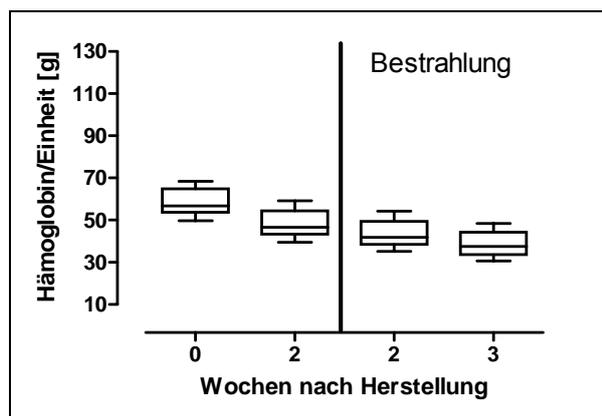


Abbildung 28

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.

Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung			
		0	2	2	3
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	15	15
	Mittelwert	58,09	47,99	43,23	38,37
	Stabw.	5,89	5,86	5,65	5,34
	Median	56,68	46,66	41,81	37,54
	Minimum	49,73	39,48	35,16	30,62
	Maximum	68,37	59,13	54,31	48,40
p		0,000			

Tabelle 30

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 56,68 g bei einem Maximum von 68,37 g und einem Minimum von 49,73 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 58,09 g ($\pm 5,89$ g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 37,54 g bei einem Maximum von 48,40 g und einem Minimum von 30,62 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 38,37 g ($\pm 5,34$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.4.3 Hämatokrit

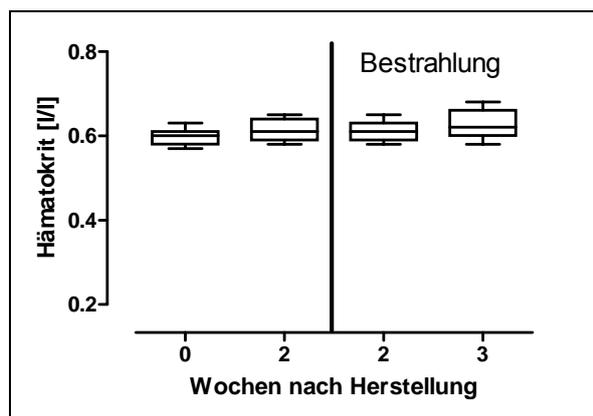


Abbildung 29

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.
Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	Bestrahlung mit 30 Gy	2	3
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15			15
	Mittelwert	0,59	0,61		0,61	0,63
	Stabw.	0,02	0,02		0,02	0,03
	Median	0,60	0,61		0,61	0,62
	Minimum	0,57	0,58		0,58	0,58
	Maximum	0,63	0,65		0,65	0,68
	p	0,002				

Tabelle 31

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,60 l/l bei einem Maximum von 0,63 l/l und einem Minimum von 0,57 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,59 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,62 l/l bei einem Maximum von 0,68 l/l und einem Minimum von 0,58 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,63 l/l ($\pm 0,03$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$).

4.1.4.4 Freies Hämoglobin

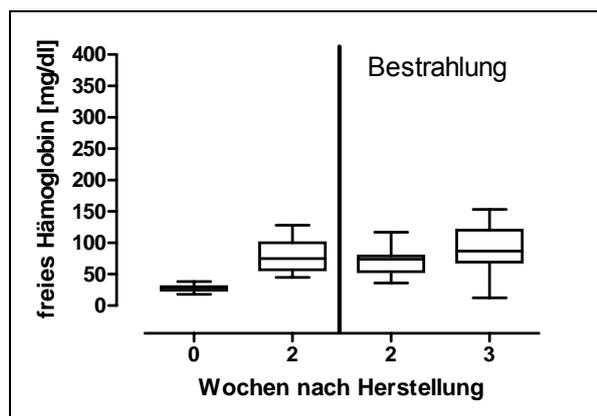


Abbildung 30

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.

Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung			
		0	2	2	3
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	15	15
	Mittelwert	27,3	77,5	69,4	91,5
	Stabw.	5,3	26,0	20,7	33,7
	Median	28,5	75,0	74,0	87,0
	Minimum	17,9	45,0	36,0	12,3
	Maximum	38,3	128,0	117,0	153,0
	p	0,000			

Tabelle 32

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. Freies Hämoglobin

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 28,5 mg/dl bei einem Maximum von 38,3 mg/dl und einem Minimum von 17,9 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 27,3 mg/dl ($\pm 5,3$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 87,0 mg/dl bei einem Maximum von 153,0 mg/dl und einem Minimum von 12,3 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 91,5 mg/dl ($\pm 33,7$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.4.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

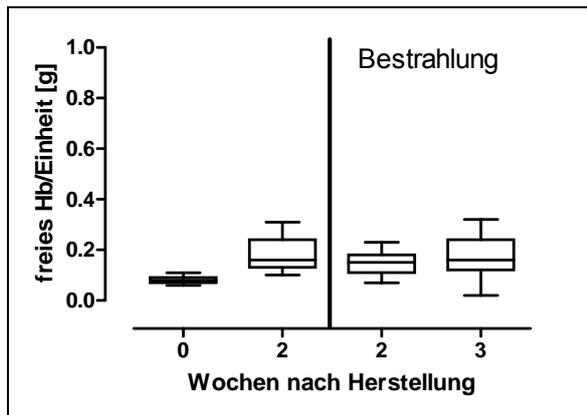


Abbildung 31

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.
Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	0,08	0,18		0,15	0,17
	Stabw.	0,01	0,07		0,05	0,07
	Median	0,08	0,16		0,15	0,16
	Minimum	0,06	0,10		0,07	0,02
	Maximum	0,11	0,31		0,23	0,32
	p	0,000				

Tabelle 33

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,08 g bei einem Maximum von 0,11 g und einem Minimum von 0,06 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,08 g ($\pm 0,01$ g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,16 g bei einem Maximum von 0,32 g und einem Minimum von 0,02 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,17 g ($\pm 0,07$ g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.4.6 Hämolyserate

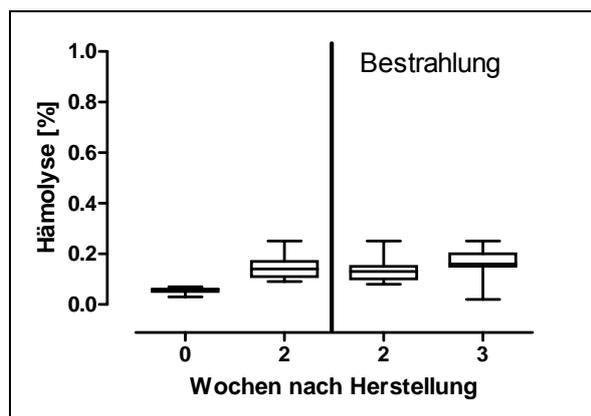


Abbildung 32

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	
	Mittelwert	0,05	0,15		0,13	0,16
	Stabw.	0,01	0,04		0,04	0,05
	Median	0,06	0,14		0,13	0,16
	Minimum	0,03	0,09		0,08	0,02
	Maximum	0,07	0,25		0,25	0,25
	p	0,000				

Tabelle 34

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,06 % bei einem Maximum von 0,07 % und einem Minimum von 0,03 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,05 % ($\pm 0,01$ %).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,16 % bei einem Maximum von 0,25 % und einem Minimum von 0,02 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,16 % ($\pm 0,05$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.4.7 Kalium

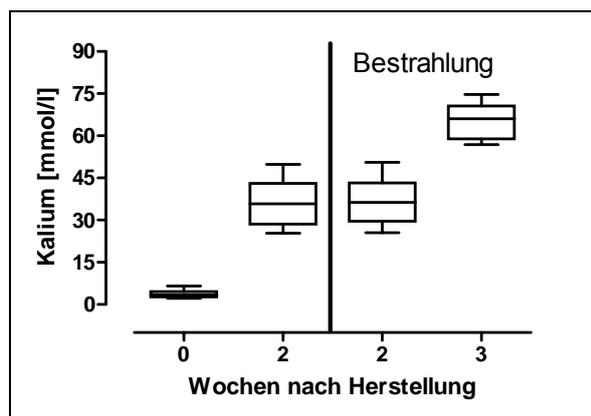


Abbildung 33

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.
Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	Bestrahlung mit 30 Gy	2	3
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15			15
	Mittelwert	3,7	35,7		36,0	65,4
	Stabw.	1,4	7,6		7,7	5,9
	Median	3,5	35,8		36,3	66,0
	Minimum	2,2	25,4		25,6	56,9
	Maximum	6,5	49,8		50,5	74,7
p		0,000				

Tabelle 35

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 3,5 mmol/l bei einem Maximum von 6,5 mmol/l und einem Minimum von 2,2 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,7 mmol/l ($\pm 1,4$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Kalium im Median 66,0 mmol/l bei einem Maximum von 74,7 mmol/l und einem Minimum von 56,9 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 65,4 mmol/l ($\pm 5,9$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.4.8 ATP

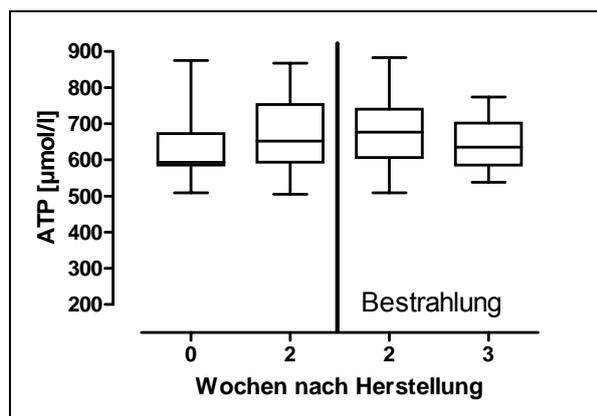


Abbildung 34

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.

ATP [$\mu\text{mol/l}$].

ATP [$\mu\text{mol/l}$]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	629	679		672	644
	Stabw.	84	107		102	69
	Median	593	652		677	635
	Minimum	509	505		509	538
	Maximum	875	867		883	774
	p	0,539				

Tabelle 36

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 593 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 875 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 509 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 629 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 84 \mu\text{mol/l}$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP im Median 635 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 774 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 538 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 644 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 69 \mu\text{mol/l}$).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,539$).

4.1.4.9 ATP pro g Hämoglobin

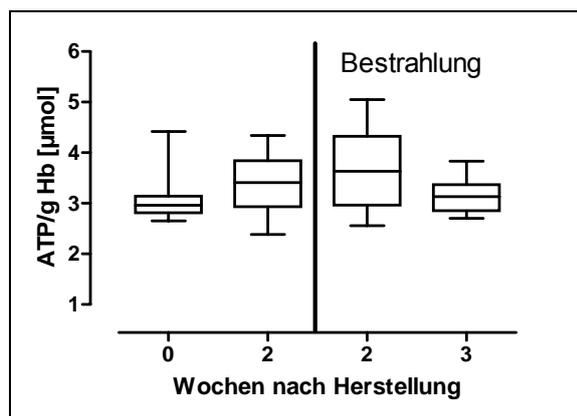


Abbildung 35

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.
ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Wochen nach Herstellung			
		0	2	2	3
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15
	Mittelwert	3,10	3,36		3,60
	Stabw.	0,43	0,57		0,77
	Median	2,96	3,41		3,63
	Minimum	2,65	2,38		2,56
	Maximum	4,42	4,34		5,05
	p	0,486			

Tabelle 37

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,96 μmol bei einem Maximum von 4,42 μmol und einem Minimum von 2,65 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,10 μmol (\pm 0,43 μmol).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,13 μmol bei einem Maximum von 3,83 μmol und einem Minimum von 2,70 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 3,16 μmol (\pm 0,36 μmol).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,486$).

4.1.4.10 pH

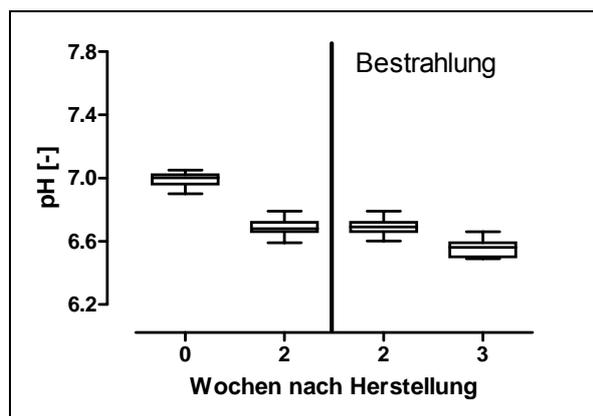


Abbildung 36

Additivlösung SAG-M, bestrahlt.
pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung SAG-M bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	6,99	6,69		6,69	6,56
	Stabw.	0,04	0,05		0,05	0,05
	Median	7,00	6,68		6,69	6,56
	Minimum	6,90	6,59		6,60	6,49
	Maximum	7,05	6,79		6,79	6,66
p		0,000				

Tabelle 38

Additivlösung SAG-M, bestrahlt. pH.

Bei insgesamt 15 mit der Additivlösung SAG-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 7,00 bei einem Maximum von 7,05 und einem Minimum von 6,90. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 6,99 ($\pm 0,04$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,56 bei einem Maximum von 6,66 und einem Minimum von 6,49. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 6,56 ($\pm 0,05$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.5 Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit PAGGS-M als Additivlösung

4.1.5.1 Hämoglobingehalt

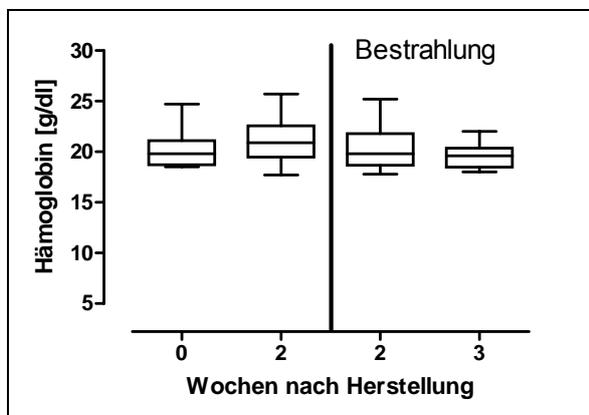


Abbildung 37

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung	17	17
	Mittelwert	20,3	21,2		20,3	19,5
	Stabw.	1,8	2,3		2,1	1,1
	Median	19,8	20,9		19,8	19,6
	Minimum	18,5	17,7		17,8	18,0
	Maximum	24,7	25,7		25,2	22,0
p		0,274				

Tabelle 39

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 19,8 g/dl bei einem Maximum von 24,7 g/dl und einem Minimum von 18,5 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 20,3 g/dl ($\pm 1,8$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 19,6 g/dl bei einem Maximum von 22,0 g/dl und einem Minimum von 18,0 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 19,5 g/dl ($\pm 1,1$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,274$).

4.1.5.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

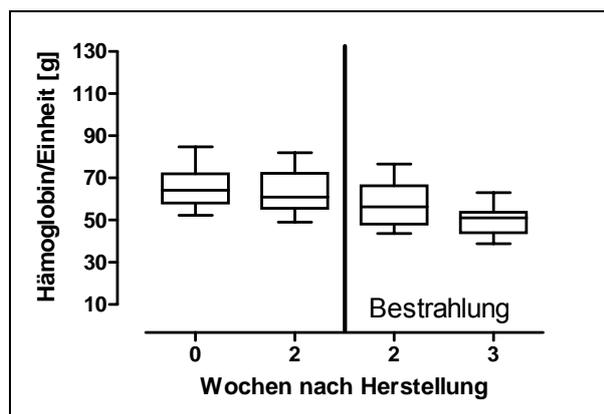


Abbildung 38

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.
Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17	17
	Mittelwert	65,60	63,60		56,53	49,96
	Stabw.	8,99	9,91		10,06	6,93
	Median	64,11	60,90		56,26	51,02
	Minimum	52,26	49,05		43,63	38,87
	Maximum	84,69	81,92		76,56	63,10
p		0,000				

Tabelle 40

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 64,11 g bei einem Maximum von 84,69 g und einem Minimum von 52,26 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 65,60 g ($\pm 8,99$ g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 51,02 g bei einem Maximum von 63,10 g und einem Minimum von 38,87 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 49,96 g ($\pm 6,93$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.5.3 Hämatokrit

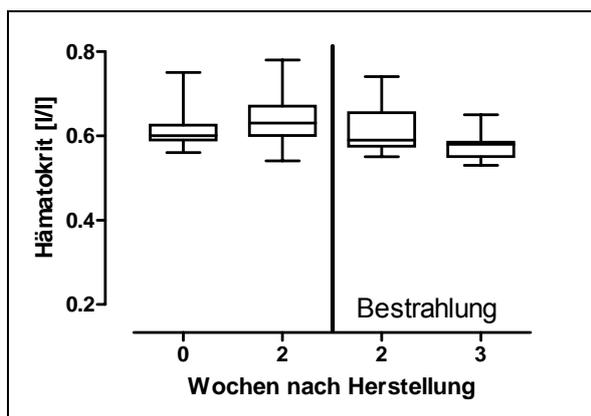


Abbildung 39

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.

Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17	17
	Mittelwert	0,62	0,64		0,62	0,57
	Stabw.	0,05	0,06		0,06	0,03
	Median	0,60	0,63		0,59	0,58
	Minimum	0,56	0,54		0,55	0,53
	Maximum	0,75	0,78		0,74	0,65
	p	0,001				

Tabelle 41

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,60 l/l bei einem Maximum von 0,75 l/l und einem Minimum von 0,56 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,62 l/l ($\pm 0,05$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,58 l/l bei einem Maximum von 0,65 l/l und einem Minimum von 0,53 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,57 l/l ($\pm 0,03$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$).

4.1.5.4 Freies Hämoglobin

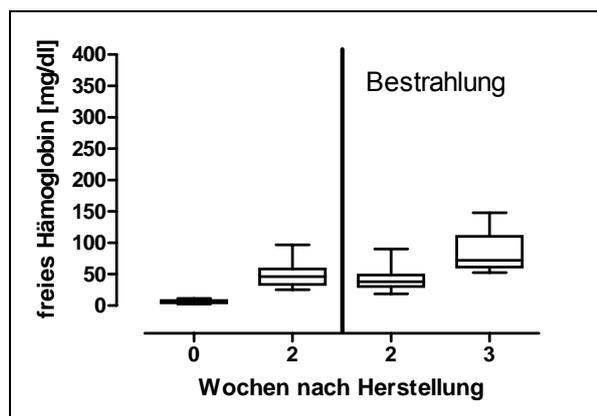


Abbildung 40

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.

Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	Bestrahlung mit 30 Gy	2	3
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17			17
	Mittelwert	5,9	43,0		38,9	78,8
	Stabw.	2,3	19,8		17,7	29,7
	Median	5,9	37,7		37,0	71,0
	Minimum	2,4	15,8		15,8	27,8
	Maximum	11,4	96,8		90,1	148,0
	p	0,000				

Tabelle 42

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. Freies Hämoglobin

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 5,9 mg/dl bei einem Maximum von 11,4 mg/dl und einem Minimum von 2,4 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 5,9 mg/dl ($\pm 2,3$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 71,0 mg/dl bei einem Maximum von 148,0 mg/dl und einem Minimum von 27,8 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 78,8 mg/dl ($\pm 29,7$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.5.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

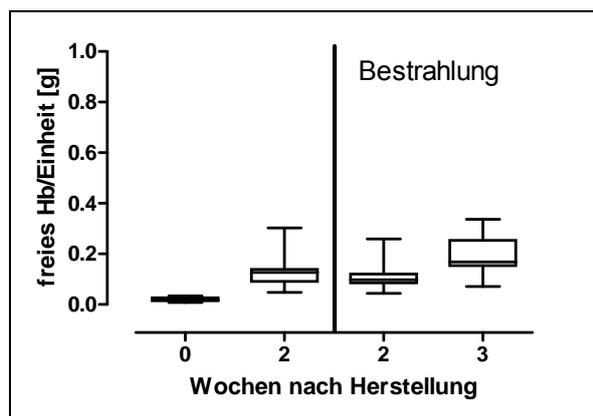


Abbildung 41

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.

Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17	17
	Mittelwert	0,02	0,13		0,11	0,20
	Stabw.	0,01	0,06		0,05	0,07
	Median	0,02	0,13		0,10	0,17
	Minimum	0,01	0,05		0,04	0,07
	Maximum	0,03	0,30		0,26	0,34
	p	0,000				

Tabelle 43

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,02 g bei einem Maximum von 0,03 g und einem Minimum von 0,01 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,02 g ($\pm 0,01$ g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,17 g bei einem Maximum von 0,34 g und einem Minimum von 0,07 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,20 g ($\pm 0,07$ g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.5.6 Hämolyserate

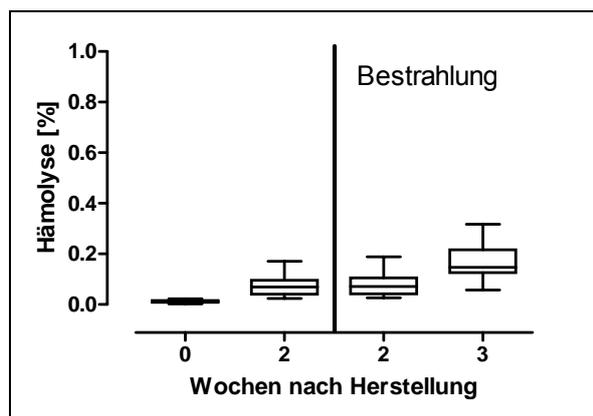


Abbildung 42

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung			
		0	2	2	3
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17
	Mittelwert	0,01	0,08		0,08
	Stabw.	0,01	0,04		0,04
	Median	0,01	0,07		0,07
	Minimum	0,00	0,02		0,03
	Maximum	0,02	0,17		0,19
p		0,000			

Tabelle 44

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,01 % bei einem Maximum von 0,02 % und einem Minimum von 0,00 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,01 % ($\pm 0,01$ %).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,15 % bei einem Maximum von 0,32 % und einem Minimum von 0,06 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,18 % ($\pm 0,08$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.5.7 Kalium

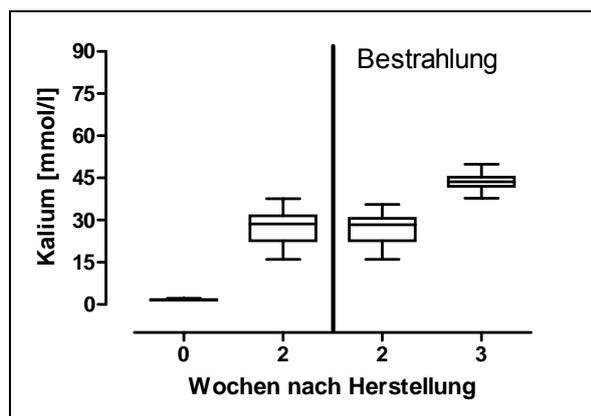


Abbildung 43

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.
Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17	17
	Mittelwert	1,7	27,7		27,1	43,9
	Stabw.	0,2	6,5		6,1	3,2
	Median	1,6	28,6		28,4	43,6
	Minimum	1,5	16,0		16,0	37,8
	Maximum	2,2	37,6		35,5	49,9
p		0,000				

Tabelle 45

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 1,6 mmol/l bei einem Maximum von 2,2 mmol/l und einem Minimum von 1,5 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 1,7 mmol/l ($\pm 0,2$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Kalium im Median 43,6 mmol/l bei einem Maximum von 49,9 mmol/l und einem Minimum von 37,8 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 43,9 mmol/l ($\pm 3,2$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.5.8 ATP

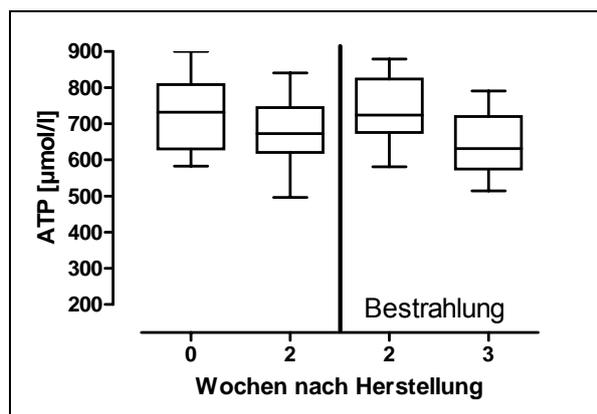


Abbildung 44

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.

ATP [$\mu\text{mol/l}$].

ATP [$\mu\text{mol/l}$]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17	17
	Mittelwert	730	677		738	646
	Stabw.	105	96		92	91
	Median	732	673		724	632
	Minimum	583	496		581	514
	Maximum	900	841		879	791
	p	0,030				

Tabelle 46

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 732 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 900 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 583 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 730 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 105 \mu\text{mol/l}$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP im Median 632 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 791 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 514 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 646 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 91 \mu\text{mol/l}$).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,030$).

4.1.5.9 ATP pro g Hämoglobin

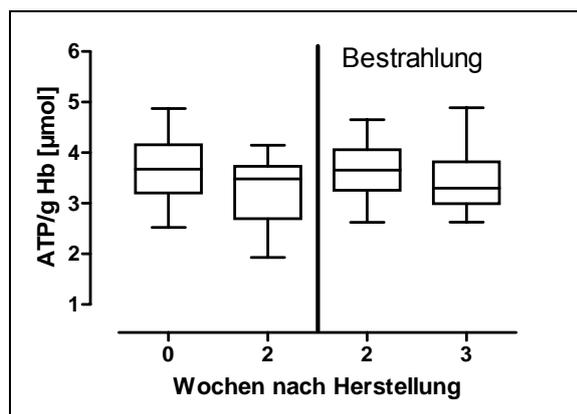


Abbildung 45

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.

ATP pro g Hämoglobin [µmol].

ATP pro g Hb [µmol]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17	
	Mittelwert	3,69	3,25		3,66	3,40
	Stabw.	0,67	0,63		0,55	0,56
	Median	3,67	3,48		3,66	3,30
	Minimum	2,52	1,93		2,62	2,63
	Maximum	4,87	4,15		4,65	4,89
p		0,217				

Tabelle 47

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,67 µmol bei einem Maximum von 4,87 µmol und einem Minimum von 2,52 µmol. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,69 µmol ($\pm 0,67$ µmol).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,30 µmol bei einem Maximum von 4,89 µmol und einem Minimum von 2,63 µmol. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 3,40 µmol ($\pm 0,56$ µmol).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,217$).

4.1.5.10 pH

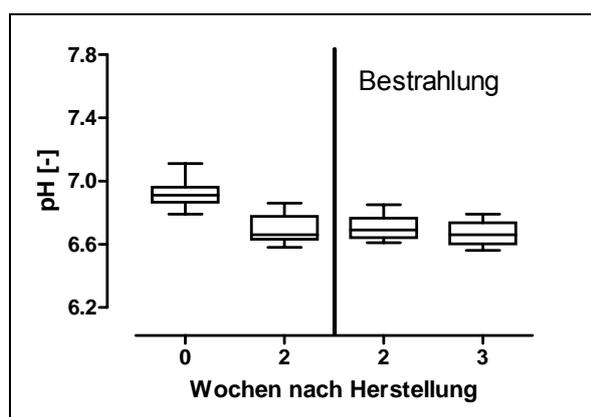


Abbildung 46

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt.

pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung			
		0	2	2	3
Additiv- lösung PAGGS-M bestrahlt	Anzahl	17	17	Bestrahlung mit 30 Gy	17
	Mittelwert	6,92	6,70		6,71
	Stabw.	0,08	0,09		0,07
	Median	6,91	6,66		6,69
	Minimum	6,79	6,58		6,61
	Maximum	7,11	6,86		6,85
p		0,000			

Tabelle 48

Additivlösung PAGGS-M, bestrahlt. pH.

Bei insgesamt 17 mit der Additivlösung PAGGS-M versetzten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 6,91 bei einem Maximum von 7,11 und einem Minimum von 6,79. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 6,92 ($\pm 0,08$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,66 bei einem Maximum von 6,79 und einem Minimum von 6,56. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 6,66 ($\pm 0,08$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem kontinuierlichen Aphereseverfahren Alyx hergestellt

4.1.6.1 Hämoglobingehalt

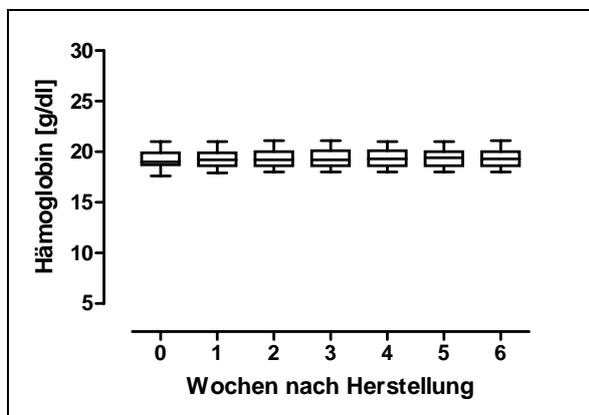


Abbildung 47
Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	19,2	19,3	19,4	19,3	19,4	19,4	19,4
	Stabw.	0,9	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9
	Median	19,0	19,2	19,2	19,2	19,3	19,4	19,3
	Minimum	17,6	17,9	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
	Maximum	21,0	21,0	21,1	21,1	21,0	21,0	21,1
p		0,539						

Tabelle 49
Apherese-EK Alyx, unbestrahlten. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 19,0 g/dl bei einem Maximum von 21,0 g/dl und einem Minimum von 17,6 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 19,2 g/dl ($\pm 0,9$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 19,3 g/dl bei einem Maximum von 21,1 g/dl und einem Minimum von 18,0 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 19,4 g/dl ($\pm 0,9$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,539$).

4.1.6.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

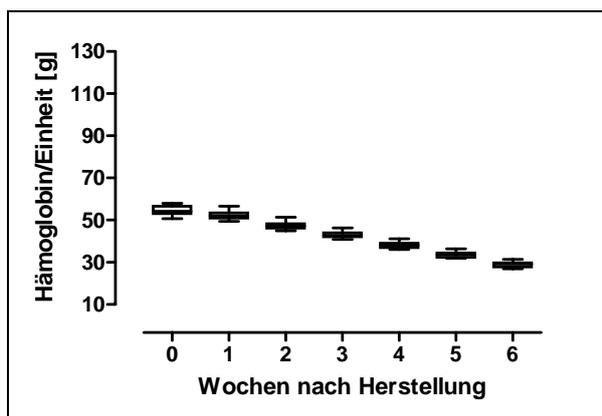


Abbildung 48

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	54,47	52,63	47,59	43,25	38,33	33,79	29,12
	Stabw.	2,17	2,11	2,00	1,75	1,54	1,48	1,36
	Median	54,18	52,06	47,24	42,78	38,03	33,60	29,13
	Minimum	50,69	49,41	44,92	40,82	36,09	31,93	26,94
	Maximum	57,94	56,60	51,35	46,27	41,12	36,37	31,35
	p	0,000						

Tabelle 50

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 54,18 g bei einem Maximum von 57,94 g und einem Minimum von 50,69 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 54,47 g ($\pm 2,17$ g).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 29,13 g bei einem Maximum von 31,35 g und einem Minimum von 26,94 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 29,12 g ($\pm 1,36$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.3 Hämatokrit

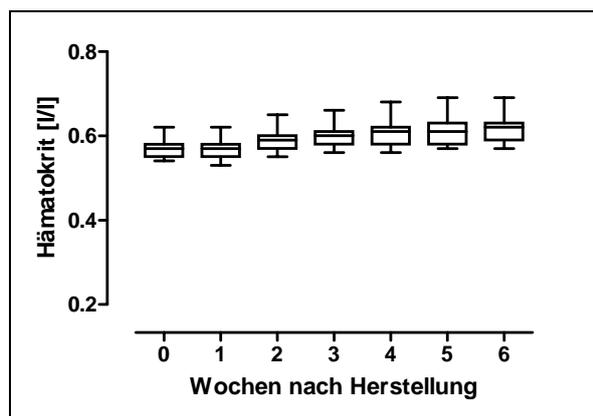


Abbildung 49

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	0,57	0,57	0,59	0,60	0,61	0,61	0,62
	Stabw.	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
	Median	0,57	0,57	0,59	0,60	0,61	0,61	0,62
	Minimum	0,54	0,53	0,55	0,56	0,56	0,57	0,57
	Maximum	0,62	0,62	0,65	0,66	0,68	0,69	0,69
	p	0,000						

Tabelle 51

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,57 l/l bei einem Maximum von 0,62 l/l und einem Minimum von 0,54 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,57 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,62 l/l bei einem Maximum von 0,69 l/l und einem Minimum von 0,57 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,62 l/l ($\pm 0,03$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.4 Freies Hämoglobin

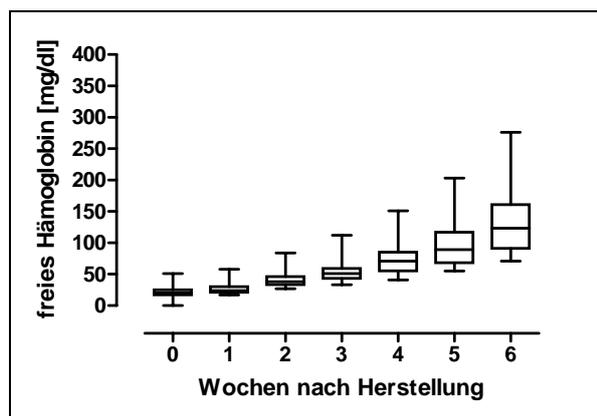


Abbildung 50

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	22,7	27,6	41,0	54,2	72,7	97,6	130,3
	Stabw.	9,3	10,6	14,4	19,3	26,8	37,1	52,5
	Median	20,5	24,0	38,0	51,0	71,0	89,0	123,0
	Minimum	15,0	17,0	27,0	33,0	41,0	55,0	71,0
	Maximum	51,0	58,0	84,0	112,0	151,0	203,0	276,0
	p	0,000						

Tabelle 52

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. Freies Hämoglobin

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 20,5 mg/dl bei einem Maximum von 51,0 mg/dl und einem Minimum von 15,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 22,7 mg/dl ($\pm 9,3$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 123,0 mg/dl bei einem Maximum von 276,0 mg/dl und einem Minimum von 71,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 130,3 mg/dl ($\pm 52,5$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

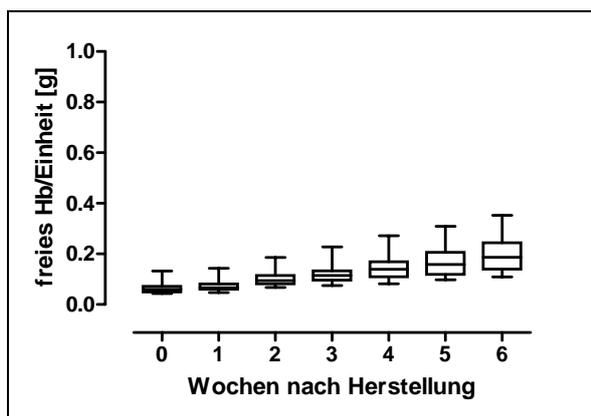


Abbildung 51

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	0,06	0,07	0,10	0,12	0,14	0,17	0,19
	Stabw.	0,02	0,03	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07
	Median	0,06	0,07	0,09	0,11	0,14	0,16	0,19
	Minimum	0,04	0,05	0,07	0,07	0,08	0,10	0,11
	Maximum	0,13	0,14	0,19	0,23	0,27	0,31	0,35
	p	0,000						

Tabelle 53

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,06 g bei einem Maximum von 0,13 g und einem Minimum von 0,04 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,06 g (\pm 0,02 g).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,19 g bei einem Maximum von 0,35 g und einem Minimum von 0,11 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,19 g (\pm 0,07 g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.6 Hämolyserate

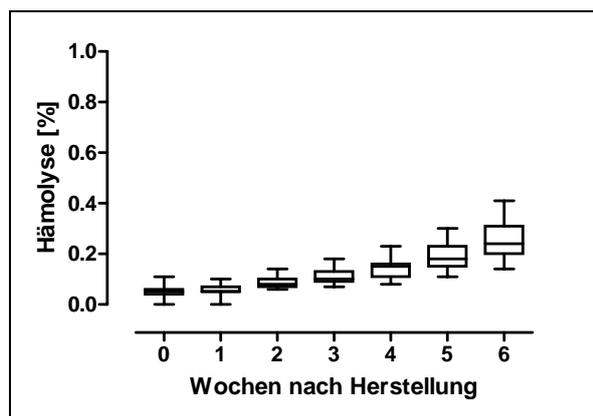


Abbildung 52

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	0,05	0,06	0,09	0,11	0,14	0,19	0,25
	Stabw.	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05	0,07
	Median	0,05	0,05	0,08	0,10	0,15	0,18	0,24
	Minimum	0,03	0,00	0,06	0,07	0,08	0,11	0,14
	Maximum	0,11	0,10	0,14	0,18	0,23	0,30	0,41
	p	0,000						

Tabelle 54

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,05 % bei einem Maximum von 0,11 % und einem Minimum von 0,03 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,05 % ($\pm 0,02$ %).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,24 % bei einem Maximum von 0,41 % und einem Minimum von 0,14 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,25 % ($\pm 0,07$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.7 Kalium

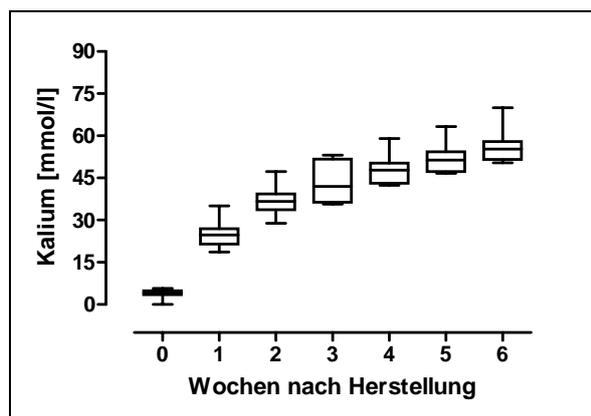


Abbildung 53

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	4,2	24,8	36,5	43,0	47,8	51,7	55,7
	Stabw.	1,0	4,0	4,5	7,0	4,6	4,5	4,9
	Median	4,1	24,7	36,6	42,0	47,8	51,4	55,3
	Minimum	1,8	18,7	28,9	35,7	42,4	46,6	50,4
	Maximum	5,7	35,0	47,3	53,2	59,0	63,3	70,0
	p	0,000						

Tabelle 55

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 4,1 mmol/l bei einem Maximum von 5,7 mmol/l und einem Minimum von 1,8 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 4,2 mmol/l ($\pm 1,0$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das Kalium im Median 55,3 mmol/l bei einem Maximum von 70,0 mmol/l und einem Minimum von 50,4 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 55,7 mmol/l ($\pm 4,9$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.8 ATP

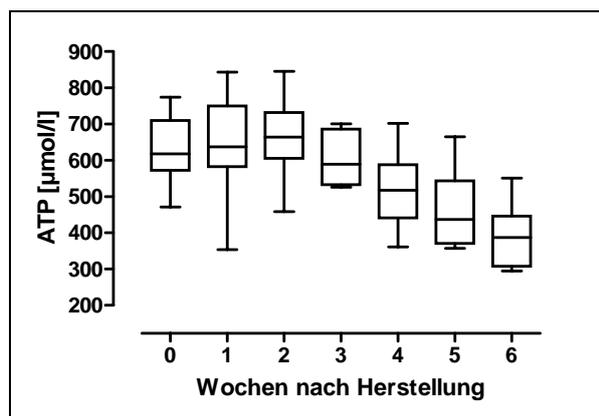


Abbildung 54

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

ATP [$\mu\text{mol/l}$].

ATP [$\mu\text{mol/l}$]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	635	648	671	599	517	466	392
	Stabw.	85	126	99	70	100	105	86
	Median	618	637	664	589	517	437	387
	Minimum	471	353	458	526	361	357	294
	Maximum	774	843	845	701	702	665	551
	p	0,000						

Tabelle 56

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 618 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 774 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 471 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 635 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 85 \mu\text{mol/l}$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das ATP im Median 387 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 551 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 294 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 392 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 86 \mu\text{mol/l}$).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.9 ATP pro g Hämoglobin

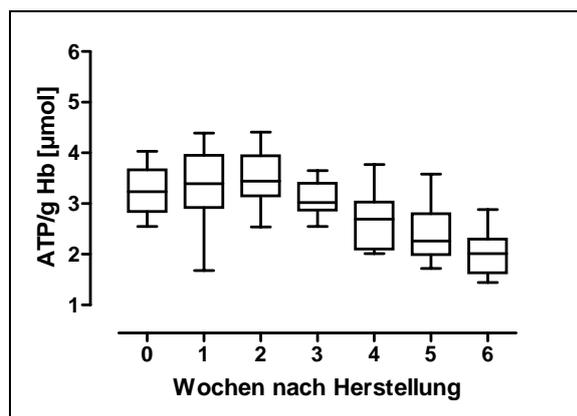


Abbildung 55

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	3,25	3,37	3,48	3,10	2,68	2,42	2,04
	Stabw.	0,46	0,70	0,56	0,33	0,56	0,60	0,49
	Median	3,24	3,39	3,44	3,02	2,69	2,26	2,01
	Minimum	2,55	1,68	2,54	2,55	2,01	1,72	1,44
	Maximum	4,03	4,39	4,41	3,65	3,77	3,58	2,88
	p	0,000						

Tabelle 57

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,24 μmol bei einem Maximum von 4,03 μmol und einem Minimum von 2,55 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,25 μmol ($\pm 0,46 \mu\text{mol}$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,01 μmol bei einem Maximum von 2,88 μmol und einem Minimum von 1,44 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 2,04 μmol ($\pm 0,49 \mu\text{mol}$).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.6.10 pH

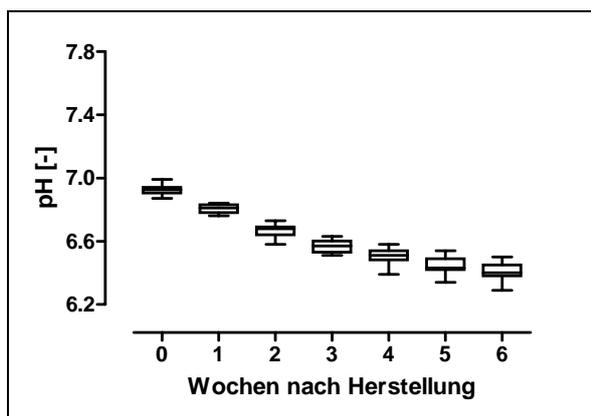


Abbildung 56

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt.

pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK Alyx unbestrahlt	Anzahl	15	15	15	15	15	15	15
	Mittelwert	6,93	6,81	6,67	6,57	6,51	6,45	6,41
	Stabw.	0,03	0,02	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
	Median	6,93	6,81	6,68	6,57	6,51	6,43	6,40
	Minimum	6,87	6,76	6,58	6,51	6,39	6,34	6,29
	Maximum	6,99	6,84	6,73	6,63	6,58	6,54	6,50
	p	0,000						

Tabelle 58

Apherese-EK Alyx, unbestrahlt. pH.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 6,93 bei einem Maximum von 6,99 und einem Minimum von 6,87. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 6,93 ($\pm 0,03$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,40 bei einem Maximum von 6,50 und einem Minimum von 6,29. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 6,41 ($\pm 0,05$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7 Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem diskontinuierlichen Aphereseverfahren MCS+ hergestellt

4.1.7.1 Hämoglobingehalt

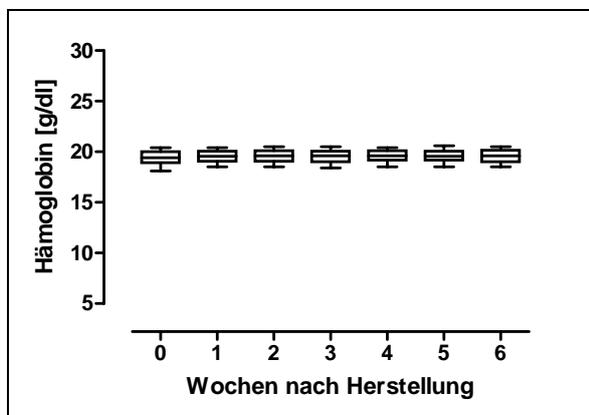


Abbildung 57

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	19,4	19,6	19,6	19,5	19,6	19,6	19,6
	Stabw.	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
	Median	19,4	19,6	19,6	19,6	19,6	19,6	19,6
	Minimum	18,1	18,5	18,5	18,4	18,5	18,5	18,5
	Maximum	20,4	20,4	20,5	20,5	20,4	20,6	20,5
p		0,454						

Tabelle 59

Apherese-EK MCS+, unbestrahlten. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 19,4 g/dl bei einem Maximum von 20,4 g/dl und einem Minimum von 18,1 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 19,4 g/dl ($\pm 0,7$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 19,6 g/dl bei einem Maximum von 20,5 g/dl und einem Minimum von 18,5 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 19,6 g/dl ($\pm 0,6$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,454$).

4.1.7.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

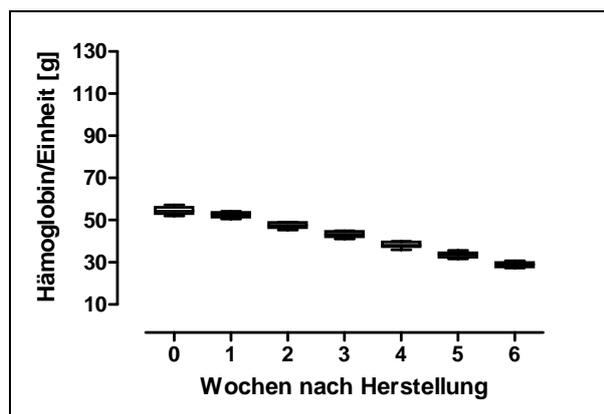


Abbildung 58

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.

Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	54,42	52,55	47,50	43,16	38,30	33,56	28,86
	Stabw.	1,63	1,21	1,31	1,31	1,20	1,16	1,13
	Median	54,27	52,73	47,51	43,33	38,11	33,69	28,90
	Minimum	51,95	50,50	45,27	41,04	35,89	31,64	27,26
	Maximum	57,13	54,20	49,10	44,93	39,99	35,64	30,73
	p	0,000						

Tabelle 60

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 54,27 g bei einem Maximum von 57,13 g und einem Minimum von 51,95 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 54,42 g ($\pm 1,63$ g).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 28,90 g bei einem Maximum von 30,73 g und einem Minimum von 27,26 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 28,86 g ($\pm 1,13$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.3 Hämatokrit

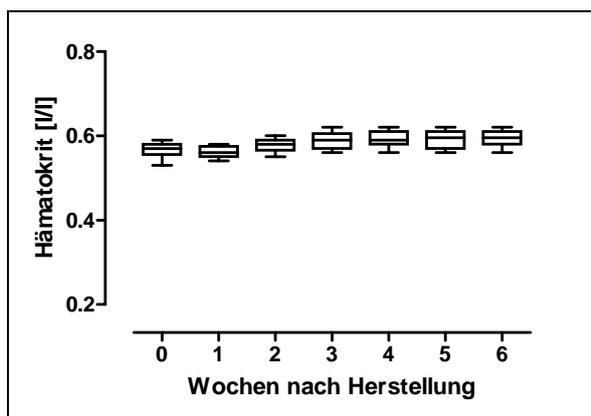


Abbildung 59

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.
Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	0,57	0,56	0,58	0,59	0,59	0,59	0,60
	Stabw.	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
	Median	0,57	0,56	0,58	0,59	0,59	0,60	0,60
	Minimum	0,53	0,54	0,55	0,56	0,56	0,56	0,56
	Maximum	0,59	0,58	0,60	0,62	0,62	0,62	0,62
	p	0,000						

Tabelle 61

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,57 l/l bei einem Maximum von 0,59 l/l und einem Minimum von 0,53 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,57 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,60 l/l bei einem Maximum von 0,62 l/l und einem Minimum von 0,56 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,60 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.4 Freies Hämoglobin

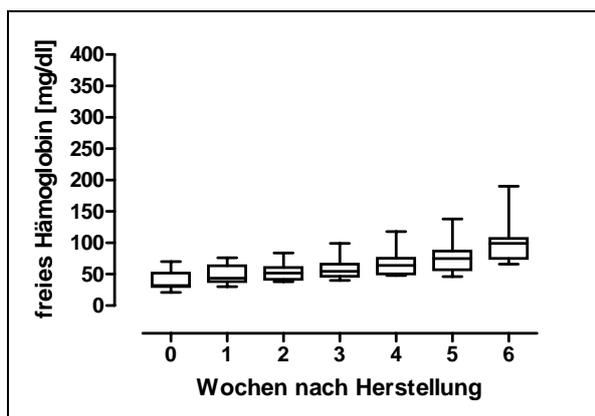


Abbildung 60

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.

Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	38,8	48,8	52,7	57,2	65,6	77,0	100,0
	Stabw.	13,6	14,0	12,3	15,0	18,6	23,2	31,0
	Median	32,0	43,5	51,5	54,5	64,0	75,0	99,0
	Minimum	21,0	30,0	38,0	40,0	48,0	46,0	66,0
	Maximum	70,0	76,0	84,0	99,0	118,0	138,0	190,0
	p	0,000						

Tabelle 62

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. Freies Hämoglobin

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 32,0 mg/dl bei einem Maximum von 70,0 mg/dl und einem Minimum von 21,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 38,8 mg/dl ($\pm 13,6$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 99,0 mg/dl bei einem Maximum von 190,0 mg/dl und einem Minimum von 66,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 100,0 mg/dl ($\pm 31,0$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

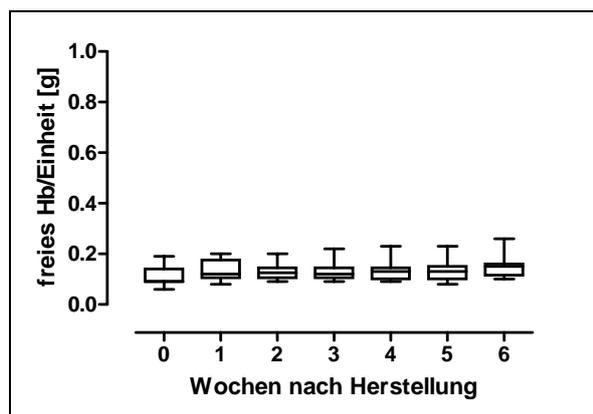


Abbildung 61

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.

Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	0,11	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,15
	Stabw.	0,04	0,04	0,03	0,03	0,04	0,04	0,04
	Median	0,09	0,12	0,13	0,12	0,13	0,13	0,15
	Minimum	0,06	0,08	0,09	0,09	0,09	0,08	0,10
	Maximum	0,19	0,20	0,20	0,22	0,23	0,23	0,26
	p	0,000						

Tabelle 63

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,09 g bei einem Maximum von 0,19 g und einem Minimum von 0,06 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,11 g ($\pm 0,04$ g).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,15 g bei einem Maximum von 0,26 g und einem Minimum von 0,10 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,15 g ($\pm 0,04$ g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.6 Hämolyserate

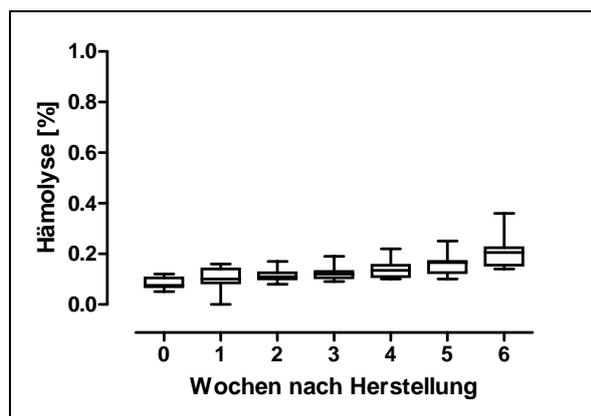


Abbildung 62

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	0,08	0,10	0,11	0,12	0,14	0,16	0,21
	Stabw.	0,02	0,04	0,02	0,02	0,03	0,04	0,06
	Median	0,08	0,10	0,11	0,12	0,14	0,17	0,21
	Minimum	0,05	0,00	0,08	0,09	0,10	0,10	0,14
	Maximum	0,12	0,16	0,17	0,19	0,22	0,25	0,36
	p	0,000						

Tabelle 64

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,08 % bei einem Maximum von 0,12 % und einem Minimum von 0,05 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,08 % ($\pm 0,02$ %).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,21 % bei einem Maximum von 0,36 % und einem Minimum von 0,14 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 0,21 % ($\pm 0,06$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.7 Kalium

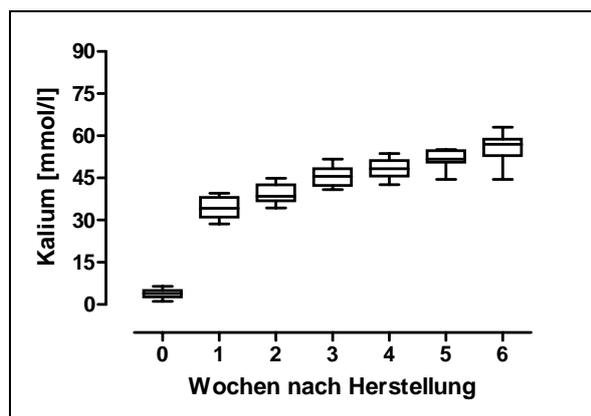


Abbildung 63

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.

Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	3,8	34,1	39,5	45,6	48,2	51,7	55,8
	Stabw.	1,5	3,5	3,4	3,4	3,2	3,1	4,5
	Median	3,9	34,2	38,5	45,6	48,3	51,7	57,0
	Minimum	1,1	28,7	34,3	40,9	42,7	44,5	44,5
	Maximum	6,4	39,6	44,9	51,7	53,7	55,1	63,0
	p	0,000						

Tabelle 65

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 3,9 mmol/l bei einem Maximum von 6,4 mmol/l und einem Minimum von 1,1 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,8 mmol/l ($\pm 1,5$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das Kalium im Median 57,0 mmol/l bei einem Maximum von 63,0 mmol/l und einem Minimum von 44,5 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 55,8 mmol/l ($\pm 4,5$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.8 ATP

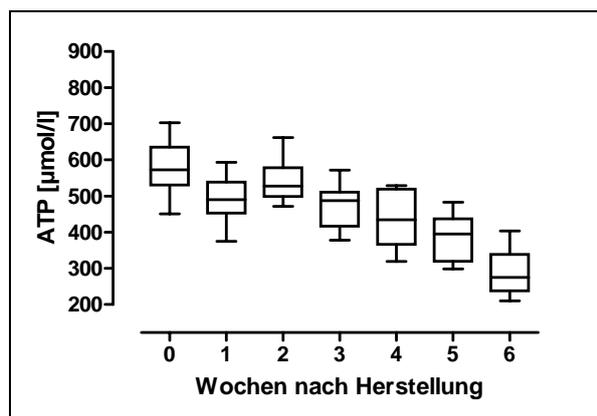


Abbildung 64

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.

ATP [$\mu\text{mol/l}$].

ATP [$\mu\text{mol/l}$]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	579	490	539	472	435	380	290
	Stabw.	74	63	54	62	72	61	62
	Median	572	490	528	488	435	395	275
	Minimum	450	374	471	378	319	298	210
	Maximum	703	593	662	572	529	483	403
	p	0,000						

Tabelle 66

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 572 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 703 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 450 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 579 $\mu\text{mol/l}$ (± 74 $\mu\text{mol/l}$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das ATP im Median 275 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 403 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 210 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 290 $\mu\text{mol/l}$ (± 62 $\mu\text{mol/l}$).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.9 ATP pro g Hämoglobin

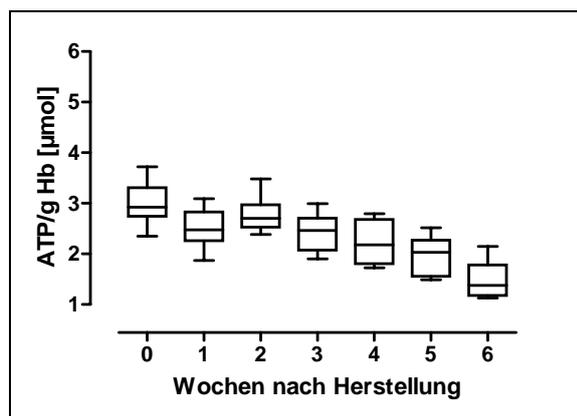


Abbildung 65

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.

ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	2,99	2,51	2,76	2,42	2,23	1,95	1,49
	Stabw.	0,41	0,35	0,32	0,35	0,40	0,35	0,35
	Median	2,93	2,48	2,70	2,46	2,18	2,03	1,38
	Minimum	2,35	1,87	2,38	1,90	1,72	1,49	1,13
	Maximum	3,72	3,09	3,48	3,00	2,79	2,52	2,14
	p	0,000						

Tabelle 67

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,93 μmol bei einem Maximum von 3,72 μmol und einem Minimum von 2,35 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 2,99 μmol (\pm 0,41 μmol).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 1,38 μmol bei einem Maximum von 2,14 μmol und einem Minimum von 1,13 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 1,49 μmol (\pm 0,35 μmol).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.7.10 pH

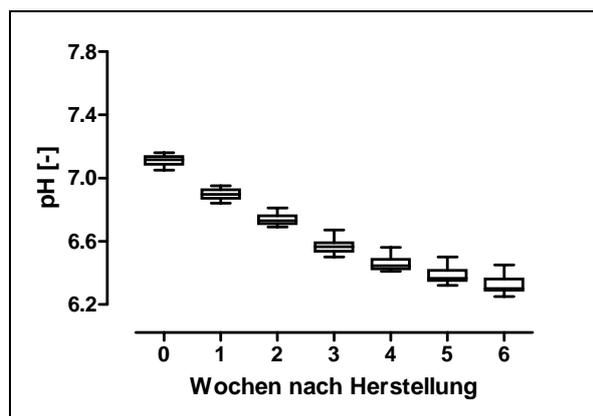


Abbildung 66

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt.
pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung						
		0	1	2	3	4	5	6
Apherese EK MCS+ unbestrahlt	Anzahl	14	14	14	14	14	14	14
	Mittelwert	7,11	6,90	6,74	6,57	6,46	6,39	6,32
	Stabw.	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,05	0,06
	Median	7,12	6,90	6,73	6,57	6,45	6,37	6,30
	Minimum	7,05	6,84	6,69	6,50	6,41	6,32	6,25
	Maximum	7,16	6,95	6,81	6,67	6,56	6,50	6,45
	p	0,000						

Tabelle 68

Apherese-EK MCS+, unbestrahlt. pH.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung und wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Herstellung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 7,12 bei einem Maximum von 7,16 und einem Minimum von 7,05. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 7,11 ($\pm 0,03$).

Nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,30 bei einem Maximum von 6,45 und einem Minimum von 6,25. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von sechs Wochen beträgt 6,32 ($\pm 0,06$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und sechs Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.8 Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem kontinuierlichen Aphereseverfahren Alyx hergestellt

4.1.8.1 Hämoglobingehalt

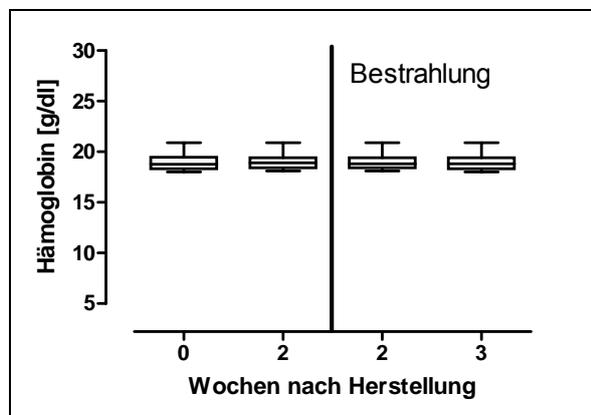


Abbildung 67
Apherese-EK Alyx, bestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	Bestrahlung	2	3
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15		15	15
	Mittelwert	19,0	19,0		19,0	19,0
	Stabw.	0,8	0,8		0,8	0,8
	Median	18,8	18,9		18,8	18,8
	Minimum	18,0	18,1		18,1	18,0
	Maximum	20,9	20,9	20,9	20,9	
p		1,000				

Tabelle 69
Apherese-EK Alyx, bestrahlt. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 18,8 g/dl bei einem Maximum von 20,9 g/dl und einem Minimum von 18,0 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 19,0 g/dl ($\pm 0,8$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 18,8 g/dl bei einem Maximum von 20,9 g/dl und einem Minimum von 18,0 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 19,0 g/dl ($\pm 0,8$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 1,000$).

4.1.8.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

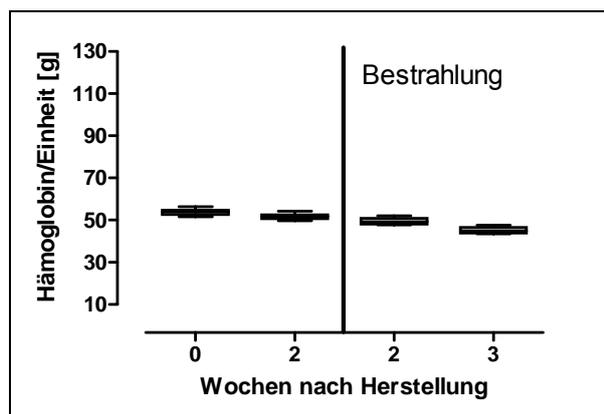


Abbildung 68

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.

Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung			
		0	2	2	3
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15	15	15
	Mittelwert	53,80	51,79	49,53	45,13
	Stabw.	1,42	1,46	1,54	1,47
	Median	53,85	51,77	49,28	44,94
	Minimum	51,62	49,71	47,71	43,49
	Maximum	56,36	54,29	52,02	47,60
	p	0,000			

Tabelle 70

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 53,85 g bei einem Maximum von 56,36 g und einem Minimum von 51,62 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 53,80 g ($\pm 1,42$ g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 44,94 g bei einem Maximum von 47,60 g und einem Minimum von 43,49 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 45,13 g ($\pm 1,47$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.8.3 Hämatokrit

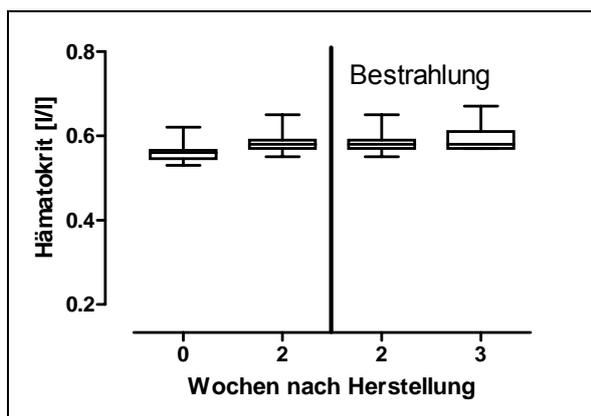


Abbildung 69

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.

Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	Bestrahlung mit 30 Gy	2	3
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15			15
	Mittelwert	0,56	0,58		0,58	0,59
	Stabw.	0,02	0,02		0,02	0,03
	Median	0,56	0,58		0,58	0,58
	Minimum	0,53	0,55		0,55	0,57
	Maximum	0,62	0,65		0,65	0,67
	p	0,000				

Tabelle 71

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,56 l/l bei einem Maximum von 0,62 l/l und einem Minimum von 0,53 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,56 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,58 l/l bei einem Maximum von 0,67 l/l und einem Minimum von 0,57 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,59 l/l ($\pm 0,03$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.8.4 Freies Hämoglobin

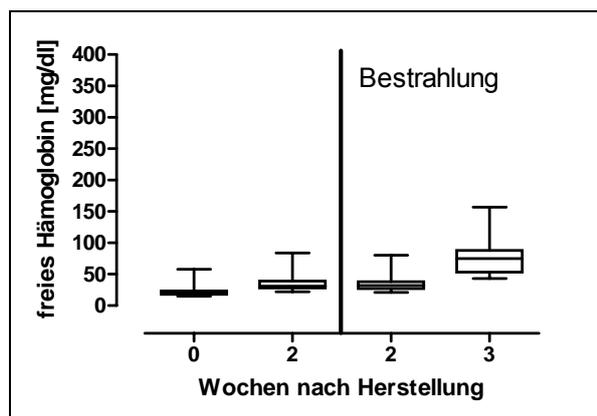


Abbildung 70

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.

Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	22,9	36,1		35,7	78,3
	Stabw.	10,6	15,4		14,2	30,9
	Median	21,0	31,0		32,0	75,0
	Minimum	15,0	22,0		21,0	43,0
	Maximum	58,0	84,0		80,0	157,0
	p	0,000				

Tabelle 72

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. Freies Hämoglobin

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 21,0 mg/dl bei einem Maximum von 58,0 mg/dl und einem Minimum von 15,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 22,9 mg/dl ($\pm 10,6$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 75,0 mg/dl bei einem Maximum von 157,0 mg/dl und einem Minimum von 43,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 78,3 mg/dl ($\pm 30,9$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.8.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

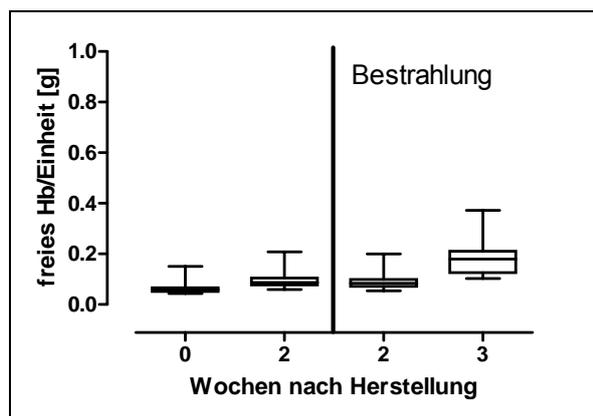


Abbildung 71

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.

Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	Bestrahlung mit 30 Gy	2	3
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15			15
	Mittelwert	0,06	0,10		0,09	0,19
	Stabw.	0,03	0,04		0,03	0,07
	Median	0,06	0,09		0,08	0,18
	Minimum	0,04	0,06		0,05	0,10
	Maximum	0,15	0,21		0,20	0,37
	p	0,000				

Tabelle 73

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,06 g bei einem Maximum von 0,15 g und einem Minimum von 0,04 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,06 g (\pm 0,03 g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,18 g bei einem Maximum von 0,37 g und einem Minimum von 0,10 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,19 g (\pm 0,07 g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.8.6 Hämolyserate

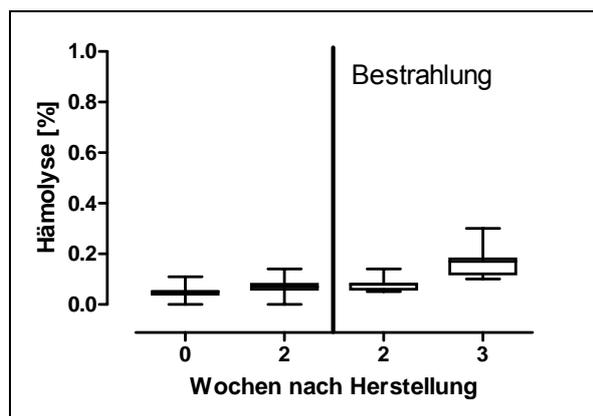


Abbildung 72

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	0,05	0,07		0,08	0,16
	Stabw.	0,02	0,03		0,02	0,05
	Median	0,05	0,07		0,08	0,17
	Minimum	0,04	0,00		0,05	0,10
	Maximum	0,11	0,14		0,14	0,30
	p	0,000				

Tabelle 74

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,05 % bei einem Maximum von 0,11 % und einem Minimum von 0,04 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,05 % ($\pm 0,02$ %).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,17 % bei einem Maximum von 0,30 % und einem Minimum von 0,10 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,16 % ($\pm 0,05$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.8.7 Kalium

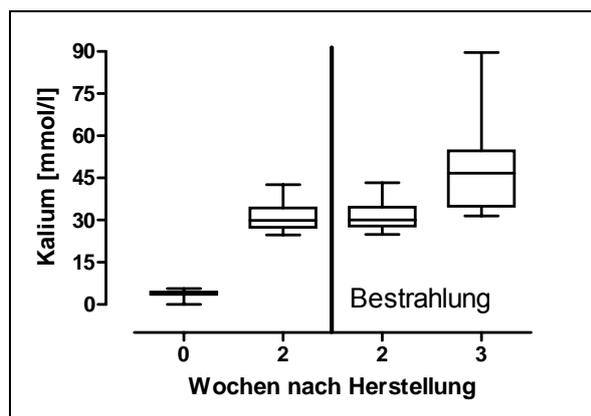


Abbildung 73

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.
Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	4,0	31,2		31,5	48,6
	Stabw.	0,9	4,8		4,8	15,0
	Median	4,2	29,9		30,1	46,7
	Minimum	1,7	24,7		24,9	31,5
	Maximum	5,6	42,6		43,3	89,6
	p	0,000				

Tabelle 75

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 4,2 mmol/l bei einem Maximum von 5,6 mmol/l und einem Minimum von 1,7 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 4,0 mmol/l ($\pm 0,9$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Kalium im Median 46,7 mmol/l bei einem Maximum von 89,6 mmol/l und einem Minimum von 31,5 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 48,6 mmol/l ($\pm 15,0$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.8.8 ATP

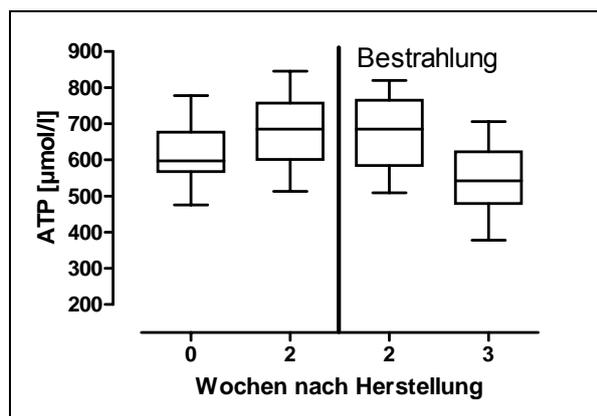


Abbildung 74

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.

ATP [$\mu\text{mol/l}$].

ATP [$\mu\text{mol/l}$]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	622	686		680	544
	Stabw.	84	100		97	94
	Median	597	685		685	542
	Minimum	475	513		509	378
	Maximum	778	845		820	706
	p	0,045				

Tabelle 76

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 597 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 778 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 475 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 622 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 84 \mu\text{mol/l}$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP im Median 542 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 706 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 378 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 544 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 94 \mu\text{mol/l}$).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,045$).

4.1.8.9 ATP pro g Hämoglobin

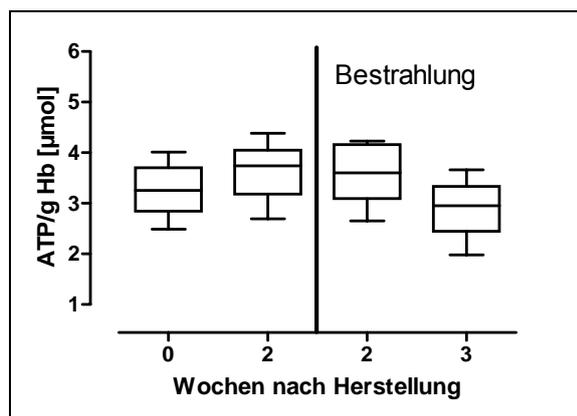


Abbildung 75

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.
ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	3,27	3,61		3,59	2,87
	Stabw.	0,45	0,52		0,51	0,50
	Median	3,25	3,74		3,60	2,95
	Minimum	2,49	2,69		2,65	1,98
	Maximum	4,01	4,38		4,23	3,66
	p	0,051				

Tabelle 77

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,25 μmol bei einem Maximum von 4,01 μmol und einem Minimum von 2,49 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,27 μmol ($\pm 0,45 \mu\text{mol}$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,95 μmol bei einem Maximum von 3,66 μmol und einem Minimum von 1,98 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 2,87 μmol ($\pm 0,50 \mu\text{mol}$).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,051$).

4.1.8.10 pH

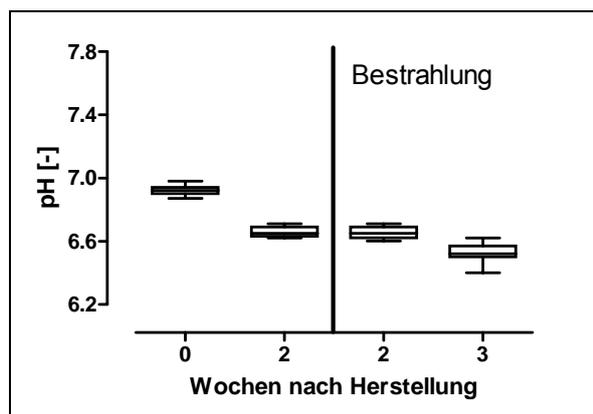


Abbildung 76

Apherese-EK Alyx, bestrahlt.

pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK Alyx bestrahlt	Anzahl	15	15	Bestrahlung mit 30 Gy	15	15
	Mittelwert	6,92	6,65		6,65	6,53
	Stabw.	0,03	0,03		0,04	0,05
	Median	6,92	6,65		6,65	6,52
	Minimum	6,87	6,62		6,60	6,40
	Maximum	6,98	6,71		6,71	6,62
	p	0,000				

Tabelle 78

Apherese-EK Alyx, bestrahlt. pH.

Bei insgesamt 15 mit dem Aphereseverfahren Alyx hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 6,92 bei einem Maximum von 6,98 und einem Minimum von 6,87. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 6,92 ($\pm 0,03$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,52 bei einem Maximum von 6,62 und einem Minimum von 6,40. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 6,53 ($\pm 0,05$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.9 Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate, mit dem diskontinuierlichen Aphereseverfahren MCS+ hergestellt

4.1.9.1 Hämoglobingehalt

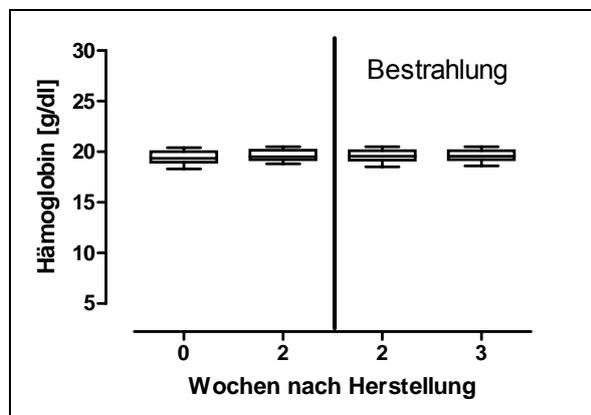


Abbildung 77

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung	14	14
	Mittelwert	19,4	19,6		19,6	19,6
	Stabw.	0,7	0,6		0,6	0,6
	Median	19,4	19,5		19,6	19,6
	Minimum	18,3	18,8		18,5	18,6
	Maximum	20,4	20,5		20,5	20,5
	p	0,427				

Tabelle 79

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Hämoglobin im Median 19,4 g/dl bei einem Maximum von 20,4 g/dl und einem Minimum von 18,3 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 19,4 g/dl ($\pm 0,7$ g/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Hämoglobin im Median 19,6 g/dl bei einem Maximum von 20,5 g/dl und einem Minimum von 18,6 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 19,6 g/dl ($\pm 0,6$ g/dl).

Zwischen dem Hämoglobingehalt nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,427$).

4.1.9.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

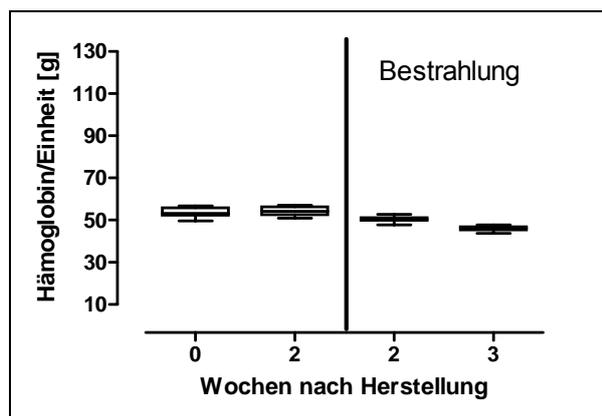


Abbildung 78

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.

Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung mit 30 Gy	14	
	Mittelwert	53,78	54,24		50,41	46,05
	Stabw.	2,16	2,02		1,19	1,09
	Median	53,20	54,15		50,35	46,10
	Minimum	49,59	50,95		47,73	43,71
	Maximum	56,76	57,04		52,69	47,71
	p	0,000				

Tabelle 80

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 53,20 g bei einem Maximum von 56,76 g und einem Minimum von 49,59 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 53,78 g ($\pm 2,16$ g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 46,10 g bei einem Maximum von 47,71 g und einem Minimum von 43,71 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 46,05 g ($\pm 1,09$ g).

Zwischen dem Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.9.3 Hämatokrit

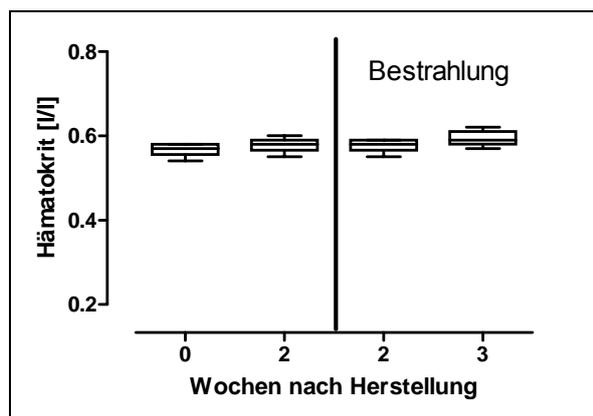


Abbildung 79

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.

Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Wochen nach Herstellung		
		0	2	3
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	
	Mittelwert	0,57	0,58	
	Stabw.	0,01	0,02	
	Median	0,57	0,58	
	Minimum	0,54	0,55	
	Maximum	0,58	0,60	
	p	0,001		

Tabelle 81

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. Hämatokrit.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der Hämatokrit im Median 0,57 l/l bei einem Maximum von 0,58 l/l und einem Minimum von 0,54 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,57 l/l ($\pm 0,01$ l/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der Hämatokrit im Median 0,59 l/l bei einem Maximum von 0,62 l/l und einem Minimum von 0,57 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,59 l/l ($\pm 0,02$ l/l).

Zwischen dem Hämatokrit nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$).

4.1.9.4 Freies Hämoglobin

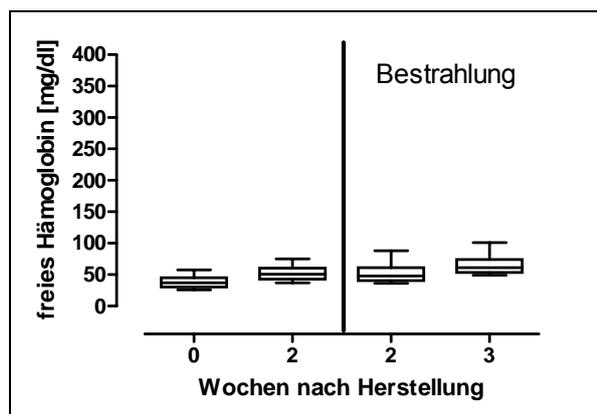


Abbildung 80

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.

Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung mit 30 Gy	14	14
	Mittelwert	38,8	51,5		51,9	64,9
	Stabw.	13,6	10,6		14,8	14,8
	Median	32,0	50,5		48,0	61,0
	Minimum	21,0	37,0		36,0	49,0
	Maximum	70,0	75,0		88,0	101,0
	p	0,000				

Tabelle 82

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. Freies Hämoglobin.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin im Median 32,0 mg/dl bei einem Maximum von 70,0 mg/dl und einem Minimum von 21,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 38,8 mg/dl ($\pm 13,6$ mg/dl).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin im Median 61,0 mg/dl bei einem Maximum von 101,0 mg/dl und einem Minimum von 49,0 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 64,9 mg/dl ($\pm 14,8$ mg/dl).

Zwischen dem freien Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.9.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

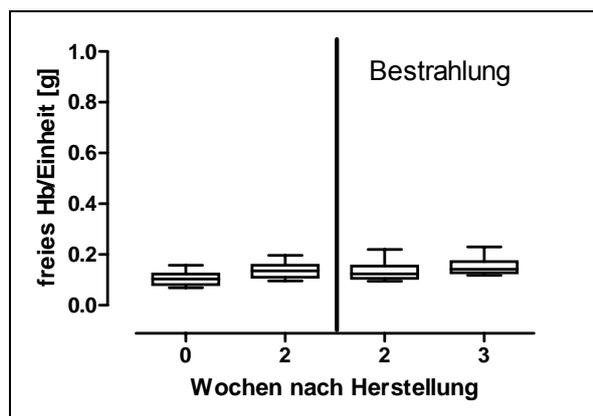


Abbildung 81

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.

Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung mit 30 Gy	14	14
	Mittelwert	0,10	0,14		0,13	0,15
	Stabw.	0,02	0,03		0,04	0,03
	Median	0,10	0,14		0,12	0,14
	Minimum	0,07	0,10		0,09	0,12
	Maximum	0,16	0,20		0,22	0,23
	p	0,000				

Tabelle 83

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,10 g bei einem Maximum von 0,16 g und einem Minimum von 0,07 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,10 g ($\pm 0,02$ g).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,14 g bei einem Maximum von 0,23 g und einem Minimum von 0,12 g. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,15 g ($\pm 0,03$ g).

Zwischen dem freien Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.9.6 Hämolyserate

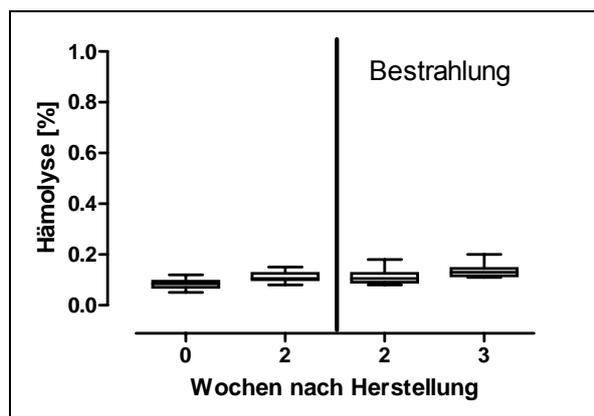


Abbildung 82

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung mit 30 Gy	14	
	Mittelwert	0,08	0,11		0,11	0,14
	Stabw.	0,02	0,02		0,03	0,03
	Median	0,08	0,11		0,11	0,13
	Minimum	0,05	0,08		0,08	0,11
	Maximum	0,12	0,15		0,18	0,20
	p	0,000				

Tabelle 84

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. Hämolyserate.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt die Hämolyserate im Median 0,08 % bei einem Maximum von 0,12 % und einem Minimum von 0,05 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,08 % ($\pm 0,02$ %).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt die Hämolyserate im Median 0,13 % bei einem Maximum von 0,20 % und einem Minimum von 0,11 %. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 0,14 % ($\pm 0,03$ %).

Zwischen der Hämolyserate nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.9.7 Kalium

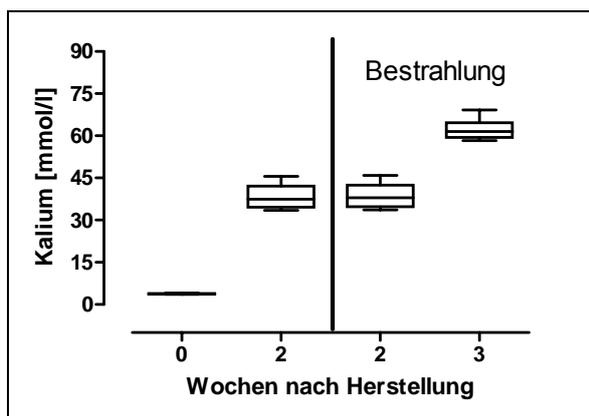


Abbildung 83

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.
Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Wochen nach Herstellung			
		0	2	2	3
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	14	14
	Mittelwert	3,8	38,1	38,5	62,3
	Stabw.	0,1	3,9	3,9	3,6
	Median	3,9	37,4	38,0	61,6
	Minimum	1,1	33,4	33,7	58,3
	Maximum	6,4	45,6	45,9	69,2
p		0,000			

Tabelle 85

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. Kalium.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das Kalium im Median 3,9 mmol/l bei einem Maximum von 6,4 mmol/l und einem Minimum von 1,1 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,8 mmol/l ($\pm 1,5$ mmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das Kalium im Median 61,6 mmol/l bei einem Maximum von 69,2 mmol/l und einem Minimum von 58,3 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 62,3 mmol/l ($\pm 3,6$ mmol/l).

Zwischen dem Kalium nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.9.8 ATP

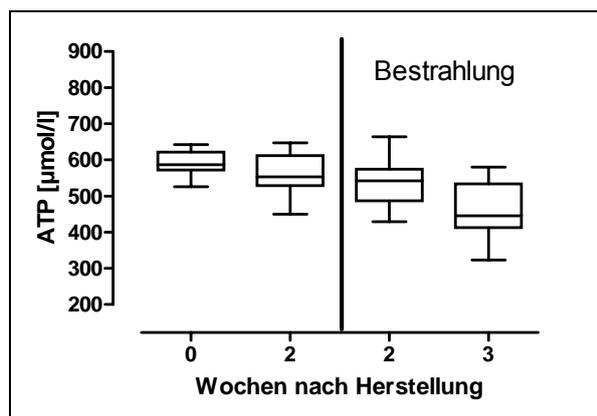


Abbildung 84

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.

ATP [µmol/l].

ATP [µmol/l]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung mit 30 Gy	14	14
	Mittelwert	578	558		540	463
	Stabw.	74	55		59	76
	Median	572	553		542	446
	Minimum	450	450		429	323
	Maximum	703	647		664	580
	p	0,001				

Tabelle 86

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. ATP.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP im Median 572 µmol/l bei einem Maximum von 703 µmol/l und einem Minimum von 450 µmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 578 µmol/l (± 74 µmol/l).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP im Median 446 µmol/l bei einem Maximum von 580 µmol/l und einem Minimum von 323 µmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 463 µmol/l (± 76 µmol/l).

Zwischen dem ATP nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$).

4.1.9.9 ATP pro g Hämoglobin

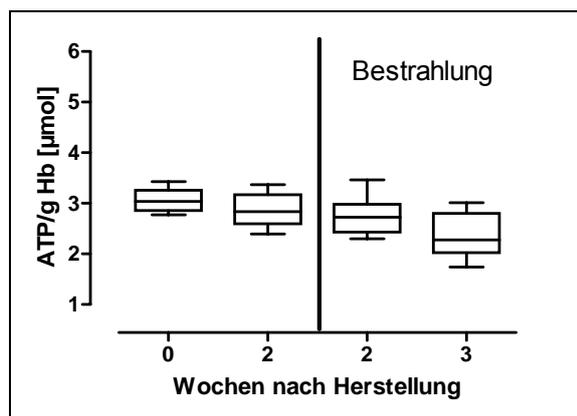


Abbildung 85

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.
ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung mit 30 Gy	14	14
	Mittelwert	2,99	2,85		2,76	2,37
	Stabw.	0,41	0,31		0,33	0,42
	Median	2,93	2,84		2,73	2,28
	Minimum	2,35	2,39		2,30	1,74
	Maximum	3,72	3,37		3,46	3,01
	p	0,001				

Tabelle 87

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung bestimmt.

Direkt nach Herstellung beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,93 μmol bei einem Maximum von 3,72 μmol und einem Minimum von 2,35 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 2,99 μmol (\pm 0,41 μmol).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 2,28 μmol bei einem Maximum von 3,01 μmol und einem Minimum von 1,74 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 2,37 μmol (\pm 0,42 μmol).

Zwischen dem ATP pro g Hämoglobin nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$).

4.1.9.10 pH

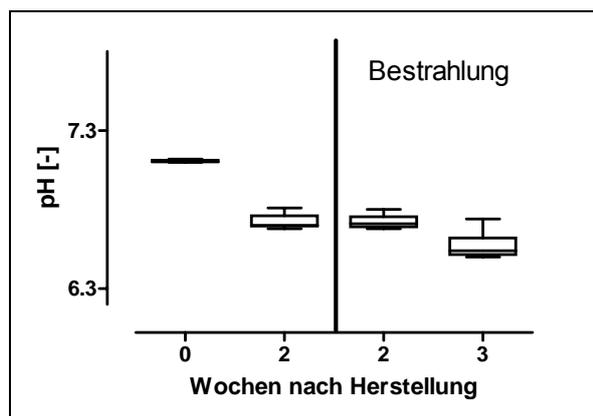


Abbildung 86

Apherese-EK MCS+, bestrahlt.

pH [-].

pH [-]		Wochen nach Herstellung				
		0	2	2	3	
Apherese EK MCS+ bestrahlt	Anzahl	14	14	Bestrahlung mit 30 Gy	14	14
	Mittelwert	7,11	6,72		6,72	6,57
	Stabw.	0,01	0,04		0,04	0,07
	Median	7,12	6,70		6,71	6,54
	Minimum	7,05	6,68		6,68	6,50
	Maximum	7,16	6,81		6,80	6,74
	p	0,000				

Tabelle 88

Apherese-EK MCS+, bestrahlt. pH.

Bei insgesamt 14 mit dem Aphereseverfahren MCS+ hergestellten bestrahlten Erythrozytenkonzentraten wurde der pH-Wert nach Herstellung, nach zwei Wochen (vor und nach Bestrahlung) sowie eine Woche nach Bestrahlung gemessen.

Direkt nach Herstellung beträgt der pH-Wert im Median 7,12 bei einem Maximum von 7,16 und einem Minimum von 7,05. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 7,11 ($\pm 0,01$).

Nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt der pH-Wert im Median 6,54 bei einem Maximum von 6,74 und einem Minimum von 6,50. Der Stichprobenmittelwert nach einer Lagerungszeit von drei Wochen beträgt 6,57 ($\pm 0,07$).

Zwischen dem pH-Wert nach Herstellung und drei Wochen nach Herstellung besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,000$).

4.1.10 Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate

4.1.10.1 Hämoglobingehalt

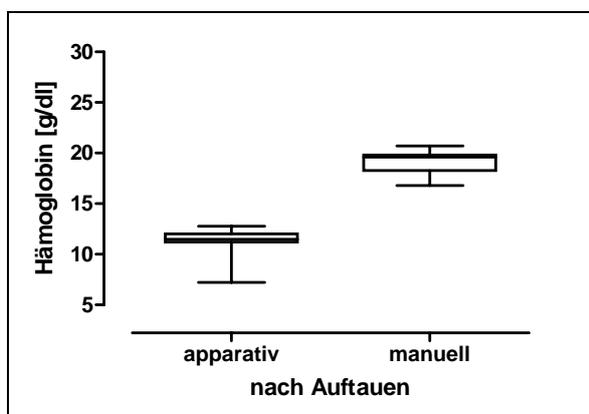


Abbildung 87

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Hämoglobin [g/dl].

Hämoglobin [g/dl]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	11,4	19,1
	Stabw.	1,2	1,2
	Median	11,5	19,6
	Minimum	7,2	16,8
	Maximum	12,8	20,7

Tabelle 89

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. Hämoglobingehalt

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das Hämoglobin im Median 11,5 g/dl bei einem Maximum von 12,8 g/dl und einem Minimum von 7,2 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 11,4 g/dl ($\pm 1,2$ g/dl).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das Hämoglobin im Median 19,6 g/dl bei einem Maximum von 20,7 g/dl und einem Minimum von 16,8 g/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 19,1 g/dl ($\pm 1,2$ g/dl).

4.1.10.2 Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat

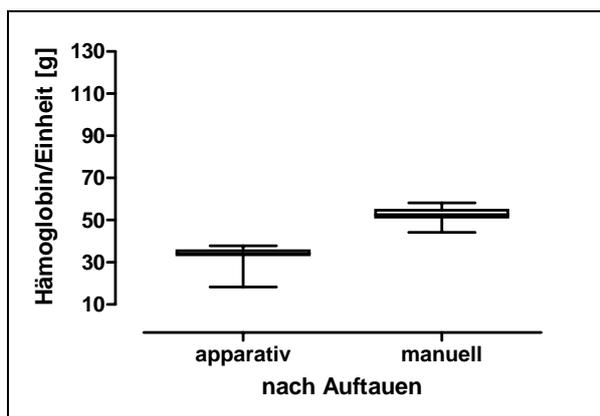


Abbildung 88

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

Hämoglobin pro EK [g]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	33,68	51,86
	Stabw.	4,22	4,58
	Median	34,16	52,44
	Minimum	18,24	43,74
	Maximum	37,81	58,19

Tabelle 90

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 34,16 g bei einem Maximum von 37,81 g und einem Minimum von 18,24 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 33,68 g ($\pm 4,22$ g).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt der Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat im Median 51,86 g bei einem Maximum von 58,19 g und einem Minimum von 43,74 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 51,86 g ($\pm 4,58$ g).

4.1.10.3 Hämatokrit

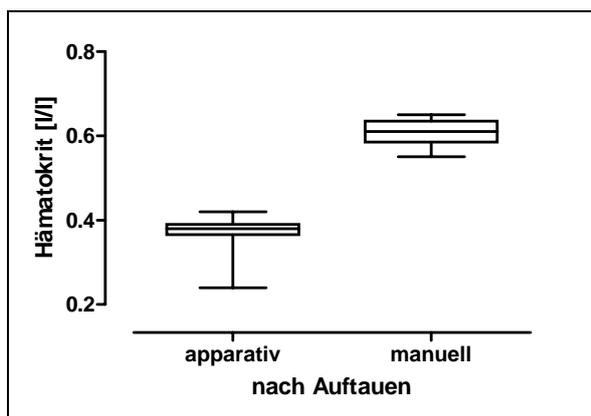


Abbildung 89

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Hämatokrit [l/l].

Hämatokrit [l/l]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	0,37	0,61
	Stabw.	0,04	0,03
	Median	0,38	0,61
	Minimum	0,24	0,55
	Maximum	0,42	0,65

Tabelle 91

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. Hämatokrit.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt der Hämatokrit im Median 0,38 l/l bei einem Maximum von 0,42 l/l und einem Minimum von 0,24 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,37 l/l ($\pm 0,04$ l/l).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt der Hämatokrit im Median 0,61 l/l bei einem Maximum von 0,65 l/l und einem Minimum von 0,55 l/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,61 l/l ($\pm 0,03$ l/l).

4.1.10.4 Freies Hämoglobin

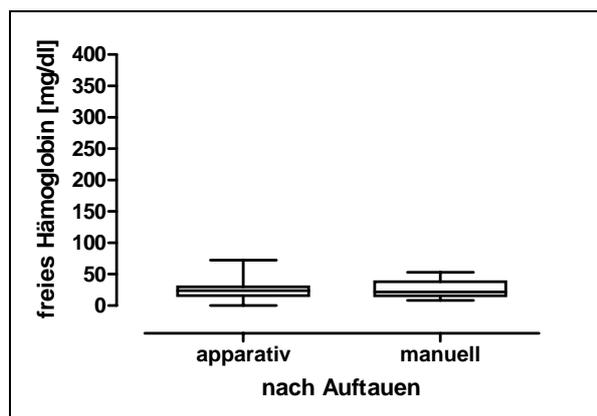


Abbildung 90

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Freies Hämoglobin [mg/dl]

Freies Hämoglobin [mg/dl]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	25,4	26,3
	Stabw.	14,4	13,9
	Median	24,4	21,7
	Minimum	8,8	8,2
	Maximum	72,5	53,0

Tabelle 92

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. Freies Hämoglobin.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das freie Hämoglobin im Median 24,4 mg/dl bei einem Maximum von 72,5 mg/dl und einem Minimum von 8,8 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 25,4 mg/dl ($\pm 14,4$ mg/dl).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das freie Hämoglobin im Median 21,7 mg/dl bei einem Maximum von 53,0 mg/dl und einem Minimum von 8,2 mg/dl. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 26,3 mg/dl ($\pm 13,9$ mg/dl).

4.1.10.5 Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat

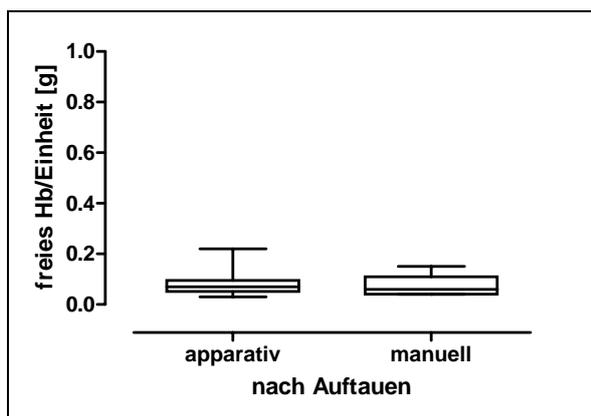


Abbildung 91

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat [g].

fHb pro EK [g]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	0,08	0,07
	Stabw.	0,04	0,04
	Median	0,07	0,06
	Minimum	0,03	0,02
	Maximum	0,22	0,15

Tabelle 93

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. Freies Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,07 g bei einem Maximum von 0,22 g und einem Minimum von 0,03 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,08 g (\pm 0,04 g).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das freie Hämoglobin pro Erythrozytenkonzentrat im Median 0,07 g bei einem Maximum von 0,15 g und einem Minimum von 0,02 g. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,07 g (\pm 0,04 g).

4.1.10.6 Hämolyserate

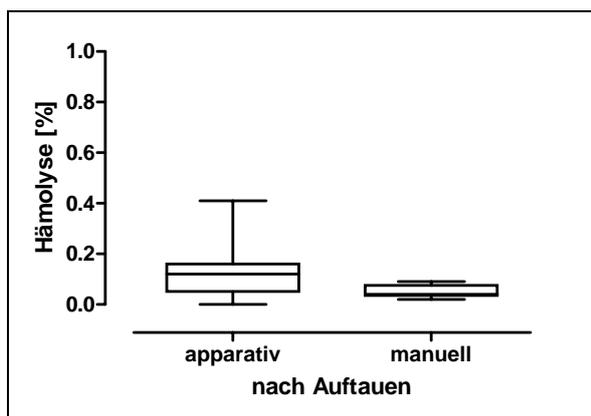


Abbildung 92

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Hämolyserate [%].

Hämolyserate [%]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	0,12	0,05
	Stabw.	0,10	0,02
	Median	0,12	0,04
	Minimum	0,00	0,02
	Maximum	0,41	0,09

Tabelle 94

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. Hämolyserate.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt die Hämolyserate im Median 0,12 % bei einem Maximum von 0,41 % und einem Minimum von 0,00 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,12 % ($\pm 0,10$ %).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde die Hämolyserate direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt die Hämolyserate im Median 0,04 % bei einem Maximum von 0,09 % und einem Minimum von 0,02 %. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 0,05 % ($\pm 0,02$ %).

4.1.10.7 Kalium

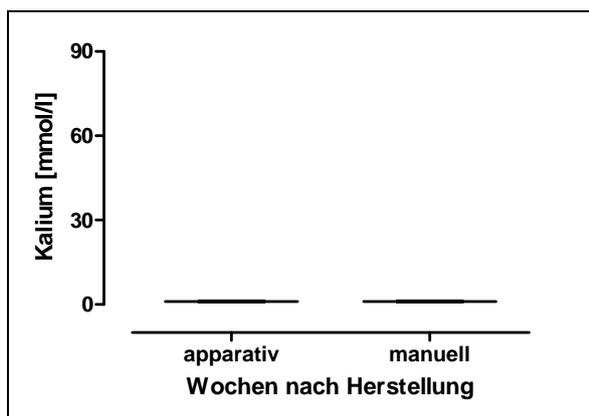


Abbildung 93

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Kalium [mmol/l].

Kalium [mmol/l]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	1,0	1,0
	Stabw.	0,0	0,0
	Median	1,0	1,0
	Minimum	1,0	1,0
	Maximum	1,0	1,0

Tabelle 95

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. Kalium.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das Kalium im Median 1,0 mmol/l bei einem Maximum von 1,0 mmol/l und einem Minimum von 1,0 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 1,0 mmol/l ($\pm 0,0$ mmol/l).

Bei insgesamt 12 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das Kalium direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das Kalium im Median 1,0 mmol/l bei einem Maximum von 1,0 mmol/l und einem Minimum von 1,0 mmol/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 1,0 mmol/l ($\pm 0,0$ mmol/l).

4.1.10.8 ATP

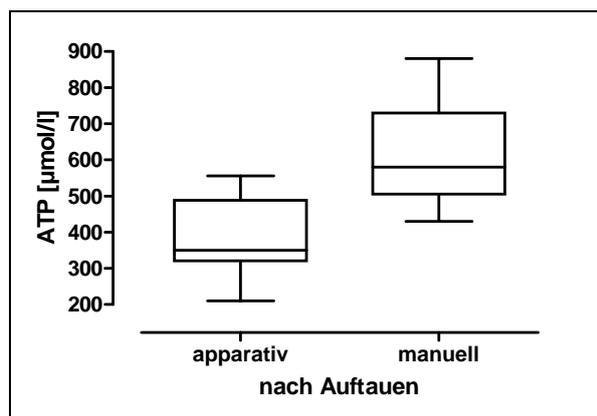


Abbildung 94

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
ATP [$\mu\text{mol/l}$].

ATP [$\mu\text{mol/l}$]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	383	616
	Stabw.	101	139
	Median	350	580
	Minimum	210	430
	Maximum	556	880

Tabelle 96

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. ATP.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das ATP im Median 350 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 556 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 210 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 383 $\mu\text{mol/l}$ (± 101 $\mu\text{mol/l}$).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das ATP im Median 580 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Maximum von 880 $\mu\text{mol/l}$ und einem Minimum von 430 $\mu\text{mol/l}$. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 616 $\mu\text{mol/l}$ (± 139 $\mu\text{mol/l}$).

4.1.10.9 ATP pro g Hämoglobin

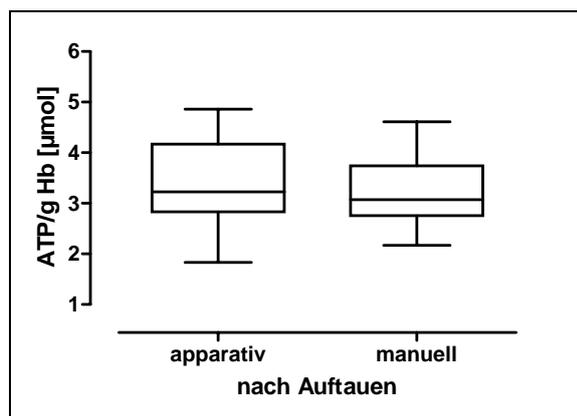


Abbildung 95

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
ATP pro g Hämoglobin [μmol].

ATP pro g Hb [μmol]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	3,43	3,22
	Stabw.	0,85	0,70
	Median	3,23	3,07
	Minimum	1,83	2,17
	Maximum	4,86	4,61

Tabelle 97

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate. ATP pro g Hämoglobin.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,23 μmol bei einem Maximum von 4,86 μmol und einem Minimum von 1,83 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,43 μmol ($\pm 0,85 \mu\text{mol}$).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde das ATP pro g Hämoglobin direkt nach dem Auftauen bestimmt.

Direkt nach dem Auftauen beträgt das ATP pro g Hämoglobin im Median 3,07 μmol bei einem Maximum von 4,61 μmol und einem Minimum von 2,17 μmol . Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 3,22 μmol ($\pm 0,70 \mu\text{mol}$).

4.1.10.10 Osmolarität

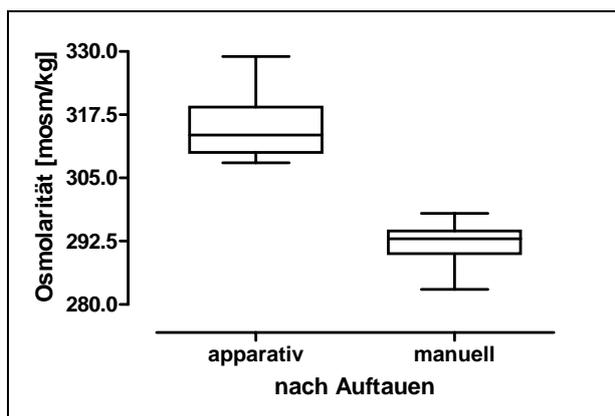


Abbildung 96

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.
Osmolarität [mosm/l].

Osmolarität [mosm/l]		Nach Auftauen	
		apparativ	manuell
Kryo-EK	Anzahl	18	12
	Mittelwert	325	292
	Stabw.	46	4
	Median	314	293
	Minimum	308	283
	Maximum	514	298

Tabelle 98

Kryo-EK, apparativ. Osmolarität.

Bei insgesamt 18 apparativ hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde die Osmolarität direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt die Osmolarität im Median 314 mosm/l bei einem Maximum von 514 mosm/l und einem Minimum von 308 mosm/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 325 mosm/l (± 46 mosm/l).

Bei insgesamt 12 manuell hergestellten, kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten wurde die Osmolarität direkt nach dem Auftauen gemessen.

Direkt nach dem Auftauen beträgt die Osmolarität im Median 293 mosm/l bei einem Maximum von 298 mosm/l und einem Minimum von 283 mosm/l. Der Stichprobenmittelwert nach Herstellung beträgt 292 mosm/l (± 4 mosm/l).

4.2 Zusammenfassende Darstellungen der Untersuchungen zur Produktqualität

4.2.1 Darstellung statistisch signifikanter Unterschiede verschiedener Produktionsverfahren im Vergleich

4.2.1.1 Volumen

Volumen [ml]		Tage nach Herstellung		
Verfahren		0		
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	280 ± 10 c d i j		
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	285 ± 18 c d j		
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	324 ± 32 a b e f g h i j		
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	323 ± 23 a b e f g h i j		
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	281 ± 7 c d h i j		
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	277 ± 8 c d g h i j		
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	284 ± 8 c d f i j		
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	285 ± 8 c d e f i j		
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	294 ± 12 a c d e f g h i		
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	271 ± 9 a b c d e f g h i		

Tabelle 99

Mittelwert ± Standardabweichung des Volumens [ml] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit PAGGS-M als Additivlösung mit 324 ± 32 ml (unbestrahlt) bzw. 323 ± 23 ml (bestrahlt) das größte Volumen auf. Dabei besteht ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu allen anderen Herstellungsverfahren.

4.2.1.2 Hämoglobinkonzentration

Hämoglobin [g/dl] Verfahren		Tage nach Herstellung		
		0	20	42
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	20,3 ± 0,8 c d f g h i j	20,2 ± 0,8 c d e f g h	19,9 ± 0,8
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	20,3 ± 0,8 c e f g h i j	20,4 ± 0,9 c d e f g h	
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	19,4 ± 0,9 a b i	19,5 ± 0,8 a b	19,3 ± 0,8
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	20,3 ± 1,8 h i	19,5 ± 1,1 a b	
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	19,4 ± 0,7 a b i	19,5 ± 0,6 a b h	19,6 ± 0,6
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	19,4 ± 0,7 a b i	19,6 ± 0,6 a b h	
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	19,2 ± 0,9 a b i	19,3 ± 0,9 a b	19,4 ± 0,9
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	19,0 ± 0,8 a b d i	19,0 ± 0,8 a b e f	
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	11,4 ± 1,2 a b c d e f g h j		
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	19,1 ± 1,2 a b i		

Tabelle 100

Mittelwert ± Standardabweichung der Hämoglobinkonzentration [g/dl] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit SAG-M und PAGGS-M als Additivlösung mit 20,3 g/dl die höchste Hämoglobinkonzentration auf; während bei den mit ACP215 apparativ hergestellten kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten mit $11,4 \pm 1,2$ g/dl die niedrigste Hämoglobinkonzentration gemessen wurde, welche sich von allen anderen Verfahren signifikant unterscheidet. 20 Tage nach Herstellung liegt die Hämoglobinkonzentration bei den Erythrozytenkonzentraten mit SAG-M als Additivlösung (unbestrahlt: $20,2 \pm 0,8$ g/dl; bestrahlt: $20,4 \pm 0,9$ g/dl) signifikant über der aller anderen Herstellungsverfahren. Diese weisen auch 42 Tage nach Herstellung mit $19,9 \pm 0,8$ g/dl die höchste Hämoglobinkonzentration. Hier besteht jedoch zwischen allen untersuchten Verfahren kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.2.1.3 Hämatokrit

Hämatokrit [l/l] Verfahren		Tage nach Herstellung		
		0	20	42
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	0,59 ± 0,02 e f g h i	0,63 ± 0,02 c d e f g h	0,63 ± 0,02 c e
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	0,59 ± 0,02 e f g h i	0,63 ± 0,03 c d e f g h	
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	0,61 ± 0,02 e f g h i	0,59 ± 0,02 a b	0,59 ± 0,03 a g
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	0,62 ± 0,05 e f g h i	0,57 ± 0,03 a b f g	
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	0,57 ± 0,02 a b c d i j	0,59 ± 0,02 a b	0,59 ± 0,02 a g
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	0,57 ± 0,01 a b c d i j	0,59 ± 0,02 a b d	
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	0,57 ± 0,02 a b c d i j	0,60 ± 0,02 a b d	0,61 ± 0,03 c e
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	0,56 ± 0,02 a b c d i j	0,59 ± 0,03 a b	
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	0,37 ± 0,04 a b c d e f g h j		
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	0,61 ± 0,03 e f g h i		

Tabelle 101

Mittelwert ± Standardabweichung des Hämatokrit [l/l] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die Erythrozytenkonzentrate mit der Additivlösung PAGGS-M abgesehen von den manuell hergestellten kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten ($0,61 \pm 0,03$ l/l) den höchsten Hämatokrit auf, welcher sich signifikant von dem der Aphereseverfahren MCS+ und Alyx unterscheidet. 20 Tage nach Herstellung liegt der Hämatokrit der Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung (unbestrahlt: $0,63 \pm 0,02$ l/l; bestrahlt: $0,63 \pm 0,03$ l/l) signifikant über dem aller anderen Verfahren. 42 Tage nach Herstellung weisen die Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung und die Alyx-Erythrozytapheresekonzentrate den signifikant höchsten Hämatokrit aller Verfahren auf.

4.2.1.4 Freies Hämoglobin

Freies Hämoglobin [mg/dl] Verfahren		Tage nach Herstellung		
		0	20	42
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	51,6 ± 23,5 c d g h j	80,3 ± 28,9 c e g	139,9 ± 93,3
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	27,3 ± 5,3 c d e f g h	91,5 ± 33,7 c e f g	
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	6,1 ± 3,2 a b e f g h i j	48,3 ± 27,1 a b d f h	116,3 ± 61,7 e
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	5,9 ± 2,3 a b e f g h i j	78,8 ± 29,7 c e g	
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	38,8 ± 13,6 b c d h i j	57,2 ± 15,0 a b d g h	77,0 ± 23,2 c
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	38,8 ± 8,9 b c d g h i j	64,9 ± 14,8 b c g	
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	22,7 ± 9,3 a b c d f	54,2 ± 19,3 a b d e f g	97,6 ± 37,1
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	22,9 ± 10,6 a b c d e f	78,3 ± 30,9 c e g	
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	25,4 ± 14,4 c d e f		
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	26,3 ± 13,9 a c d e f		

Tabelle 102

Mittelwert ± Standardabweichung des freien Hämoglobins [mg/dl] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung mit $6,1 \pm 3,2$ mg/dl bzw. $5,9 \pm 2,3$ mg/dl die niedrigste Konzentration von freiem Hämoglobin auf; diese unterscheidet sich von allen anderen Herstellungsverfahren signifikant. Am 20. Tag nach Herstellung liegt das freie Hämoglobin der bestrahlten Produkte höher als bei den jeweils unbestrahlten, wobei bei Erythrozytenkonzentraten mit PAGGS-M und bei Alyx-Erythrozytenapheresekonzentraten zwischen dem bestrahlten und unbestrahlten Produkt ein signifikanter Unterschied besteht. 42 Tage nach Herstellung liegt die Konzentration des freien Hämoglobins bei den Aphereseverfahren unter der, die bei den Erythrozytenkonzentraten aus Vollblut gemessen wurde.

4.2.1.5 Hämolyserate

Hämolyserate [%] Verfahren		Tage nach Herstellung		
		0	20	42
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	0,08 ± 0,05 c d	0,15 ± 0,05 c g	0,25 ± 0,14
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	0,05 ± 0,01 c d e f i	0,16 ± 0,05 c e f g	
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	0,01 ± 0,01 a b e f g h i j	0,10 ± 0,06 a b d e f h	0,25 ± 0,13 e
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	0,01 ± 0,01 a b e f g h i j	0,18 ± 0,08 c e g	
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	0,08 ± 0,02 b c d g h j	0,12 ± 0,02 b c d h	0,16 ± 0,04 c
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	0,08 ± 0,02 b c d g h j	0,14 ± 0,03 b c g	
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	0,05 ± 0,02 c d e f i	0,11 ± 0,03 a b d f h	0,19 ± 0,05
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	0,05 ± 0,02 c d e f i	0,16 ± 0,05 c e g	
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	0,12 ± 0,10 b c d g h j		
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	0,05 ± 0,02 c d e f i		

Tabelle 103

Mittelwert ± Standardabweichung des Hämatokrit [I/I] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung mit jeweils $0,01 \pm 0,01$ % die signifikant niedrigste Hämolyserate aller untersuchten Verfahren auf. 20 Tage nach Herstellung zeigen alle bestrahlten Produkte im Vergleich zum unbestrahlten Produkt eine höhere Hämolyserate, wobei jeweils zwischen den bestrahlten und unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten mit PAGGS-M als Additivlösung und dem Aphereseverfahren Alyx ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. 42 Tage nach Herstellung weisen die konventionell aus Vollblut hergestellten Erythrozytenkonzentrate mit den Additivlösungen SAG-M und PAGGS-M eine höhere Hämolyserate als die MCS+- und Alyx-Erythrozytapheresekonzentrate auf; dabei besteht zwischen den Vollblut-Erythrozytenkonzentraten mit PAGGS-M und den MCS+-Erythrozytapheresekonzentraten ein signifikanter Unterschied.

4.2.1.6 Kalium

Kalium [mmol/l] Verfahren		Tage nach Herstellung		
		0	20	42
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	3,5 ± 1,5 c d i j	41,0 ± 3,4 b e f	55,2 ± 6,7
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	3,7 ± 1,4 c d i j	65,4 ± 5,9 a c d e g h	
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	1,7 ± 0,2 a b e f g h i j	42,3 ± 3,4 b e f	55,0 ± 3,8 e g
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	1,7 ± 0,2 a b e f g h i j	43,9 ± 3,2 b f	
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	3,8 ± 1,5 c d i j	45,6 ± 3,4 a b c f	51,7 ± 3,1 c
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	3,8 ± 0,1 c d g h i j	62,3 ± 3,6 a c d e g h	
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	4,2 ± 1,0 c d f i j	43,0 ± 7,0 b f	51,7 ± 4,5 c
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	4,0 ± 0,9 c d f i j	48,6 ± 15,0	
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	1,0 ± 0,0 a b c d e f g h		
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	1,0 ± 0,0 a b c d e f g h		

Tabelle 104

Mittelwert ± Standardabweichung des Kaliums [mmol/l] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die kryokonservierten Erythrozytenkonzentrate mit $1,0 \pm 0,0$ mmol/l den signifikant niedrigsten Kaliumgehalt im Vergleich zu allen anderen Herstellungsverfahren. 20 Tage nach Herstellung liegt die Kaliumkonzentration der bestrahlten jeweils gegenüber den unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten; dabei weisen die bestrahlten Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit der Additivlösung SAG-M mit $65,4 \pm 5,9$ mmol/l die höchste Kaliumkonzentration aller untersuchten Herstellungsverfahren auf. Nach 40 Tagen zeigen die Produkte der beiden untersuchten Erythrozytaphereseverfahren mit $51,7 \pm 3,1$ mmol/l bzw. $51,7 \pm 4,5$ mmol/l die niedrigste Kaliumkonzentration.

4.2.1.7 ATP

ATP [$\mu\text{mol/l}$] Verfahren		Tage nach Herstellung		
		0	20	42
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	623 \pm 52 c d i	686 \pm 79 e f h	451 \pm 37 e
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	629 \pm 84 c d i	644 \pm 69 e f h	
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	734 \pm 35 a b e f g h i j	673 \pm 50 e f h	484 \pm 74 e
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	730 \pm 105 a b e f g h i j	646 \pm 91 e f h	
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	579 \pm 74 c d i	472 \pm 62 a b c d h g	380 \pm 61 a c g
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	578 \pm 74 c d i	463 \pm 76 a b c d h g	
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	635 \pm 85 c d i	599 \pm 70 a e f	466 \pm 105 e
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	622 \pm 84 c d i	544 \pm 94 a b c d e f	
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	383 \pm 101 a b c d e f g h		
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	616 \pm 139 c d		

Tabelle 105

Mittelwert \pm Standardabweichung des ATP [$\mu\text{mol/l}$] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit der Additivlösung PAGGS-M mit $734 \pm 35 \mu\text{mol/l}$ bzw. $730 \pm 105 \mu\text{mol/l}$ die signifikant höchste ATP-Konzentration aller untersuchten Verfahren auf. 20 Tage nach Herstellung wurden bei den bestrahlten Produkten jeweils niedrigere ATP-Konzentrationen als bei den unbestrahlten Produkten gemessen; dabei zeigen die Erythrozytapheresekonzentrate beider untersuchter Verfahren niedrigere ATP-Konzentrationen als die Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut auf. 42 Tage nach Herstellung liegt die ATP-Konzentration der MCS+-Erythrozytapheresekonzentrate mit $380 \pm 61 \mu\text{mol/l}$ signifikant unter der aller anderen Herstellungsverfahren.

4.2.1.8 pH

pH [-] Verfahren		Tage nach Herstellung		
		0	20	42
a	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	6,91 ± 0,05 b c e f	6,56 ± 0,04 c d	6,38 ± 0,04 c g
b	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung	6,99 ± 0,04 a c d e f g h	6,56 ± 0,05 c d	
c	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	6,84 ± 0,09 a b d e f g h	6,66 ± 0,06 a b e f g h	6,58 ± 0,06 a e g
d	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung	6,92 ± 0,08 b c e f	6,66 ± 0,08 a b e f g h	
e	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	7,11 ± 0,03 a b c d g h	6,57 ± 0,04 c d	6,39 ± 0,05 c g
f	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem MCS+-Aphereseverfahren	7,11 ± 0,01 a b c d g h	6,57 ± 0,07 c d	
g	Unbestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	6,93 ± 0,03 b c e f	6,57 ± 0,04 c d h	6,45 ± 0,05 a c e
h	Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate hergestellt mit dem Alyx-Aphereseverfahren	6,92 ± 0,03 b c e f	6,53 ± 0,05 c d g	

Tabelle 106

Mittelwert ± Standardabweichung des pH-Wertes der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Am Tag der Herstellung weisen die MCS+-Erythrozytapheresekonzentrate mit $7,11 \pm 0,03$ bzw. $7,11 \pm 0,01$ den signifikant höchsten pH-Wert aller Herstellungsverfahren auf. Sowohl 20 als auch 42 Tage nach Herstellung liegt der pH-Wert der Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung statistisch signifikant über dem aller anderen untersuchten Verfahren.

4.2.1.9 Osmolarität

Osmolarität [mosm/l]		Tage nach Herstellung	
Verfahren		0	
i	Apparativ hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	325 ± 46 j	
j	Manuell hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate	292 ± 4 i	

Tabelle 107

Mittelwert ± Standardabweichung der Osmolarität [mosm/l] der Erythrozytenkonzentrate der unterschiedlichen Herstellungsverfahren, am Tag der Herstellung.

Ein Buchstabe unter den Zahlwerten gibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) für dieses Herstellungsverfahren im Vergleich zu einem anderen Herstellungsverfahren an. Der Buchstabe bezieht sich auf die Kennzeichnung der einzelnen Herstellungsverfahren in der ersten Tabellenspalte.

Mit 325 ± 46 mosm/l liegt die Osmolarität der apparativ kryokonservierten Erythrozytenkonzentrate signifikant über der der manuell kryokonservierten.

4.2.2 Zusammenfassende Darstellung der Haltbarkeitsuntersuchungen abhängig vom Herstellungsverfahren

Herstellungsverfahren	Hämoglobin	Hb / EK	Hämatokrit	freies Hb	freies Hb / EK	Hämolyse	Kalium	ATP	ATP / g Hb	pH
SAG-M, unbestrahlt		●	●	●		●	●	●	●	●
SAG-M, bestrahlt		●	●	●	●	●	●			●
PAGGS-M, unbestrahlt		●	●	●	●	●	●	●	●	●
PAGGS-M, bestrahlt		●	●	●	●	●	●	●		●
MCS+, unbestrahlt		●	●	●	●	●	●	●	●	●
MCS+, bestrahlt		●	●	●	●	●	●	●	●	●
Alyx, unbestrahlt		●	●	●	●	●	●	●	●	●
Alyx, bestrahlt		●	●	●	●	●	●	●		●

Tabelle 108

Zusammenfassende Darstellung der Haltbarkeitsuntersuchungen abhängig vom Herstellungsverfahren. Ein Punkt (●) in einer Tabellenzelle bedeutet eine signifikante Änderung des entsprechenden Parameters vom Tag der Herstellung bis zum Ende der Haltbarkeit. Ein Anstieg des Parameters im angegebenen Zeitraum ist durch einen gelben Zellenhintergrund, ein Abfall durch einen blauen Hintergrund illustriert. Ist eine Zelle nicht farbig hinterlegt, hat sich der Wert nicht geändert.

5 Diskussion

5.1 Qualitätsparameter

Um die Qualität eines Erythrozytenkonzentrates beschreiben zu können, ist die Bestimmung bestimmter Laborparameter notwendig. Diese Werte sollten sowohl innerhalb des Labors als auch zwischen verschiedenen Labors reproduzierbar sein. Deshalb muss damit eine möglichst optimale Präzision und Richtigkeit erreicht werden können, um den zufälligen und den systematischen Fehler zu minimieren. Unabhängig von der Standardisierung der Qualitätskriterien von Erythrozytenkonzentraten bedeutet eine Optimierung der Qualität von Erythrozytenkonzentraten aber insbesondere auch, dass keine Nebenwirkungen auftreten (u.a. nicht-hämolytische febrile Transfusionsreaktionen) sowie eine gute Wirksamkeit und Recovery im Patienten erreicht wird. Die Qualitätsbeurteilung ersetzt deshalb keine klinischen Studien sowie ständige Qualitätskontrollen der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit am Patienten.

5.1.1 Freies Hämoglobin, Hämolyserate

Normalerweise ist im Plasma kein Hämoglobin enthalten. Erst bei einer Schädigung des Erythrozyten (Hämolyse) gelangt intraerythrozytäres Hämoglobin ins Plasma und kann dort als freies Hämoglobin nachgewiesen werden. Aus der Konzentration des freien Hämoglobins kann die Hämolyserate berechnet werden (siehe Material und Methodik). Für die Bestimmung des freien Hämoglobins existieren unterschiedliche Nachweismethoden (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16), die sich teilweise im Ergebnis deutlich voneinander unterscheiden.

Bestimmungsmethode	Probe a 70 ± 3,5 mg/dl	Probe b 189 ± 9,5 mg/dl	Probe c 329 ± 16,5 mg/dl
3-Wellenlängenmethode nach Harboe (17)	81 %	85 %	69 %
Cyanhämglobinmethode (15)	62 %	62 %	71 %
Pseudoperoxidaseverfahren (9)	20 %	10 %	10 %
Immunnephelometrie (12)	50 %	25 %	25 %
Methode nach Kahn (10)	0 %	0 %	0 %
Methode nach Golf (18)	50 %	50 %	50 %

Tabelle 109

Nach Tapernon et al. (19). Bestimmung des freien Hämoglobins [mg/dl] von drei Proben mit einer standardisierten fHb-Konzentration mit unterschiedlichen Bestimmungsmethoden. Rate der bei Bestimmung erreichten Sollwerte ± 5 %.

Wie die Daten in Tabelle 109 zeigen, besteht bei den verschiedenen Bestimmungsmethoden für die Konzentration von freiem Hämoglobin eine sehr hohe Variabilität. Diese nimmt mit zunehmender fHb-Konzentration zu.

In einer weiteren Studie wurde die fHb-Konzentration einer standardisierten Probe in 14 verschiedenen Labors bestimmt. Bei Messungen im gleichen Labor ergab sich dabei ein Variationskoeffizient von 11 %, beim Vergleich zwischen verschiedenen Labors liegt der Variationskoeffizient hingegen bei 32 %. Ausgehend dieser Ergebnisse wurde von den einzelnen Labors auch die Hämolyserate berechnet. Hierbei liegt der Variationskoeffizient innerhalb des Labors bei 14 % und zwischen verschiedenen Labors bei 55 % (20).

Diese Daten zeigen, dass die Reproduzierbarkeit der Werte für freies Hämoglobin und Hämolyserate zwischen verschiedenen Labors sehr stark eingeschränkt ist. Dies liegt sicherlich zum einen an unterschiedlichen verwendeten Bestimmungsmethoden aber auch daran, dass die verwendeten Testmethoden für Bestimmungen im Patienten-Blut standardisiert sind, und damit hohe Konzentrationen, wie sie in Erythrozytenkonzentraten auftreten können, nicht sicher erfassen. Ferner ist auch die Sensitivität der Bestimmungsverfahren im niedrigen Konzentrationsbereich eingeschränkt. Dabei erscheint die Reliabilität innerhalb eines Labors noch gegenüber. Hier ist eine Vereinheitlichung und Standardisierung der verschiedenen Bestimmungsmethoden nötig, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen (21), insbesondere auch durch eine interne und externe Standards sowie Richtigkeitskontrollen.

5.1.2 ATP

Der ATP-Gehalt ist ein wichtiges Maß für die Viabilität und Stoffwechselaktivität von Erythrozyten. In der klinischen Laboratoriumsmedizin existieren keine Indikationen für die Bestimmung des ATP-Gehaltes bei Patienten; sie erfolgt ausschließlich zur Qualitätssicherung in der Transfusionsmedizin. Nach Hess et al. liegt der Variationskoeffizient innerhalb eines Labors bei wiederholter Messung der ATP-Konzentration einer standardisierten Probe bei 4 %; beim Vergleich zwischen verschiedenen Labors liegt der Variationskoeffizient bei 16 % (20).

Somit ergibt sich auch bei der Bestimmung der ATP-Konzentration eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Labors. Die enzymatische ATP-Bestimmung, wie sie auch in dieser Arbeit zum Einsatz kam (siehe Material und Methodik), ist sehr störanfällig und von vielen Einflussgrößen abhängig. Durch eine zunehmende Standardisierung können diese Störgrößen reduziert werden. Mangels Alternativen bleibt jedoch die ATP-Hexokinase-Methode Goldstandard in der Bestimmung der ATP-Konzentration. Biolumineszenz-Techniken lieferten hier keine überzeugenden Ergebnisse (20, 22).

5.1.3 Weitere Parameter

Die Bestimmung von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Kaliumkonzentration, pH und Osmolarität stellen Standardverfahren der klinischen Chemie dar. Die Bestimmung erfolgt in den meisten Fällen mit automatisierten Analysegeräten, die durch regelmäßige Präzisions- und Richtigkeitskontrollen entsprechend validiert sind. Hier liegt auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Labors mit einer Variationsbreite von < 5 % in einem akzeptablen Bereich (20).

5.1.4 Ausblick

Freies Hämoglobin und ATP stellen aufgrund der gesetzlichen Vorgaben unverzichtbare Parameter zur Beschreibung der Qualität eines Erythrozytenkonzentrates in der Transfusionsmedizin dar. Deren Bestimmung ist von vielen Einflussgrößen abhängig. Deshalb ist die Vergleichbarkeit mit anderen Labors nicht zuletzt aufgrund vieler unterschiedlicher Bestimmungsmethoden eingeschränkt. Durch interne und externe Qualitätskontrollen kann die Präzision und Richtigkeit erhöht werden. Ferner sollte eine internationale Standardisierung der Parameter vorangetrieben werden (23).

5.2 Lagerung von Erythrozytenkonzentraten

Die Lagerungsperiode von Erythrozytenkonzentraten bis zu deren Transfusion übt einen großen Einfluss auf die Produktqualität des Erythrozytenkonzentrates aus. Die Transfusionsmedizin ist deshalb bemüht, durch den Einsatz unterschiedlichster technischer Verfahren, die negativen Auswirkungen der Lagerung von Erythrozyten unter „unphysiologischen Bedingungen“ zu vermindern.

5.2.1 Veränderungen der Erythrozyten während der Lagerung

5.2.1.1 Erythrozytenvolumen und Kalium

Im Laufe der Lagerung bei 4 °C nimmt das Volumen der Erythrozyten proportional zur Lagerungsdauer zu. Ursächlich scheint dafür ein Ungleichgewicht in der Verteilung der einwertigen Kationen Na^+ und K^+ zu sein (24). Werden nun diese bei 4 °C gelagerten Erythrozytenkonzentrate transfundiert, d.h. in ca. 37 °C warmes autologes Plasma suspendiert, kommt es zu einer Aktivierung des K^+/Cl^- -Cotransporters, woraus ein Kaliumverlust aus dem Erythrozyten mit konsekutivem Anstieg des extrazellulären Kaliums resultiert (25). Dies spielt insbesondere in der Neonatologie und bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine wichtige klinische Rolle.

5.2.1.2 Apoptose

Bei einer Lagerungstemperatur von 4 °C kommt es durch Umlagerungen der Phospholipide zu einer zunehmenden Asymmetrie der erythrozytären Zellmembran. Dabei wird vermehrt Phosphatidylserin an der Zellmembran exprimiert (26, 27). Über spezifische Phosphatidylserin-Rezeptoren werden Makrophagen aber auch Zellen in Lunge, Milz, Leber und Thymus zur Freisetzung von TGF- β stimuliert, was die Apoptose induziert (28, 29). Darüberhinaus hat TGF- β auch einen immunsuppressiven Effekt durch eine Hemmung der Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , TNF- α , IL-8 und IL-10 (30). So kann es dazu kommen, dass mit älteren Erythrozytenkonzentraten bis zu 25 % „tote“ Erythrozyten transfundiert werden, was beim Empfänger eine Immunsuppression auslösen kann (31).

5.2.1.3 Erythrozytenstoffwechsel

Da Erythrozyten keine Mitochondrien enthalten, sind sie obligat auf die Energiegewinnung durch Glykolyse angewiesen. Dabei stellt die Umwandlung von Glucose zu Glucose-6-Phosphat durch das Enzym Hexokinase den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Dieses Enzym zeigt wie alle Enzyme eine Abhängigkeit von pH und Temperatur. Bei 15-35 °C liegt das pH-Optimum für die Glykolyse bei 7,8 – 8,5. Es wurde gezeigt, dass bei 4 °C und einem Anfangs-pH von 7,67 anstatt 7,36 die Glykolyse um das 1,5 fache effektiver abläuft (32).

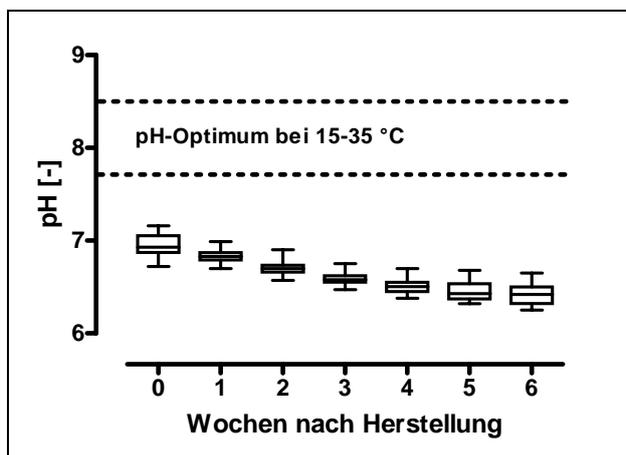


Abbildung 97

pH-Werte aller Erythrozytenkonzentrate unabhängig vom Herstellungsverfahren in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer.

Wie in Abbildung 97 gezeigt, nimmt bei Erythrozytenkonzentraten im Laufe der Lagerung der pH kontinuierlich ab. Dies erklärt, dass mit zunehmender Lagerungsdauer die Glykolyse immer ineffektiver abläuft und damit weniger ADP zu ATP phosphoryliert werden kann.

Insbesondere die erythrozytäre Zellmembran ist dringend auf ATP zur Aufrechterhaltung der Form und der transmembranösen Transportprozesse angewiesen. Dieses ATP-Defizit führt bereits zwei Wochen nach Herstellung zu einer Abnahme des Deformability index (DI) und folglich zur Veränderungen der Form des Erythrozyten, was sich in einer erhöhten Hämolyse und einer Verstärkung der Azidose niederschlägt (33). Außerdem bewirkt das ATP-Defizit bei 3-4 Wochen alten Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zu frisch hergestellten eine erhöhte Fluidität der Zellmembran (34).

Aufgrund der zunehmenden Hämolyse und der verminderten Eisenbindungskapazität durch Fehlen des Plasmaproteins Transferrin (Plasmadepletion) steigt mit zunehmendem Alter der Erythrozytenkonzentrate das Nicht-Transferrin-gebundene Eisen signifikant an (am 29.-33. Tag nach Herstellung im Vergleich zum 3.-10. Tag, $p < 0,01$) (35). Dieses Nicht-Transferrin-gebundene Eisen stellt insbesondere bei Patienten mit Thalassämien, Sichelzellanämie, akuter Leukämie nach zytotoxischer Chemotherapie sowie terminaler Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung bedrohlicher Infektionen dar, da viele Bakterien freies Eisen für ihr Wachstum benötigen (36, 37, 38, 39, 40).

5.2.1.4 Erythrozytenfunktion

In der Lunge nehmen Erythrozyten O_2 durch Bindung an Hämoglobin auf und geben diesen in der Peripherie ab. Dort werden sie mit CO_2 beladen, welches im Erythrozyten durch die Carboanhydrase in HCO_3^- und H^+ dissoziiert. Über das Membranprotein Bande 3 wird dann HCO_3^- und Cl^- gegeneinander ausgetauscht (41). Die Sauerstoffabgabe von HbO_2 ans Gewebe wird zum einen durch einen sauren intraerythrozytären pH als auch durch die Bindung von 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) an Hämoglobin gefördert (42). In Erythrozytenkonzentraten nimmt schon zwei Wochen nach Herstellung die 2,3-BPG-Konzentration auf 10 % des Ursprungswertes ab und ebenfalls nach zwei Wochen ist auch das Bande 3-Protein vermindert (43, 44). Dies zeigt, dass relativ schnell nach Herstellung (2 Wochen) sowohl Sauerstofftransport als auch Sauerstoffabgabe gestört sind. Durch die verminderte Expression von Bande 3 ist darüber hinaus auch die Glukose-Aufnahme gestört (45).

5.2.2 Einfluss der Lagerungstemperatur

Während der Lagerung kommt es rasch zu einer Abnahme des 2,3-BPG-Gehaltes. Dies führt – wie in 5.2.1.4 – beschrieben zu einer erschwerten Abgabe des an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs. Der 2,3-BPG-Gehalt wird insbesondere durch die Lagerungstemperatur des Vollblutes zwischen Blutspende und Komponentenpräparation beeinflusst. So zeigt Vollblut, das direkt nach Spende (< 10 Minuten) auf Temperaturen von

17-18 °C gekühlt wird, einen signifikant ($p < 0,0001$) höheren 2,3-BPG-Gehalt, als solches das nur bei Raumtemperatur gelagert wird (46, 47). Deshalb ist die Periode zwischen Spende und Komponentenpräparation als eine kritische Phase anzusehen, in der Temperaturschwankungen einen großen Einfluss auf die Qualität des späteren Erythrozytenkonzentrates ausüben; wohingegen der Einfluss kleinerer Unterbrechungen der Kühlkette des späteren Erythrozytenkonzentrates z.B. bei Transport und Kreuzprobe zu vernachlässigen ist. Hierbei korreliert die Dauer der Unterbrechungen nur schwach mit der Freisetzung von TNF- α ($r = 0,25$) und IL-8 ($r = 0,20$) und gar nicht mit der Hämolyserate (48).

5.2.3 Einfluss des verwendeten Beutelsystems

Die Funktionsparameter von Erythrozyten (wie 2,3-BPG, ATP) werden nicht nur von den Umgebungsbedingungen der Lagerung sondern auch von dem verwendeten Beutelsystem beeinflusst. Die Kunststoffpolymere des Weichmachers im Beutelmateriale diffundieren während der Lagerung in das Erythrozytenkonzentrat und führen dort zu einer Stabilisierung der Zellmembran, was sich in einer niedrigeren Hämolyserate und höheren 24-Stunden-in-vivo-Überlebensrate der Erythrozyten nach Transfusion äußert (49). Verschiedene Weichmacher unterscheiden sich in ihrem Effekt auf die Stabilisierung der erythrozytären Zellmembran. So zeigen Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M als Additivlösung in Blutbeuteln aus PVC mit dem Weichmacher Butyryl-n-trihexyl-citrat (BTHC) 42 Tage nach Herstellung mit 39 % eine deutlich höhere Hämolyserate als solche, die in Blutbeuteln aus PVC mit dem Weichmacher Diethylhexyl-phthalat gelagert wurden, welche nur eine Hämolyserate von 20 % aufweisen (50). Weitere klinische Auswirkungen von Weichmachern auf die Patienten nach Gabe von Blutprodukten oder auf die Blutspender (Apheresespender) sind bisher nicht ausreichend untersucht.

5.3 Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut

5.3.1 Leukozytendepletion

5.3.1.1 Wirkung verbleibender Leukozyten auf das Erythrozytenkonzentrat

Bereits in den 80er Jahren konnte gezeigt werden, dass die Zahl in einem Erythrozytenkonzentrat verbleibender Leukozyten die Hämolyserate beeinflusst (51). Leukozyten enthalten proteolytische Enzyme wie Proteasen, Kollagenasen und Elastasen, welche in vivo durch α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin und andere Substanzen gehemmt. Da Erythrozytenkonzentrate jedoch kein Plasma enthalten, sind auch diese Antiproteasen nicht vorhanden. Ferner werden aus polymorphkernigen Neutrophilen auch weitere bioreaktive Substanzen wie PMN-BPI (polymorphnuclear neutrophil-derived bactericidal permeability

increasing protein), Defensin und Annexin A5 freigesetzt (52). In leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten sind diese Substanzen nicht nachweisbar; auch die Konzentration des immunsuppressiven Cytokins IL-1RA korreliert mit der Leukozytenzahl ($r = 0,79$) und ist in leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten signifikant niedriger ($p > 0,001$) (53, 54). Diese reaktiven Produkte aus zerfallenden Leukozyten und Thrombozyten wirken additiv zu den Produkten, die aus Erythrozyten freigesetzt werden (55) und führen so zu einer signifikanten Erhöhung der Hämolyserate infolge einer Schädigung der Erythrozyten (56, 57, 58, 59). Darüberhinaus begünstigen Mikroaggregate aus degenerierten Leukozyten und Thrombozyten die Entstehung einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz (TRALI) (60).

Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat im Vergleich zu einem nicht-leukozytendepletierten	p-Wert
Niedrigere Kaliumkonzentration	0,001
Niedrige Hämolyserate	0,005
Geringere Membranvesikularisierung	0,030
Niedrigere LDH-Konzentration	0,001
Niedrigerer Glucose-Verbrauch	0,001
Höherer pH	0,001
Geringere Bildung von Mikroaggregaten	0,013
Geringere Viskosität	0,000
Höherer ATP-Gehalt	0,000
Höhere 2,3-BPG-Konzentration	0,001

Tabelle 110

Unterschiede zwischen leukozytendepletierten und nicht-leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten (55, 56, 58, 61).

5.3.1.2 Effizienz der Leukozytendepletion

Die Effizienz der Leukozytendepletion, d.h. die absolute und relative Reduktion der Leukozytenzahl, ist besonders abhängig von dem Zeitintervall zwischen Spende und Filtration. Eine Zunahme dieses Zeitintervalls führt zu einer signifikanten Erhöhung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl im Erythrozytenkonzentrat (62). Darüberhinaus steigt auch die Hämolyserate signifikant an (63), da mit zunehmendem Alter der Erythrozyten die Länge des Filtrationsvorgangs zunimmt und dabei die Erythrozyten stärker mechanisch

geschädigt werden. Sowohl die Temperatur als auch die Filtrationsrate üben keinen signifikanten Einfluss auf die Effizienz der Leukozytendepletion aus.

Auch ergibt sein kein Unterschied, ob bereits Vollblut oder erst das Erythrozytenkonzentrat leukozytendepletiert wird (64, 65).

5.4 Additivlösungen

5.4.1 Inhaltsstoffe und deren Wirkungen

5.4.1.1 Mannitol

Das Volumen von Erythrozyten, die bei 4 °C gelagert werden, nimmt proportional mit der Lagerungsdauer zu (66). Ursächlich dafür ist ein Ungleichgewicht zwischen Na⁺- und K⁺-Ionen mit konsekutivem Wasserinflux in den Erythrozyten. Dieses Anschwellen der Zellen führt zu einer spontanen Hämolyse. Durch den Zusatz des sechswertigen Alkohols Mannitol als osmotisch wirksame Substanz zu proteinarmen Additivlösungen kann der hohe osmotische Druckgradient über der erythrozytären Zellmembran reduziert werden, woraus eine signifikant niedrigere Hämolyserate resultiert (67, 68). Die niedrigere Hämolyserate durch den Zusatz von Mannitol ist aber nicht nur auf dessen osmotische Wirkung zurückzuführen; Mannitol fungiert zusätzlich noch als Radikalfänger und ist damit in der Lage, hochreaktive Sauerstoffspezies zu detoxifizieren (69).

5.4.1.2 Adenin

Adenin stellt neben α -D-Ribose-5-phosphat aus dem Pentosphosphatweg den wichtigsten Grundbaustein für die Synthese des Nukleotids ATP im Rahmen der Purinbiosynthese dar. Schon in den 60er Jahren konnte deshalb gezeigt werden, dass der Gehalt an Adenin in einer Additivlösung mit dem ATP-Gehalt des Erythrozytenkonzentrates korreliert (70, 71, 72, 73, 74). Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass Adenin zu einem wichtigen Bestandteil von Additivlösungen geworden ist.

5.4.1.3 Phosphat

Der Energiehaushalt von Erythrozyten wie anderer Zellen ist auf die ständige Phosphorylierung von ADP zu ATP angewiesen. Da Erythrozyten keine Mitochondrien besitzen, geschieht dies ausschließlich in der Glykolyse. Neben dem Enzym Hexokinase stellt auch das Enzym Phosphofruktokinase, welches Fruktose-6-phosphat zu Fruktose-1,6-bisphosphat phosphoryliert, ein Schlüsselenzym der Glykolyse dar. Das Enzym Phosphofruktokinase besitzt eine niederaffine Bindungsstelle für ATP an seiner regulatorischen Untereinheit, welches dort im Sinne einer Substrathemmung als allosterischer Inhibitor fungiert. Phosphat ist in der Lage, diesen inhibitorischen Effekt zu

lösen und führt damit zu einer Anregung der Glykolyse. Infolge dessen wird vermehrt ADP zu ATP phosphoryliert und 2,3-BPG gebildet. Daneben wird Phosphat auch als direktes Substrat in der Glykolyse und der Synthese von α -5'-Phosphoribosyl-1'-pyrophosphat, einem Ausgangsprodukt der Purinbiosynthese, benötigt (75, 76, 77).

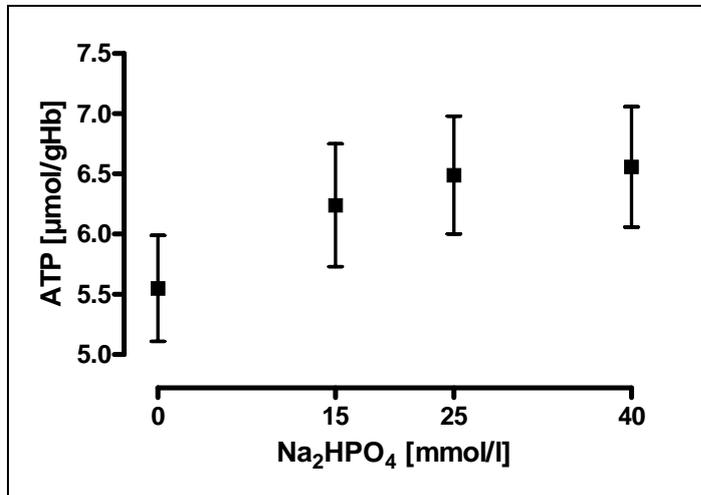


Abbildung 98

ATP-Gehalt in Abhängigkeit von der Na₂HPO₄-Konzentration (Mittelwert ± Standardabweichung) nach Dumaswala et al (76).

Außerdem wirkt Phosphat stabilisierend auf die erythrozytäre Zellmembran; Der Cholesterol- und Phospholipidgehalt steigt, die Erreichbarkeit von Phosphatidylethanolamin für Phospholipasen und die Membranvesikularisierung nimmt ab (78, 79, 80).

Deshalb ist Phosphat in Additivilösungen nicht nur in der Lage, den ATP-Gehalt zu erhöhen, sondern auch durch Stabilisierung der Zellmembran die Hämolyserate zu verringern.

5.4.1.4 Puffersubstanzen

Wie bereits in 5.2.1.3 dargestellt, ist die Glykolyse in hohem Maße vom intraerythrozytären pH abhängig. Ein hoher intrazellulärer pH führt zu einer Stimulation der Glykolyse und damit zu einem höheren ATP-Gehalt. Durch den Einsatz von Puffersubstanzen in der Additivilösung wie Natriumbicarbonat, Natriumhydrogenphosphat oder Dinatriumhydrogenphosphat kann ein höherer pH erzielt werden (81). Eine Erhöhung der Dinatriumhydrogenphosphat-Konzentration (von 0 – 27 mmol/l) führt zu einem signifikant höheren ATP- und 2,3-BPG-Gehalt im Erythrozytenkonzentrat (82). Dabei scheint auch das Volumen der Additivilösung einen additiven Effekt bezüglich ATP- und 2,3-BPG-Konzentration aufzuweisen (83, 84).

5.4.2 Additivlösungen PAGGS-M und SAG-M

5.4.2.1 Erythrozytärer Energiestoffwechsel

Im Vergleich zu SAG-M zeigen Erythrozytenkonzentrate aus Vollblut mit der Additivlösung PAGGS-M einen deutlich höheren ATP-Gehalt. Dabei besteht direkt nach Herstellung zwischen beiden Additivlösungen ein signifikanter Unterschied. 42 Tage nach Herstellung liegt die ATP-Konzentration bei Erythrozytenkonzentraten mit PAGGS-M als Additivlösung noch bei $484 \pm 74 \mu\text{mol/l}$ und mit SAG-M bei $451 \pm 37 \mu\text{mol/l}$.

Die Additivlösung PAGGS-M enthält im Vergleich zu SAG-M knapp doppelt soviel Adenin (PAGGS-M: 25 mg / 100 ml; SAG-M: 16,9 mg / 100 ml); außerdem enthält PAGGS-M zusätzlich noch 111 mg / 100 ml Natriumhydrogenphosphat und 114 mg / 100 ml Dinatriumhydrogenphosphat. Wie in 5.4.1.2 und 5.4.1.3 dargestellt, korreliert der ATP-Gehalt eines Erythrozytenkonzentrates sowohl mit dem Adenin-Gehalt als auch dem Phosphat-Gehalt der Additivlösung. Dies erklärt, warum Erythrozytenkonzentrate mit der Additivlösung PAGGS-M einen höheren ATP-Gehalt als solche mit SAG-M als Additivlösung aufweisen. Der Unterschied zwischen beiden Additivlösungen nimmt bei einer Lagerung über dem in Deutschland vorgeschriebenen Maximum (PAGGS-M: 42 Tage, SAG-M: 35 Tage) sogar noch weiter zu und wird nach 7 Wochen auch mit $p < 0,02$ statistisch signifikant (85). Dabei wirkt sich das zugeführte Phosphat nicht nur auf den ATP-Gehalt sondern auch auf den pH aus. Wohingegen Erythrozytenkonzentrate mit SAG-M nach Herstellung einen höheren pH aufweisen (PAGGS-M: $6,84 \pm 0,09$; SAG-M: $6,91 \pm 0,05$), ändert sich dies mit zunehmender Lagerungsdauer zu Gunsten von PAGGS-M (5 Wochen nach Herstellung: PAGGS-M: $6,58 \pm 0,06$; SAG-M: $6,38 \pm 0,04$; $p < 0,000$). Die höhere Bereitstellung von ATP durch PAGGS-M erklärt auch, warum Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M in Deutschland eine Woche länger haltbar sind, als solche mit SAG-M.

Der höhere ATP-Gehalt von Erythrozytenkonzentraten mit PAGGS-M führt ferner dazu, dass im Gegensatz zu SAG-M das MCV während der Lagerung konstant bleibt und nicht ansteigt, was zu einem geringeren Hämoglobin-Efflux und einer besseren Sauerstoff-Bereitstellung für die peripheren Gewebe führt (86, 87).

In den ersten beiden Wochen nach Herstellung zeigt sich sowohl bei Erythrozytenkonzentraten mit der Additivlösung PAGGS-M als auch bei SAG-M ein initialer Anstieg der ATP-Konzentration, wie er auch bereits in der Literatur beschrieben wurde (88, 89). Eine Erklärung dafür existiert bisher nicht. Logisch erscheint, dass durch das in den Additivlösungen vorhandene Adenin und Phosphat die ATP-Synthese angeregt wird und auch aufgrund des mechanischen Stress bei der Herstellung der Energiebedarf der Erythrozyten zur Aufrechterhaltung einer Homöostase wächst.

5.4.2.2 Hämolyseparameter

Sowohl Hämolyserate als auch Kaliumgehalt von Erythrozytenkonzentraten beider Additivlösungen unterscheiden sich fünf Wochen nach Herstellung nicht signifikant voneinander.

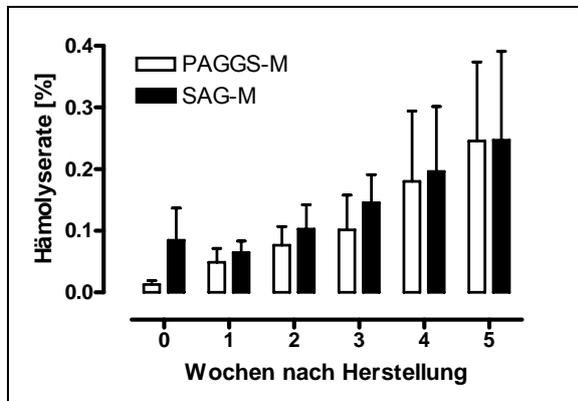


Abbildung 99
Hämolyserate [%] der Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M und SAG-M als Additivlösung. Mittelwert \pm Standardabweichung.

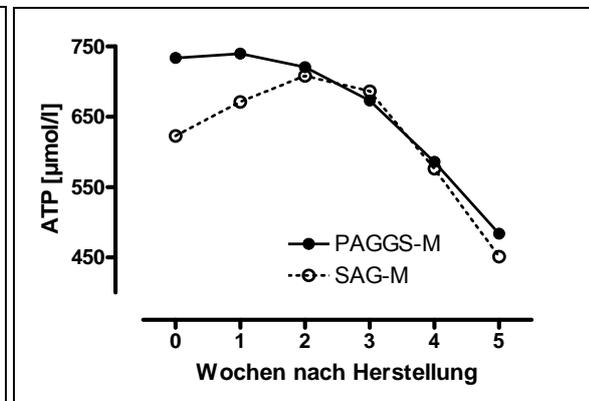


Abbildung 100
ATP-Konzentration [µmol/l] der Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M und SAG-M als Additivlösung. Mittelwerte.

Aus Abbildung 99 ist jedoch ersichtlich, dass Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M bis zu vier Wochen nach Herstellung eine teilweise erheblich niedrigere Hämolyserate als solche mit SAG-M aufweisen. Parallel dazu nimmt aber auch, wie in Abbildung 100 dargestellt, die ATP-Konzentration bei beiden Verfahren kontinuierlich ab. Die in den ersten Wochen nach Herstellung bestehenden großen Unterschiede in der ATP-Konzentration beider Additivlösungen verringern sich mit zunehmender Lagerungsdauer, wobei Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M jedoch am Ende der Haltbarkeit immer noch die höhere ATP-Konzentration aufweisen. Hierbei wird der Einfluss des ATP-Gehaltes auf die Hämolyserate deutlich. Beide stehen in einem reziproken Verhältnis zueinander. Hohe ATP-Konzentrationen erhöhen die Stabilität der erythrozytären Zellmembran und sind damit in der Lage eine Mikrovesikularisierung zu dezimieren, was sich in einer niedrigen Hämolyserate ausdrückt. Sinkt nun der ATP-Gehalt, wirkt sich dies negativ auf die Membranstabilität und die Hämolyserate aus, sie steigt an. Es kommt zu einer Angleichung von Hämolyserate und Kaliumkonzentration zwischen beiden Additivlösungen. Deshalb sollte die Depotverwaltung einer transfusionsmedizinischen Zentrale bevorzugt Erythrozytenkonzentrate mit einem Alter < 10 Tage bzw. höchstens < 4 Wochen bereitstellen.

5.4.2.3 Weitere Unterschiede

Die rheologischen Parameter (Erythrozytenaggregabilität und -rigidität) von Erythrozytenkonzentraten mit PAGGS-M und SAG-M unterscheiden sich nur unwesentlich ($p = 0,6932$). Bei beiden nimmt im Laufe der Lagerung die Rigidität der Erythrozyten zu und

damit die Verformbarkeit ab. Wohingegen sich bei PAGGS-M deutlich weniger Zellaggregate bilden, als bei SAG-M (90). Diese Veränderungen der rheologischen Eigenschaften korrelieren mit dem ATP-Gehalt des Erythrozytenkonzentrates (91).

Auch konnte gezeigt werden, dass sich die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α , welche bei der Entstehung nicht-Antikörper-vermittelter Transfusionsnebenwirkungen eine Rolle spielen, bei in PAGGS-M bzw. SAG-M suspendierten Erythrozyten nicht signifikant voneinander unterscheiden (92).

5.5 Aphereseverfahren

5.5.1 Auswirkungen für den Blutspender

Seit einigen Jahren stellen Aphereseverfahren eine Alternative zur Gewinnung eines Erythrozytenkonzentrates aus Vollblut dar.

Wie in Studien gezeigt wurde, unterscheidet sich das Auftreten von Nebenwirkungen beim Blutspender nicht signifikant zwischen Apherese- und konventioneller Vollblutspende; dabei liegt sogar die Häufigkeit einer Bewusstlosigkeit nach der Spende niedriger als bei Vollblutspende (93, 94, 95). Außerdem sind Apheresespender immer Dauerspender mit guten Venenverhältnissen.

Ein Spendeintervall von vier Monaten, wie es in Deutschland für die Spende von Apherese-Erythrozytenkonzentraten minimal vorgeschrieben ist, reicht beim Spender für eine adäquate Neubildung von Erythrozyten aus. Jedoch sind 120 Tage nach der Spende die Eisenspeicher (d.h. Ferritin) noch nicht wieder auf das Ursprungsniveau aufgefüllt ($p < 0,001$) (96). Dieses Eisendefizit kann bei Dauerspendern durch die Gabe von Eisenpräparaten ausgeglichen werden. Aufgrund von damit verbundenen, insbesondere gastrointestinalen Nebenwirkungen erscheint dies jedoch weder praktikabel noch dem Spender vermittelbar (97, 98, 99). Ein Spendeintervall von vier Monaten ist also gerade noch ausreichend zur Regeneration der Eisenspeicher. Eine Verkürzung des Spendeintervalls, wie es sicherlich wünschenswert wäre, erscheint dabei nur unter Inkaufnahme erheblicher Risiken für den Blutspender möglich.

5.5.2 Vergleich mit konventionellen Herstellungsverfahren

5.5.2.1 Produktstandardisierung

Da bei einer Apheresespende die gewünschten Produktivitätsparameter wie Zielvolumen und Zielhämatokrit des Endproduktes vor der Spende festgelegt werden können, resultiert ein Erythrozytenkonzentrat mit einem hohen Maß an Standardisierung (100). Diese können damit noch gezielter eingesetzt werden und der Hämoglobin-Anstieg beim Empfänger kann genauer kalkuliert werden (101).

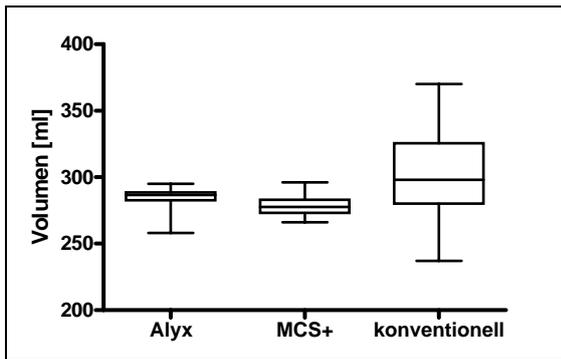


Abbildung 101
Volumen von Apherese-EKs im Vergleich zu konventionell aus Vollblut hergestellten Erythrozytenkonzentraten.

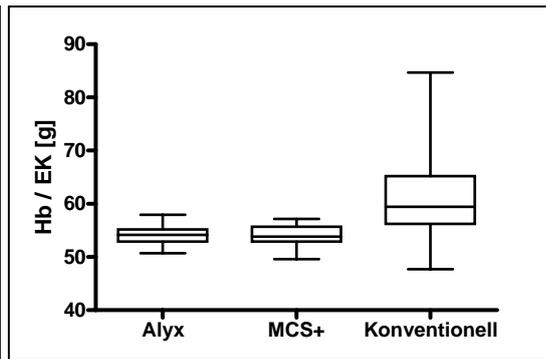


Abbildung 102
Hämoglobingehalt pro Erythrozytenkonzentrat von Apherese-EKs im Vergleich zu konventionell aus Vollblut hergestellten Erythrozytenkonzentraten.

5.5.2.2 Produktqualität

Wie auch schon in der Literatur (100) beschrieben, zeigen mit Apherese gewonnene Erythrozytenkonzentrate eine niedrigere Hämolyserate und freie Kaliumkonzentration als aus Vollblut gewonnene Erythrozytenkonzentrate. Dies konnte auch in dieser Arbeit bestätigt werden, jedoch ist hier bezüglich der Veränderung der Kaliumkonzentration kein eindeutiger Trend nachweisbar. Ursächlich für diese Veränderungen könnte unter anderem die Art der Zufuhr der Antikoagulanslösung sein: Bei Aphereseverfahren wird die Antikoagulanslösung während des gesamten Herstellungsvorganges kontinuierlich zugeführt; bei der Komponentenpräparation aus Vollblut befindet sich die Antikoagulanslösung bereits im Spenderbeutel und wird damit in einem Schritt zugeführt. Da diese Lösung vorwiegend aus Citronensäure besteht, kommt es durch die pH-Änderung in den sauren Bereich zur sogenannten „lesion of collection“, einer protrahierten Schädigung des Erythrozyten (102), wie sie bei Aphereseverfahren nicht beobachtet wird (103).

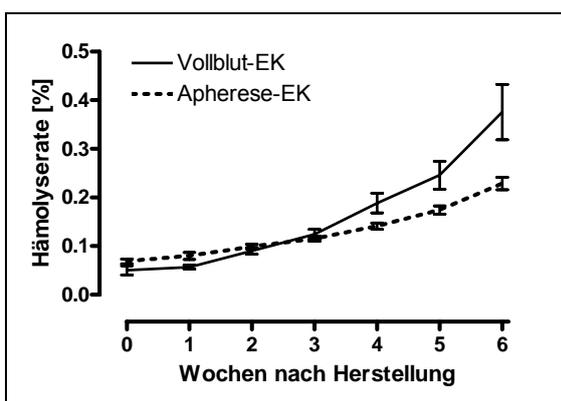


Abbildung 103
Hämolyserate von Apherese-EKs im Vergleich zu EKs aus Vollblut. Mittelwert \pm Standardabweichung.

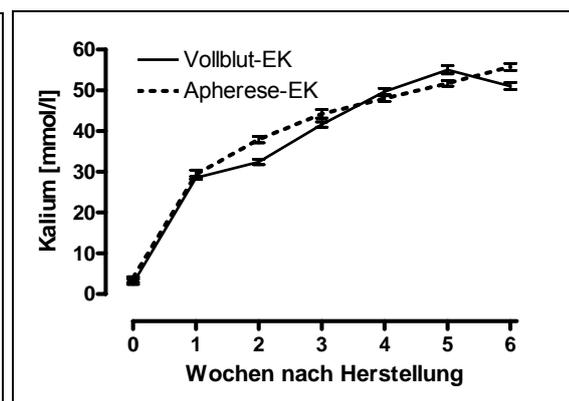


Abbildung 104
Kaliumgehalt von Apherese-EKs im Vergleich zu EKs aus Vollblut. Mittelwert \pm Standardabweichung.

Nach Holme et al. (100) besteht zwischen dem ATP-Gehalt von Apherese-Erythrozytenkonzentraten und Erythrozytenkonzentraten aus Vollblut kein Unterschied. Dies

widerspricht den Ergebnissen von Leitner et al. (104), wonach der ATP-Gehalt von Apherese-Erythrozytenkonzentraten über dem konventionell aus Vollblut hergestellter Erythrozytenkonzentrate liegt.

In der hier vorliegenden Arbeit liegt der ATP-Gehalt von Apherese-Erythrozytenkonzentraten unter dem von Vollblut-Erythrozytenkonzentrate. Diese Diskrepanz scheint am ehesten darin begründet sein, dass Holme et al. andere Methoden zur ATP-Bestimmung eingesetzt haben, als in dieser Arbeit verwendet. Der Unterschied besteht schon direkt nach Herstellung und setzt sich im Laufe der Lagerung weiter fort. Eine mit dem Aphereseverfahren assoziierte stärkere mechanische Schädigung des Erythrozyten mit konsekutiv erhöhtem Bedarf an ATP zur Aufrechterhaltung der erythrozytären Integrität muss unter Umständen als Ursache angesehen werden.

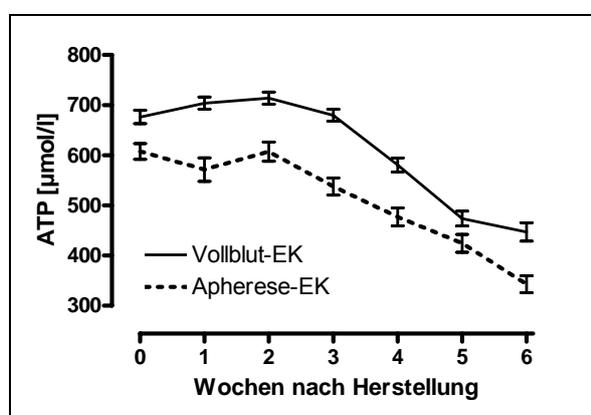


Abbildung 105

ATP-Gehalt von Apherese-EKs im Vergleich zu EKs aus Vollblut. Mittelwert \pm Standardabweichung.

5.5.2.3 Produkteffizienz

Bei der Apheresespende können im Gegensatz zur Vollblutspende in einem Arbeitsgang zwei Erythrozytenkonzentrate gewonnen werden, womit die Versorgungssicherheit verbessert werden kann. Ferner ist mit den untersuchten Apheresegegeräten auch eine Multikomponentenspende möglich, d.h. die gleichzeitige Gewinnung unterschiedlicher Blutprodukte (z.B. Erythrozytenkonzentrat und Thrombozytenkonzentrat). Da bei Aphereseverfahren die verschiedenen Arbeitsschritte (Spende, Komponentenseparation, Filtration usw.) in einem Gerät automatisiert ablaufen, treten hierbei weniger Produktverwechslungen auf (105). Trotz initial höherer Anschaffungskosten, der nötigen Schulung des Personals und der geringeren Kapazität (höhere Spendedauer bei Aphereseverfahren), konnte in einer Machbarkeitsstudie (106) gezeigt werden, dass eine Umstellung von Vollblutspende zu Apheresespende mit einer deutlichen Kosten- und Zeitersparnis für die Spendeinrichtung verbunden ist. Darüberhinaus lassen sich bei Apheresespendern, da es sich meist um Mehrfachspender handelt, infektiologische Erkrankungen seltener nachweisen, was die Empfängersicherheit verbessert (107).

5.5.3 Vergleich zwischen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Verfahren

Autor	Verfahren	ATP [$\mu\text{mol/g Hb}$]	K ⁺ [mmol/l]	Hämolyserate [%]
Diese Arbeit	MCS+	1,95 ± 0,35	51,7 ± 3,1	0,16 ± 0,04
Holme et al. (100)		2,90	63	0,61
Leitner et al. (104)		—	46,6 ± 3,3	0,10 ± 0,05
Moog et al. (108)		—	35,0 ± 5,1	0,11 ± 0,04
Picker et al. (109)		1,93 ± 0,27	50,3 ± 3,2	0,19 ± 0,04
Badarenko et al. (110)		3,20 ± 0,50	54,0 ± 4,0	0,25 ± 0,15
Diese Arbeit	Alyx	2,42 ± 0,60	51,7 ± 4,5	0,19 ± 0,05
Picker et al. (111)		1,98 ± 0,48	—	0,19 ± 0,05
Snyder et al. (112)		2,96 ± 0,50	48,3 ± 0,5	0,26 ± 0,10
Schooneman et al. (113)		—	45,0 ± 2,0	0,21 ± 0,06

Tabelle 111

ATP, K⁺, Hämolyserate von Apherese-Erythrozytenkonzentraten. 42 Tage nach Herstellung. Mittelwert ± Standardabweichung.

Aus Tabelle 111 geht hervor, dass die in dieser Arbeit bestimmten Qualitätsparameter der Apherese-Erythrozytenkonzentraten den bereits in der Literatur publizierten Ergebnissen entsprechen. Lediglich die von Holme et al. publizierten Ergebnisse zu MCS+ divergieren sowohl von unseren als auch von den Ergebnissen anderer Autoren. Hier könnten spendespezifische Einflussgrößen wie Venenpunktion, Flussrate und Citratgehalt als auch lagerungsspezifische Einflussfaktoren wie Lagerungstemperatur und Lagerungsdauer vor Leukozytendepletion zum Tragen kommen. Außerdem sind dem Artikel von Holme et al. die verwendeten Bestimmungsmethoden für die in-vitro-Parameter nicht zu entnehmen (100). Bezüglich der Qualitätsparameter ergeben sich zwischen MCS+ und Alyx keine signifikanten Unterschiede. Mit beiden Verfahren können von einem Spender zwei Erythrozytenkonzentrate gewonnen werden. Dabei liegt die Spendedauer bei Alyx unter der von MCS+ (114). Bei Alyx werden die Erythrozytenkonzentrate während des Produktionsvorgangs durch eine spezielle Methode der Zentrifugation direkt von Leukozyten befreit, während mit MCS+ hergestellte Erythrozytenkonzentrate noch über den im Spendedset integrierten Leukozytenfilter nach der Schwerkraftmethode leukozytendepletiert werden müssen. Demnach erscheint Alyx in Bezug auf die Herstellungsdauer das effizientere Verfahren zu sein. Aufgrund der bei Alyx jedoch deutlich höheren Preise für das Spendedset relativiert sich dieser Vorteil.

5.6 Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten

5.6.1 Bestrahlungsindikationen

In einem Erythrozytenkonzentrat enthaltene Lymphozyten, insbesondere T-Lymphozyten, können beim Empfänger eine Transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Reaktion (TA-GvHD) auslösen (115). Die durchschnittliche Mortalität liegt dabei bei 68 % (116). Ein besonderes Risiko besteht bei Empfängern mit einer Störung der zellulären Immunität oder solchen, die Histokompatibilitätsantigene mit dem Spender teilen und damit die Spenderlymphozyten nicht als fremd erkennen (117). Nach den für Deutschland gültigen Richtlinien, müssen Erythrozytenkonzentrate zwar eine Leukozytenzahl von $< 1 \times 10^6$ / Einheit aufweisen (4), was auch im Rahmen der üblichen Leukozytendepletion erreicht wird, aber bei Risikopatienten können auch geringe Leukozytenzahlen zur Entstehung einer TA-GvHD führen. Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate können bei Patienten mit entsprechender Risikokonstellation (siehe Tabelle 112) eingesetzt werden (118).

Die Bestrahlung führt dosisabhängig zu einer signifikanten Verminderung der Proliferation Leukozyten, insbesondere von T-Lymphozyten, welche für die Entstehung einer TA-GvHD verantwortlich sind (119).

Absolute Bestrahlungsindikationen	Relative Bestrahlungsindikationen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene oder autologe Knochenmark- oder Blutstammzell-Transplantation ▪ kongenitale Immundefizienzsyndrome ▪ intrauterine Transfusionen ▪ Hodgkin-Lymphome ▪ Blutprodukte von Blutsverwandten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Leukämien ▪ Non-Hodgkin-Lymphome ▪ Frühgeborene ▪ spezielle solide Tumoren (Neuroblastome, Glioblastome)

Tabelle 112

Indikationen für den Einsatz bestrahlter Erythrozytenkonzentrate (120, 121).

5.6.2 Auswirkung der Bestrahlung auf Erythrozyten

Schon zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts wurde ein „lytischer Effekt“ der Bestrahlung auf Erythrozyten beschrieben (122). Dies äußert sich in einer erhöhten Hämolyserate und Kaliumkonzentration im Vergleich zu unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten.

In Studien konnte gezeigt werden, dass es in Folge einer Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten zu einer verstärkten Lipidperoxidation in der erythrozytären Zellmembran und einer Oxidation des Hämoglobins kommt (123). Diese Schäden werden durch die Bildung von freien Radikalen durch die Bestrahlung induziert. In-vivo wird die Bildung dieser hochreaktiven Sauerstoffspezies durch Plasmakomponenten vermindert,

welche aber in Erythrozytenkonzentraten aufgrund der Plasmaseparation nicht enthalten sind (124, 125).

5.6.2.1 Auswirkungen auf den Kationengehalt

Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate weisen einen signifikant höheren Anstieg des freien Kaliums auf als unbestrahlte (3 Wochen nach Herstellung: $p < 0,000$).

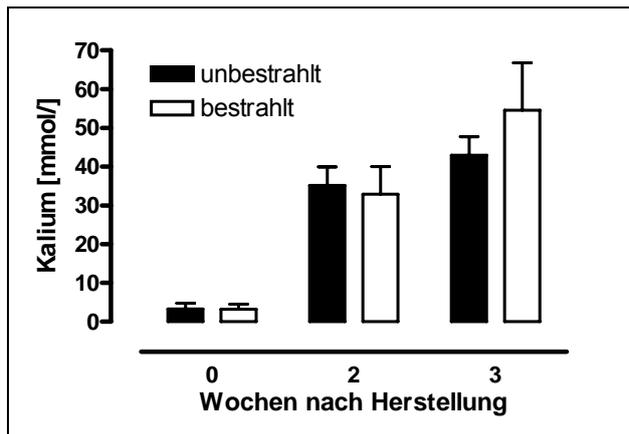


Abbildung 106

Kaliumkonzentration (Mittelwert \pm Standardabweichung) unbestrahlter und bestrahlter Erythrozytenkonzentrate, unabhängig vom Herstellungsverfahren.

Ursächlich dafür ist ein Ungleichgewicht im Natrium- und Kalium-Gradienten; während die Kaliumkonzentration ansteigt, fällt die Natriumkonzentration ab. Dieser Tatsache liegt entweder ein direkter Effekt der Bestrahlung auf die Na^+/K^+ -ATPase und den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Cotransporter (126, 127) oder auf die Phospholipidmembran des Erythrozyten mit verstärkter Durchlässigkeit für Kationen (128, 129, 130) zugrunde. Die Tatsache, dass der erhöhte Kationenfluss bereits 24 h nach Bestrahlung festgestellt wird, wenn der ATP-Gehalt sich noch nicht von dem unbestrahlter Erythrozytenkonzentrate unterscheidet, lässt den Schluss zu, dass für den erhöhten Kationenfluss eher strukturelle Membranveränderungen im Vordergrund stehen als direkte Effekte der Bestrahlung auf die Ionencarrier, was auch zu den in 5.6.2 beschriebenen Beobachtungen passt.

Dieser Kaliumefflux ist dosisabhängig und wird nicht signifikant von dem Bestrahlungszeitpunkt beeinflusst (131). Durch den Kaliumefflux kommt es zu einem Flüssigkeitsverlust aus dem Erythrozyten mit konsekutiver Abnahme der Deformabilität (132, 133).

Dieser hohe Kaliumspiegel bestrahlter Erythrozytenkonzentrate kann insbesondere bei Kindern aber auch beim Erwachsenen z.B. bei Massivtransfusionen oder dialysepflichtigen Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer gefährlichen Hyperkaliämie führen und sollte deshalb nicht unterschätzt werden (134, 135, 136). Das Risiko der Entstehung einer

Hyperkaliämie bei Massivtransfusionen wird ferner noch durch Schock, Azidose und ausgedehnte Traumen mit einem damit verbundenen Zelluntergang sowie Hypovolämie verstärkt (137).

5.6.2.2 Auswirkungen auf den erythrozytären Energiehaushalt

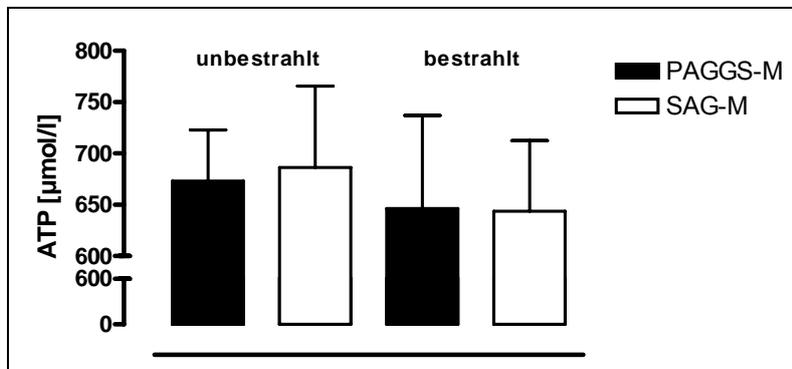


Abbildung 107

Mittelwert \pm Standardabweichung der ATP-Konzentration bei unbestrahlten und bestrahlten Erythrozytenkonzentraten, getrennt nach verwendeter Additivlösung (PAGGS-M, SAG-M), 1 Woche nach Bestrahlung (entspricht 3 Wochen nach Herstellung).

Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate zeigen im Vergleich zu unbestrahlten ein stärkeres Absinken des ATP-Gehaltes (siehe Abbildung 107). Um trotz der oben beschriebenen schädigenden Einflüsse auf die erythrozytäre Zellmembran, deren Integrität aufrechtzuerhalten, ist ein erhöhter ATP-Bedarf nötig. Das in der Additivlösung vorhandene Adenin bzw. Phosphat ist deshalb schneller aufgebraucht und es kann weniger ATP neu synthetisiert bzw. ADP zu ATP phosphoryliert werden. Dadurch ist die Phosphorylierung der Zytoskelettproteine wie α - und β -Spektrin 4.1, Ankyrin, Demantin, Adducin und Protein 4.1 vermindert (138, 139), was einen negativen Effekt auf die Reparaturmechanismen der Zellmembran und deren mechanische Stabilität ausübt. Ferner sind auch andere Nukleotide wie ITP und GTP vermindert, was einen zusätzlichen additiven negativen Faktor für die Membranintegrität darstellt (140). Damit entsteht zum einen über die direkte Schädigung der Membran durch reaktive Sauerstoffspezies und zum anderen durch eine Alteration der Zytoskelettproteine aufgrund ATP-Mangels ein Circulus vitiosus, der in einer erhöhten Hämolyserate mit verkürzter Erythrozytenlebenszeit mündet.

Durch eine Bestrahlung von zuvor mit den gängigen Verfahren leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten kann ein höherer ATP-Gehalt erreicht werden, als bei Bestrahlung von nicht-leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten (141)

Auch Additivlösungen mit höherem Adenin- und Phosphatgehalt (wie PAGGS-M) sind nicht in der Lage, eine Woche nach Bestrahlung eine signifikant höhere ATP-Konzentration bereitzustellen, als solche mit einem niedrigeren Gehalt an diesen Metaboliten (wie SAG-M). Dies lässt den Schluss zu, dass insbesondere direkt nach Bestrahlung durch die

entstandenen Schäden an den Erythrozyten so viel ATP verbraucht, dass auch höhere Konzentrationen an ATP-Syntheseprodukten diesen Effekt nicht abschwächen können. Dies erklärt auch, warum Erythrozytenkonzentrate unmittelbar nach Bestrahlung transfundiert werden müssen und nicht noch für längere Zeit gelagert werden dürfen (4).

Ein der γ -Bestrahlung bezüglich der Suppression der Lymphozytenproliferation gleichwertiges Verfahren stellt die Röntgen-Bestrahlung dar. Aufgrund kostengünstigerer Anschaffungspreise für die Bestrahlungsgeräte und dem Verzicht auf eine radioaktive Strahlungsquelle scheint diese Bestrahlungsmethode eine Alternative zur Bestrahlung mit einer γ -Strahlungsquelle darzustellen. Jedoch kommt es hier zu einer noch stärkeren Schädigung des Erythrozyten mit konsekutiv hoher Kaliumkonzentration, so dass diese Methode bisher nicht routinemäßig Anwendung findet (142).

5.6.3 Bestrahlungszeitpunkt

Auf den Erfolg einer Bestrahlung (d.h. Hemmung der Leukozytenproliferation) und auch die Produktqualität des hergestellten Erythrozytenkonzentrates übt der Zeitpunkt der Bestrahlung nach Herstellung nur einen geringen Einfluss aus. Die in-vivo Überlebensrate der Erythrozyten nach Transfusion bleibt davon unbeeinflusst, ob diese einen Tag nach Herstellung oder erst 14 Tage nach Herstellung bestrahlt werden, ferner bleiben davon auch die Qualitätsparameter wie Erythrozytenrecoveryrate, Hämoglobingehalt und Kaliumkonzentration unberührt (143).

Anders verhält es sich, wie auch schon oben beschrieben, mit der Lagerungszeit nach Bestrahlung. Da die Bestrahlung zu irreversiblen Schäden an den Erythrozyten führt und die Lebensdauer bestrahlter Erythrozyten drastisch reduziert ist, sollte die Lagerungsperiode nach Bestrahlung minimiert werden, um beim Empfänger die Entstehung von transfusionsassoziierten Nebenwirkungen zu vermeiden (144, 145).

5.7 Kryokonservierung von Erythrozytenkonzentraten

5.7.1 Indikationen zur Kryokonservierung

Die maximale Haltbarkeit von Erythrozyten ist zum einen von der limitierten Lebendauer der Erythrozyten selbst sowie von der verwendeten präparativen Technik abhängig.

Deshalb wurde schon in den 60er Jahren nach Methoden gesucht, die Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten zu erhöhen. Dabei wurde festgestellt, dass mit der Kryokonservierung bei nur mäßigen Qualitätseinbußen die Haltbarkeit deutlich erhöht werden kann (146, 147, 148, 149). Zu dieser Zeit lag die durchschnittliche Haltbarkeit des damals eingesetzten Vollblutes mit maximal drei Wochen weit unter der mit heutigen Mitteln erzielbaren Haltbarkeit. Dabei stellte die Kryokonservierung eine gute wenn auch teure Methode zur Sicherung der Versorgungssicherheit mit Blutkonserven dar (150). Mit dem Einsatz einer automatisierten Methode zum Glycerinisieren und Deglycerinisierungen mit ACP215, die auch in dieser Arbeit untersucht wurde, können die Herstellungskosten im Vergleich zur manuellen Verfahrensweise zwar gesenkt werden; die Gesamtkosten liegen aber immer noch deutlich über den konventionellen Verfahren.

Der routinemäßige Einsatz von kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten bleibt deshalb speziellen Indikationen vorbehalten. Beispielsweise können Erythrozytenkonzentrate mit seltenen Blutgruppenkonstellationen kryokonserviert werden, um damit bei Bedarf schnell verfügbar zu sein (151, 152, 153).

5.7.2 Auswirkung der Kryokonservierung auf die Erythrozyten

5.7.2.1 Erythrozytenmorphologie

Bei der Lagerung kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate nimmt deren Deformierbarkeit um rund 40 % im Vergleich zu Vollblut ab (154, 155). Als Ursache dafür wird das nach Deglycerinisierung verbleibende Glycerol als auch der Gradient zwischen osmotischem und onkotischem Druck verantwortlich gemacht.

Darüber hinaus kommt es nach dem Auftauen zu einem Anschwellen der Erythrozyten, was zu einer erhöhten Hämolyserate führt. Da sich ein Erythrozytenkonzentrat aus Erythrozyten unterschiedlichen Alters zusammensetzt, sind insbesondere auch „alte“ Erythrozyten vorhanden; diese weisen im Vergleich zu „jungen“ eine deutlich erhöhte Membranstabilität auf und können den Druckgradienten über der Zellmembran weniger gut tolerieren, wodurch ein Influx von Wasser erleichtert wird. Dies ist systemimmanent. Eine Elimination der älteren Erythrozytenpopulation wäre ferner mit einem höheren bakteriellen Kontaminationsrisiko verbunden. Durch den Zusatz osmotisch wirksamer Substanzen wie Sorbitol zur Waschlösung kann dieser jedoch Effekt abgemildert werden (156).

5.7.2.2 Qualitätsparameter

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate weisen nach dem Auftauen eine Hämolyserate auf, die über der aller anderen Herstellungsverfahren liegt.

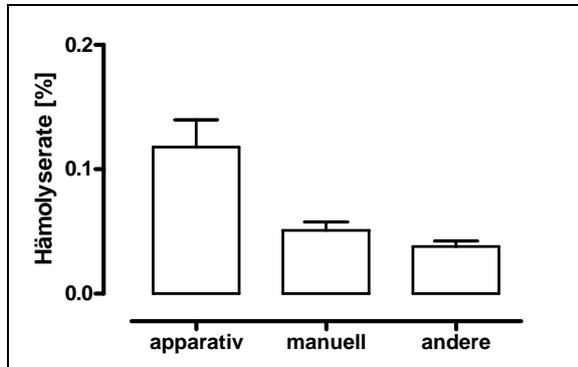


Abbildung 108

Hämolyserate von Erythrozytenkonzentraten verschiedener Kryokonservierungsverfahren im Vergleich zu allen anderen Herstellungsverfahren. Mittelwert \pm Standardabweichung.

Wie in 5.7.2.1 beschrieben liegt die Ursache dafür in einer Schwellung der Erythrozyten nach dem Auftauen. Eine weitere Ursache scheinen unphysiologische Zell-Zell-Kontakte während des Gefrier-Auftau-Zyklus zu sein, die zu erhöhtem „Stress“ für den Erythrozyten führen (157). Ferner steht die Hämolyserate in einem direkten exponentiellen Verhältnis zur Lagerungstemperatur (158). Außerdem ist die Hämolyserate kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate auch von der verwendeten Glycerol-Konzentration abhängig; sie ist bei der Verwendung einer 40 %-Glycerol-Lösung niedriger als bei der Verwendung einer 15 %igen Lösung (159).

Durch die Glycerinisierung kommt es zu einer reversiblen Verminderung des ATP-Gehaltes, der sich jedoch nach Deglycerinisierung wieder auf Normalniveau erholt. Diese Änderung des ATP-Gehaltes ist primär durch eine Verschiebung des NAD^+/NADH -Verhältnisses und durch eine verminderte Aktivität der Glycerinaldehyd-3-P-Dehydrogenase in Folge der Glycerinisierung verursacht (160). Da kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate einen niedrigeren pH aufweisen als die mit anderen Verfahren hergestellten Erythrozytenkonzentrate, sollte dies durch den Einsatz alkalischerer Additivlösungen kompensiert werden, um die aus dieser Tatsache resultierenden veränderten Rahmenbedingungen für den Erythrozytenmetabolismus abzumildern.

5.7.3 Produktion kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate

5.7.3.1 Leukozytendepletion

Die Kryokonservierung von Erythrozytenkonzentraten alleine führt nicht zu einer Senkung der darin enthaltenen Leukozytenzahl. Deshalb sollten Erythrozytenkonzentrate vor ihrer Kryokonservierung entweder vom Buffy-Coat befreit werden oder mittels Filtrationsverfahren

leukozytendepletiert werden. Eine Filtration nach dem Auftauen ist jedoch ebenso effektiv in der Verminderung der residuellen Leukozytenzahl (161).

5.7.3.2 Konstitutionierung und Gefriervorgang

Die Lagerungsdauer von Erythrozytenkonzentraten vor der Glycerinisierung und Kryokonservierung übt nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Produktqualität des resultierenden Erythrozytenkonzentrates aus. Bei 6 als auch 14 Tage nach Herstellung kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten ist 14 Tage nach dem Auftauen bei den Qualitätsparametern ATP, K^+ , Na^+ , Glucose sowie der Hämolyserate kein statistisch signifikanter Unterschied zu verzeichnen; lediglich beim pH-Wert und der Laktat-Konzentration besteht ein signifikanter Unterschied (162). Dies lässt den Schluss zu, dass auch Erythrozytenkonzentrate nach längerer Lagerungsdauer vor Kryokonservierung danach noch bis zu 14 Tage mit akzeptablen Qualitätsparametern zur Transfusion eingesetzt werden können.

Temporäre Erhöhungen der Lagerungstemperatur während der Tiefkühlagerung bei -80 °C z.B. durch Geräteausfälle können über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen (-40 °C) toleriert werden und führen außer einem leicht erhöhten Kalium-Gehalt und Hämolyserate zu keiner Veränderung von Erythrozyten-Recovery-Rate, 24-Stunden-Posttransfusionsüberlebensrate und ATP-Gehalt (163). Dies gilt auch, wenn kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate 2-3 mal vollständig aufgetaut und dann wieder tiefgefroren werden (164, 165). Der kryopreservationsinduzierte Zellschaden kann ferner durch den Einsatz von biochemischen Stabilisatoren wie Nicotinamid, Nifedipin und Flurbiprofen in der Stabilisatorlösung weiter reduziert werden (166).

5.7.3.3 Gefrierdauer und Rekonstitutionierung

Autor	Gefrierdauer [Jahre]	Kalium [mmol/l]	Hämolyserate [%]	ATP [$\mu\text{mol/g Hb}$]
Valeri et al. (167)	8 ± 1	$1,4 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,7$	$3,7 \pm 1,0$
Valeri et al. (167)	13 ± 2	$1,1 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,3$	$3,7 \pm 1,0$
Lecak et al. (168)	16 ± 5	—	—	$3,3 \pm 0,3$
Valeri et al. (167)	29 ± 4	$0,7 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,7$
Valeri et al. (167)	34 ± 2	$1,5 \pm 1,6$	$1,0 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$

Tabelle 113

Kaliumgehalt, Hämolyserate und ATP-Gehalt kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der Gefrierdauer. Mittelwert \pm Standardabweichung.

Wie die Tabelle 115 zeigt, übt die Gefrierdauer nur einen untergeordneten Einfluss auf die Produktqualität der resultierenden Erythrozytenkonzentrate aus. Lediglich rund 34 Jahre

kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate weisen eine Hämolyserate von $1,0 \pm 0,7$ % auf, welche den in Deutschland geltenden Richtlinien für die Qualität von Erythrozytenkonzentraten nicht genügt (4), in denen für kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate eine Hämolyserate $< 0,8$ % vorgeschrieben ist. Die in der oben stehenden Tabelle aufgeführten Werte sind dabei nur eingeschränkt vergleichbar, da jeweils unterschiedliche Gefrierlösungen verwendet wurden. Jedoch wird der Trend deutlich, dass eine Gefrierdauer > 30 Jahre mit deutlichen Qualitätseinbußen verbunden ist. Aus diesem Grund erscheint die in den deutschen Richtlinien des Paul-Ehrlich-Instituts bestimmte maximale Gefrierdauer von 30 Jahren sinnvoll. Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Gefrierdauer nur einen untergeordneten Effekt auf die Qualität von kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten ausübt.

Anders verhält es sich mit Lagerungsdauer nach Deglycerinisierung. In Deutschland müssen manuell verarbeitete kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate unverzüglich und apparativ verarbeitete kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate innerhalb einer Woche transfundiert werden (4). Bei apparativ hergestellten kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten erfolgen alle Waschzyklen in einem geschlossenen System, wohingegen bei dem manuellen Verfahren die Waschlösung bei jedem Zyklus manuell steril angeschweißt werden muss, was sich negativ auf deren Qualität auswirkt. In Studien konnte gezeigt werden, dass es nach einer Lagerungszeit von 7 Tagen nach Deglycerinisierung zu einem signifikanten Anstieg der Hämolyserate und des Kaliumgehaltes kommt (169).

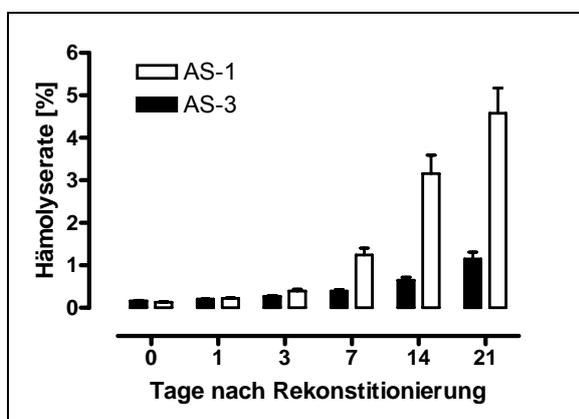


Abbildung 109
Hämolyserate kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate mit den Additivlösungen AS-1 und AS-3 nach Auftauen. Mittelwert \pm Standardabweichung. Nach Valeri et al. (169).

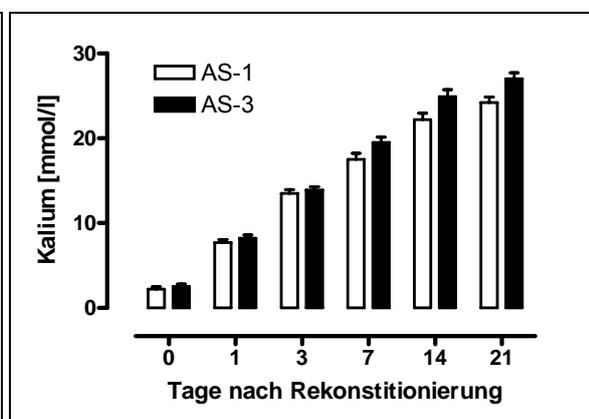


Abbildung 110
Kaliumgehalt kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate mit den Additivlösungen AS-1 und AS-3 nach Auftauen. Mittelwert \pm Standardabweichung. Nach Valeri et al. (169).

Aus Abbildung 109 geht hervor, dass die Hämolyserate nicht nur von der Lagerungsdauer, sondern insbesondere von der verwendeten Additivlösung abhängt.

5.7.3.4 Bestrahlung kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate

Auch eine Bestrahlung kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate ist möglich. Diese kann sowohl vor dem Einfrieren als auch im gefrorenen Zustand erfolgen (170). Bezüglich ATP, 2,3-BPG-Gehalt, freiem Hämoglobin und Glucose ergeben sich im Vergleich zu unbestrahlten kryokonservierten Erythrozytenkonzentrate keine signifikanten Unterschiede. Jedoch weisen bestrahlte, kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate einen signifikant höheren Anstieg des Kaliums auf ($p > 0,0001$) (171). Daneben steht die 24-h-Posttransfusionsüberlebensrate der Erythrozyten in einem reziproken Verhältnis zur Zeitspanne zwischen Herstellung und Bestrahlung (172). Zwischen der Hämolyserate und der in-vivo-Überlebensrate der Erythrozyten besteht jedoch kein Zusammenhang (173).

5.7.4 Vergleich zwischen manuellen und automatisierten Verfahren

Mit beiden Verfahren ist es möglich, Erythrozytenkonzentrate herzustellen, die den in Deutschland gültigen Qualitätsbestimmungen entsprechen. Sie weisen aufgrund der Waschvorgänge einen niedrigen Kaliumgehalt auf und können deshalb auch bei Massivtransfusionen unbedenklich eingesetzt werden. Die in-vivo-Überlebensrate unterscheidet sich nicht signifikant von der nicht-kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate (173). Jedoch zeigen mit ACP215 hergestellte kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate eine Hämolyserate, die signifikant über der manuell hergestellter kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate liegt. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Autoren (174, 175, 176, 177, 178). Möglicherweise liegt diesem Ergebnis eine stärkere mechanische Schädigung der Erythrozyten bei dem automatisierten Verfahren im Gegensatz zur manuellen Herstellung zu Grunde.

Insgesamt ist das apparative Herstellungsverfahren effizienter als das manuelle, da ein höheres Maß an Produktstandardisierung erreicht wird und die Herstellungskosten unter denen des manuellen Verfahrens liegen, da alle Arbeitsschritte automatisiert ablaufen. Dabei ist auch die längere Haltbarkeit des Erythrozytenkonzentrates nach Rekonstitutionierung zu berücksichtigen. Außerdem besteht bei dem manuellen Verfahren durch das mehrmals nötige Anschweißen der Waschlösungen ein erhöhtes Risiko für bakterielle Kontamination.

Ferner kann die ACP215 auch für andere Einsatzzwecke genutzt werden; so ist damit beispielsweise auch das Waschen von nicht-kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten möglich (179, 180, 181).

5.8 Kritische Synopse der verschiedenen Herstellungsverfahren

Zwischen mit Aphereseverfahren und konventionell aus Vollblut hergestellten Erythrozytenkonzentration besteht bezüglich Produktqualität und Haltbarkeit kein signifikanter Unterschied. Da bei Aphereseverfahren pro Spende zwei Erythrozytenkonzentrate gewonnen werden können, die eine höhere Standardisierung in Volumen, Hämatokrit und Hämoglobingehalt aufweisen, stellen sie bei sinkenden Spenderzahlen eine wichtige Möglichkeit zur Sicherung der Versorgungssicherheit dar.

Die verwendete Additivlösung übt einen direkten Effekt auf die metabolische Aktivität (ATP) des Erythrozyten aus. Hierbei ist PAGGS-M der Additivlösung SAG-M überlegen, was auch erklärt, warum Erythrozytenkonzentrate mit PAGGS-M als Additivlösung in Deutschland eine Woche länger gelagert werden dürfen, also solche mit SAG-M. In Zeiten knapper Ressourcen stellt dies einen nicht zu vernachlässigenden Aspekt dar.

Bestimmte Erkrankungen des Empfängers von Erythrozytenkonzentraten erfordern den Einsatz bestrahlter Erythrozytenkonzentrate. Die Schädigung der Erythrozyten durch die Bestrahlung äußert sich in einer erhöhten Hämolyserate und Kaliumkonzentration sowie einem verminderten ATP-Gehalt. Dies muss vom transfundierenden Arzt bedacht werden und macht einen kalkulierten Einsatz nötig.

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate bleiben aufgrund hoher Herstellungs- und Lagerungskosten bestimmten Indikationen vorbehalten. Sie stellen ein wichtiges Mittel zur Vorhaltung von Blutkonserven mit seltenen Blutgruppenantigenkonstellationen dar, erscheinen jedoch ineffizient für den routinemäßigen Einsatz.

Es existieren in der Literatur (Übersicht: 23, 105, 177) viele Daten über die Qualität und Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten. Die Vergleichbarkeit dieser Daten ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsverfahren und Bestimmungsmethoden für die Parameter zur Beschreibung der Produktqualität stark eingeschränkt. Gerade deshalb ist es wichtig, wie im Rahmen dieser Arbeit geschehen, die einzelnen validierten Verfahren unter standardisierten Bedingungen miteinander zu vergleichen. Nur so ist es möglich, Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren sicher zu erfassen. Diese Informationen sollten sowohl dem Transfusionsmediziner als auch dem transfundierenden Arzt wichtige Richtschnur bei der Therapie transfusionsbedürftiger Anämien sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Maxwell EL, Metz J, Haeusler MN, Savoia HF (2002) Use of red blood cell transfusions in surgery. *ANZ.J.Surg.* 72:561-566
2. Wells AW, Mounter PJ, Chapman CE, Stainsby D, Wallis JP (2002) Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *BMJ* 7368:803-806
3. Bundesgesetzblatt (1998) Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz). Bundesgesetzblatt, Bonn
4. Paul Ehrlich Institut (2005) Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG). Bundesanzeiger, Langen
5. Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
6. Bundesgesetzblatt (2005) Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Bundesgesetzblatt, Bonn
7. Bundesgesetzblatt (2005) Erstes Gesetz zur Änderung des Transfusionsgesetzes und arzneimittelrechtlicher Vorschriften. Bundesgesetzblatt, Bonn
8. Bundesministerium der Gesundheit (2006) Leitfaden der Guten Herstellungspraxis (GMP). Bundesanzeiger, Bonn
9. Bauer K (1981) Determination of free haemoglobin in serum by an automated assay using 4-aminophenazone and the Cobas Bio System. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 19:971-976
10. Fairbanks VF, Ziesmer SC, O'Brien PC (1992) Methods for measuring plasma hemoglobin in micromolar concentration compared. *Clin.Chem.* 38:132-140
11. Harboe M (1959) A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry. *Scand.J.Clin.Lab Invest* 11:66-70
12. Lammers M, Gressner AM (1987) Immunonephelometric quantification of free haemoglobin. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 25:363-367
13. Noe DA, Weedn V, Bell WR (1984) Direct spectrophotometry of serum hemoglobin: an Allen correction compared with a three-wavelength polychromatic analysis. *Clin.Chem.* 30:627-630
14. Raftos JE, Stewart IM, Lovric VA (1986) Supernatant hemoglobin determinations after prolonged blood storage. *Pathology* 18:123-126
15. Van Kampen EJ, Zijlstra WG (1961) Standardization of hemoglobinometry, the hemiglobincyanid method. *Clin.Chim.Acta* 6:538-544
16. Virella G, Munoz J (1997) Rapid immunochemical determination of free hemoglobin in plasma and urine with a laser nephelometer. *Clin.Chem.* 25:497-499

17. Harboe M (1959) A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry. *Scand.J.Clin.Lab Invest* 11:66-70
18. Golf SW, Schneider S, Friemann E, Temme H, Roka L (1985) Correction of catalytic activities of aspartate aminotransferase, lactat dehydrogenase, acid phosphatase and potassium concentration in haemolytic plasma by determination of haemoglobin concentration with direct spectrophotometry. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 23:585
19. Tapernon K, Zander R, Niehoff D, Sibrowski W (2001) Quality control of hemolysis rate of erythrocyte concentrates: a proficiency test for determination of free hemoglobin. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 36 Suppl 1:S45-S50
20. Hess JR, Kagen LR, van der Meer PF, Simon T, Cardigan R, Greenwalt TJ, AuBuchon JP, Brand A, Lockwood W, Zanella A, Adamson J, Snyder E, Taylor HL, Moroff G, Hogman C (2005) Interlaboratory comparison of red-cell ATP, 2,3-diphosphoglycerate and haemolysis measurements. *Vox Sang* 89:44-48
21. Sowemimo-Coker SO (2002) Red blood cell hemolysis during processing. *Transfus.Med.Rev.* 16:46-60
22. Douillet CD, Suy S, Zarzaur BL, Robinson WP, III, Milano PM, Boucher RC, Rich PB (2005) Measurement of free and bound fractions of extracellular ATP in biological solutions using bioluminescence. *Luminescence.* 20:435-441
23. Hess JR, Greenwalt TJ (2002) Storage of red blood cells: new approaches. *Transfus.Med.Rev.* 16:283-295
24. Minetti G, Ciana A, Profumo A, Zappa M, Vercellati C, Zanella A, Arduini A, Brovelli A (2001) Cell age-related monovalent cations content and density changes in stored human erythrocytes. *Biochim.Biophys.Acta* 1527:149-155
25. Olivieri O, de FL, de GM, Girelli D, Corrocher R (1993) Potassium loss and cellular dehydration of stored erythrocytes following incubation in autologous plasma: role of the KCl cotransport system. *Vox Sang* 65:95-102
26. Tait JF, Gibson D (1994) Measurement of membrane phospholipid asymetry in normal and sickle-cell erythrocytes by means of annexin V binding. *J.Lab.Clin.Med* 123:741-748
27. Sparrow RL, Veale MF, Healey G, Payne KA (2007) Red blood cell (RBC) age at collection and storage influences RBC membrane-associated carbohydrates and lectin binding. *Transfusion* 47:966-968
28. Letterio JJ, Roberts AB (1998) Regulation of immune responses by TGF- β . *Ann.Rev.Immunol* 16:137-161
29. Solheim BG, Flesland O, Seghatchian J, Brosstad F (2004) Clinical implications of red blood cell and platelet storage lesions: an overview. *Transfus.Apher.Sci* 31:185-189
30. McDonald PP, Fadok VA, Bratton D, Henson PM (1999) Transcriptional and translational regulation of inflammatory mediator production by endogenous TGF- β in macrophages that have ingested apoptotic cells. *J.Immunol* 163:6164-6172
31. Kriebardis AG, Antonelou MH, Stamoulis KE, Economou-Petersen E, Margaritis LH, Papassideri IS (2007) Storage-dependent remodeling of the red blood cell membrane

- is associated with increased immunoglobulin G binding, lipid raft rearrangement, and caspase activation. *Transfusion* 47:1212-1220
32. Guppy M, Attwood PV, Hansen IA, Sabaratnam R, Frisina J, Whisson ME (1992) pH, temperature and lactate production in human red blood cells: implications for blood storage and glycolytic control. *Vox Sang* 62:70-75
 33. Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, Spillert CR, Kamiyama M, Spolarics Z, Deitch EA, Machiedo GW (2002) Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J.Surg.Res.* 102:6-12
 34. Jarolim P, Mircevova L (1982) Changes in fluidity of erythrocyte membranes after storage of erythrocytes and regeneration of cellular ATP level. *Biochim.Biophys.Acta* 688:460-464
 35. Marwah SS, Blann A, Harrison P, Lumley MA, Wright J, McDowell J, Phillips JD, Rea C, Bareford D (2002) Increased non-transferrin bound iron in plasma-depleted SAG-M red blood cell units. *Vox Sang* 82:122-126
 36. Al-Refaie FN, Wickens DG, Wonke GJ, Kontoghiorghes GJ, Hoffbrand AV (1992) Serum non-transferrin bound iron in beta thalassaemia major patients treated with desferrioxamine and L1. *Br.J.Haematol* 82:431-436
 37. Harrison P, Marwah SS, Hughes RT, Bareford D (1994) Non-transferrin bound iron and neutropenia after cytotoxic chemotherapy. *J.Clin.Pathol* 47:350-352
 38. Hoen B (1999) Iron and infection: clinical experience. *Am.J.Kidney.Dis* 34:s30-s34
 39. Prati D (2000) Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sang* 79:129-137
 40. Vichinsky EP (2001) Current issues with blood transfusions in sickle cell disease. *Semin.Hematol* 38:14-22
 41. Hamasaki N, Yamamoto M (2000) Red blood cell function and blood storage. *Vox Sang* 79:191-197
 42. Benesch R, Benesch RE, Yu CI (1968) Reciprocal binding of oxygen and diphosphoglycerate by human hemoglobin. *Proc.Natl.Acad.Sci* 59:526-532
 43. Messana I, Ferroni L, Misiti F, Girelli D, Pupella S, Castagnola M (2000) Blood bank conditions and RBCs: the progressive loss of metabolic modulation. *Transfusion* 40:353-360
 44. Högman CF, Löf H, Meryman HT (2006) Storage of red blood cells with improved maintenance of 2,3-bisphosphoglycerate. *Transfusion* 46:1543-1552
 45. Solheim BG, Flesland O, Seghatchian J, Brosstad F (2004) Clinical implications of red blood cell and platelet storage lesions: an overview. *Transfus.Apher.Sci* 31:185-189
 46. Llohn AH, Vetlesen A, Fagerhol MK, Kjeldsen-Kragh J (2005) The effect of pre-storage cooling on 2,3-DPG levels in red cells stored in SAG-M. *Transfus.Apher.Sci* 33:113-118

47. Pietersz RN, de KD, Reesink HW, Dekker WJ, van den EA, Loos JA (1989) Storage of whole blood for up to 24 hours at ambient temperature prior to component preparation. *Vox Sang* 56:145-150
48. Zimmermann R, Heidenreich D, Weisbach V, Zingsem J, Neidhardt B, Eckstein R (2003) In vitro quality control of red blood cell concentrates outdated in clinical practice. *Transfus.Clin.Biol.* 10:275-283
49. Davey RJ, Heaton WA, Sweat LT, Stec NM, Nelson EJ, Holme S (1994) Characteristics of white cell-reduced red cells stored in tri-(2-ethylhexyl)trimellitate plastic. *Transfusion* 34:895-898
50. Muylle L, Vanderplanken M, Goossens W, Stewart M, Payrat JM (1994) Storage of saline-adenine-glucose-mannitol suspended red cells in diethylhexyl phthalate and butyryl-n-trihexyl-citrate plasticized polyvinyl chloride containers. An in vitro comparative study. *Transfus.Sci* 15:163-169
51. Hogman CF, Hedlund K, Akerblom O, Venge P (1978) Red blood cell preservation in protein-poor media. I. Leukocyte enzymes as a cause of hemolysis. *Transfusion* 18:233-241
52. Fransen EJ, Rombout-Sestrienkova E, van Pampus EC, Buurman WA, Reutlingsperger CP, Maessen JG (2002) Prestorage leucocyte reduction of red cell components prevents release of bactericidal permeability increasing protein and defensins. *Vox Sang* 83:119-124
53. Buttnerova I, Baumler H, Kern F, Radtke H, Volk HD, Kiesewetter H, Docke WD (2001) Release of WBC-derived IL-1 receptor antagonist into supernatants of RBCs: influence of storage time and filtration. *Transfusion* 41:67-73
54. Wadhwa M, Seghatchian MJ, Dilger P, Contreras M, Thorpe R (2000) Cytokine accumulation in stored red cell concentrates: effect of buffy-coat removal and leucoreduction. *Transfus.Sci* 23:7-16
55. Taleghani BM, Langer R, Grossmann R, Opitz A, Halbsguth U, Buchheister A, Schuler S, Bachthaler R, Wiebecke D (2001) Improvement of the biochemical rheological quality of whole blood and red cell concentrates obtained by leukocyte depletion before storage. *Anaesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerther.* 36 Suppl 1:11-19
56. Greenwalt TJ, Zehner SC, Dumaswala UJ (1990) Studies in red blood cell preservation. 1. Effect of the other formed elements. *Vox Sang* 58:85-89
57. Gyongyossy-Issa MI, Weiss SL, Sowemimo-Coker SO, Garcez RB, Devine DV (2005) Prestorage leukoreduction and low-temperature filtration reduce hemolysis of stored red cell concentrates. *Transfusion* 45:90-96
58. Pietersz RN, Reesink HW, de KD, Dekker WJ, van den EA, Loos JA (1989) Storage of leukocyte-poor red cell concentrates: filtration in a closed system using a sterile connection device. *Vox Sang* 57:29-36
59. Anniss AM, Sparrow RL (2006) Storage duration and white blood cell content of red blood cell (RBC) products increases adhesion of stored RBC to endothelium under flow conditions. *Transfusion* 46:1561-1567
60. Goldfinger D, Solis RT, Meryman HT (1974) Microaggregates in frozen and saline washed red blood cells. *Transfusion* 14:151-154

61. Sollberger T, Walter R, Brand B, Contesse J, Meredith DO, Reinhart WH (2002) Influence of prestorage leucocyte depletion and storage time on rheologic properties of erythrocyte concentrates. *Vox Sang* 82:191-197
62. van der Meer PF, de Wildt-Eggen J (2006) The effect of whole-blood storage time on the number of white cells and platelets in whole blood and in white cell-reduced red cells. *Transfusion* 46:589-594
63. Gammon RR, Strayer SA, Avery NL, Mintz PD (2000) Hemolysis during leukocyte-reduction filtration of stored red blood cells. *Ann.Clin.Lab Sci* 30:195-199
64. Rapaille A, Moore G, Siquet J, Flament J, Sondag-Thull D (1997) Prestorage leukocyte reduction with in-line filtration of whole blood: evaluation of red cells and plasma storage. *Vox Sang* 73:28-35
65. Riggert J, Simson G, Dittmann J, Kohler M (1995) Prestorage leukocyte depletion with in-line filtration of whole blood in comparison with blood component leukocyte depletion. *Vox Sang* 69:201-205
66. Minetti G, Ciana A, Profumo A, Zappa M, Vercellati C, Zanella A, Arduini A, Brovelli A (2001) Cell age-related monovalent cations content and density changes in stored human erythrocytes. *Biochim.Biophys.Acta* 1527:149-155
67. Hogman CF, Hedlund K, Zetterstrom H (1978) Clinical usefulness of red cells preserved in protein-poor mediums. *N.Engl.J.Med.* 299:1377-1382
68. Beutler E, Kuhl W (1988) Volume control of erythrocytes during storage: the role of mannitol. *Transfusion* 28:353-357
69. Goldstein S, Czapski G (1984) Mannitol as an OH. scavenger in aqueous solutions and in biological systems. *Int.J.Radiat.Biol* 46:725-729
70. Bishop C (1964) Some in vitro effects of adenine. *Transfusion* 4:265-270
71. Hurn BA, Whitmore DN, Lock SP (1966) Adenine and blood storage. *Vox Sang* 11:1-11
72. Simon ER, Chapman RG, Finch CA (1962) Adenine in red cell preservation. *J.Clin.Invest.* 41:351-359
73. Beutler E, Duron O (1965) Factors influencing the preservation of red cell ATP on storage. *Folia Haematol.Int.Mag.Klin.Morphol.Blutforsch.* 83:509-515
74. Simon ER (1977) Adenine in blood banking. *Transfusion* 17:317-325
75. Beutler E, Duron O (1966) The preservation of red cell ATP: the effect of phosphate. *Transfusion* 6:124-129
76. Dumaswala UJ, Oreskovic RT, Petrosky TL, Greenwalt TJ (1992) Studies in red blood cell preservation. 5. Determining the limiting concentrations of NH₄Cl and Na₂HPO₄ needed to maintain red blood cell ATP during storage. *Vox Sang* 62:136-140
77. Hess JR (2006) An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang* 91:13-19
78. Greenwalt TJ, Rugg N, Dumaswala UJ (1997) The effect of hypotonicity, glutamine, and glycine on red cell preservation. *Transfusion* 37:269-276

79. Dumaswala UJ, Wilson MJ, Jose T, Daleke DL (1996) Glutamine- and phosphate-containing hypotonic storage media better maintain erythrocyte membrane physical properties. *Blood* 88:697-704
80. Dumaswala UJ, Rugg N, Greenwalt TJ (1994) Studies in red blood cell preservation: 9. The role of glutamine in red cell preservation. *Vox Sang* 67:255-259
81. Hess JR, Rugg N, Knapp AD, Gormas JF, Hill HR, Oliver CK, Lippert LE, Greenwalt TJ (2001) The role of electrolytes and pH in RBC ASs. *Transfusion* 41:1045-1051
82. Hess JR, Hill HR, Oliver CK, Lippert LE, Greenwalt TJ (2002) Alkaline CPD and the preservation of RBC 2,3-DPG. *Transfusion* 42:747-752
83. Hess JR, Greenwalt TG (2002) Storage of red blood cells: new approaches. *Transfus.Med.Rev.* 16:283-295
84. Hess JR, Rugg N, Joines AD, Gormas JF, Pratt PG, Silberstein EB, Greenwalt TJ (2006) Buffering and dilution in red blood cell storage. *Transfusion* 46:50-54
85. von Eisenhart-Rothe B, Ganschow I, Dominka T, Kuhn P (1992) [Comparison of erythrocyte concentrations of ATP, ADP, AMP and 2,3-BPG in storage of five different additive solutions and in serum]. *Beitr.Infusionsther.* 30:131-135
86. Zilow EP, Zilow G, Ruef P, Linderkamp O (1996) [Rheologic changes in stored erythrocyte concentrates]. *Beitr.Infusionsther.Transfusionsmed.* 33:136-140
87. Yoshida T, AuBuchon JP, Tryzelaar L, Foster KY, Bitensky MW (2006) Extended storage of red blood cells under anaerobic conditions. *Vox Sang* 92:22-31
88. Hess JR, Rugg N, Knapp AD, Gormas JF, Hill HR, Oliver CK, Lippert LE, Greenwalt TJ (2001) The role of electrolytes and pH in RBC ASs. *Transfusion* 41:1045-1051
89. Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N (1990) Prolonged storage of red cells with ammonium chloride and mannitol. *Transfusion* 30:150-153
90. Pindur G, Seiffge D, Franke RP, Seyfert UT, Jung F (2001) [Quality of erythrocyte concentrates in additive solutions--evaluation with hemorrheological methods]. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 36 Suppl 1:S6-10
91. Farges E, Grebe R, Baumann M (2002) Viscoelastic and biochemical properties of erythrocytes during storage with SAG-M at +4 degrees C. *Clin.Hemorheol.Microcirc.* 27:1-11
92. Weisbach V, Wanke C, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R (1999) Cytokine generation in whole blood, leukocyte-depleted and temporarily warmed red blood cell concentrates. *Vox Sang* 76:100-106
93. Moog R (2004) Implementation of concurrent red blood cell and platelet collection by apheresis in a university haemapheresis unit. *Transfus.Med.* 14:145-150
94. McLeod BC, Price TH, Owen H, Ciavarella D, Sniecinski I, Randels MJ, Smith JW (1998) Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion* 38:938-943
95. Wiltbank TB, Giordano GF (2007) The safety profile of automated collections: an analysis of more than 1 million collections. *Transfusion* 47:1002-1005

96. Hogler W, Mayer W, Messmer C, Eibl G, Innerhofer P, Schonitzer D, Nussbaumer W (2001) Prolonged iron depletion after allogeneic 2-unit RBC apheresis. *Transfusion* 41:602-605
97. Radtke H, Mayer B, Rocker L, Salama A, Kiesewetter H (2004) Iron supplementation and 2-unit red blood cell apheresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion* 44:1463-1467
98. Bonomo P, Garozzo G, Bennardello F (2004) The selection of donors in multicomponent collection management. *Transfus.Apher.Sci* 30:55-59
99. Meyer D, Bolgiano DC, Sayers M, Price T, Benson D, Slichter SJ (1993) Red cell collection by apheresis technology. *Transfusion* 33:819-824
100. Holme S, Elfath MD, Whitley P (1998) Evaluation of in vivo and in vitro quality of apheresis-collected RBC stored for 42 days. *Vox Sang* 75:212-217
101. Shi PA, Ness PM (1999) Two-unit red cell apheresis and its potential advantages over traditional whole-blood donation. *Transfusion* 39:218-225
102. Gibson JG, Rees SB, McManus TJ, Scheitlin WA (1957) A citrate-phosphatedextrose solution for the preservation of human blood. *Am.J.Clin.Path.* 28:569-578
103. Moog R, Bartsch R, Muller N (2002) Concurrent collection of in-line filtered platelets and red blood cells by apheresis. *Ann.Hematol.* 81:322-325
104. Leitner GC, Jilma-Stohlawetz P, Stiegler G, Weigel G, Horvath M, Tanzmann A, Hocker P, Fischer MB (2003) Quality of packed red blood cells and platelet concentrates collected by multicomponent collection using the MCS plus device. *J.Clin.Apher.* 18:21-25
105. Burgstaler EA (2006) Blood component collection by apheresis. *J.Clin.Apher.* 21:142-151
106. Beeler SA, Giandelone JA, Axelrod FB (1997) A blood center's motivation toward total apheresis collection. *Transfusion* 37(Suppl):113-113
107. Harrison JF (2006) Automated red cell collection--quality and value. *Transfus.Med.* 16:155-164
108. Moog R, Bartsch R, Muller N (2002) Concurrent collection of in-line filtered platelets and red blood cells by apheresis. *Ann.Hematol.* 81:322-325
109. Picker SM, Radojska SM, Gathof BS (2006) Evaluation of concurrent collection of in-line filtered platelets and packed red blood cells by multicomponent apheresis with three last-generation apparatuses. *Vox Sang* 91:47-55
110. Bandarenko N, Rose M, Kowalsky RJ, Baston RK, Brecher ME, Elfath MD, Whitley P, Heminway M, Holme S (2001) In vivo and in vitro characteristics of double units of RBCs collected by apheresis with a single in-line WBC-reduction filter. *Transfusion* 41:1373-1377
111. Picker SM, Radojska SM, Gathof BS (2007) In vitro quality of red blood cells (RBCs) collected by multicomponent apheresis compared to manually collected RBCs during 49 days of storage. *Transfusion* 47:687-696

112. Snyder EL, Elfath MD, Taylor H, Rugg N, Greenwalt TJ, Baril L, Whitley P, Brantigan B, Story K (2003) Collection of two units of leukoreduced RBCs from a single donation with a portable multiple-component collection system. *Transfusion* 43:1695-1705
113. Schooneman F, Huart JJ, Dernis D, Tunez V, Aguetaz D (2005) Two red blood cell units collected in SAG-M additive solution with the ALYX component collection system. *Transfus.Apher.Sci.* 32:305-313
114. Picker SM, Radojska SM, Gathof BS (2006) Prospective evaluation of double RBC collection using three different apheresis systems. *Transfus.Apher.Sci.* 35:197-205
115. Anderson KC, Weinstein HJ (1990) Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N.Engl.J.Med* 323:315-321
116. Von Fliedner V, Higby DJ, Kim U (1982) Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *Am.J.Med.* 72:951-961
117. Przepiorka D, LeParc GF, Stovall MA, Werch J, Lichtiger B (1996) Use of irradiated blood components: practice parameter. *Am.J.Clin.Path.* 106:6-11
118. Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, Chappell RA, Goulder PJ (1993) Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. *Transfusion* 33:524-529
119. Pelszynski MM, Moroff G, Luban NL, Taylor BJ, Quinones RR (1994) Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 83:1683-1689
120. Davey RJ (1995) Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. *Immunol.Invest* 24:431-434
121. Williamson LM, Warwick RM (1995) Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention. *Blood Rev.* 9:251-261
122. Henri V, Mayer A (1904) Action des radiations du radium sur les colloïdes, l'hémoglobine, les ferments et les globules rouges. *Compt Rend Acad Sci Paris* 138:521-524
123. Anand AJ, Dzik WH, Imam A, Sadrzadeh SM (1997) Radiation-induced red cell damage: role of reactive oxygen species. *Transfusion* 37:160-165
124. Pribush A, Agam A, Yermiahu T, Dvilansky A, Meyerstein D, Meyerstein N (1994) Radiation damage to the erythrocyte membrane: the effects of medium and cell concentrations. *Free Radic.Res.* 21:135-146
125. Puchala M, Szweda-Lewandowska Z, Kiefer J (2004) The influence of radiation quality on radiation-induced hemolysis and hemoglobin oxidation of human erythrocytes. *J.Radiat.Res.(Tokyo)* 45:275-279
126. Brugnara C, Van Ha T, Tosteson DC (1989) Role of chloride in potassium transport through a K-Cl cotransport system in human red blood cells. *Am.J.Physiol* 256:994-1003
127. Kuo SS, Saad AH, Koong AC, Hahn GM, Giaccia AJ (1993) Potassium-channel activation in response to low doses of gamma-irradiation involves reactive oxygen

- intermediates in noexcitatory cells.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:908-912
128. Benderitter M, Vincent-Gernod L, Berroud A, Muller S, Donner M, Voisin P (1999) Radio-induced structural membrane modifications. A potential bioindicator of ionizing radiation exposure? *Int.J.Radiat.Biol.* 75:1043-1053
 129. Brugnara C, Churchill WH (1992) Effect of irradiation on red cell cation content and transport. *Transfusion* 32:246-252
 130. Jeter EK, Gadsden RH, Cate JC (1991) Irradiation effect on aging red blood cells. *Ann.Clin.Lab Sci.* 21:420-425
 131. Arseniev L, Schumann G, Andres J (1994) Kinetics of extracellular potassium concentration in irradiated red blood cells. *Infusionsther.Transfusionsmed.* 21:322-324
 132. Cicha I, Suzuki Y, Tateishi N, Shiba M, Muraoka M, Tadokoro K, Maeda N (2000) Gamma-ray-irradiated red blood cells stored in mannitol-adenine-phosphate medium: rheological evaluation and susceptibility to oxidative stress. *Vox Sang* 79:75-82
 133. Barjas-Castro ML, Brandao MM, Fontes A, Costa FF, Cesar CL, Saad ST (2002) Elastic properties of irradiated RBCs measured by optical tweezers. *Transfusion* 42:1196-1199
 134. Baz EM, Kanazi GE, Mahfouz RA, Obeid MY (2002) An unusual case of hyperkalaemia-induced cardiac arrest in a paediatric patient during transfusion of a 'fresh' 6-day-old blood unit. *Transfus.Med.* 12:383-386
 135. Buntain S, Pabari M (1999) Massive transfusion and hyperkalaemic cardiac arrest in craniofacial surgery in a child. *Anaesth.Intensive Care* 27:530-533
 136. Carvalho B, Quiney N (1999) 'Near-miss' hyperkalaemic cardiac arrest associated with rapid blood transfusion. *Anaesthesia* 54:1094-1096
 137. Walther-Wenke G, Oehler M, Bocker W (2001) [Extracellular potassium in filtered and irradiated erythrocyte concentrates--parameters and their significance]. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 36 Suppl 1:S20-S24
 138. Azim AC, Marfatia SM, Korsgren C, Dotimas E, Cohen CM, Chishti AH (1996) Human erythrocyte dematin and protein 4.2 (palladin) are ATP binding proteins. *Biochemistry* 35:3001-3006
 139. Gallagher PG, Sabatino DE, Romana M, Cline AP, Garret LJ, Bodine DM, Forget BG (1999) A human b-spectrin gene promoter directs high level expression in erythroid but not muscle or neural cells. *J.Biol.Chem* 274:6062-6073
 140. Leitner GC, Neuhauser M, Weigel G, Kurze S, Fischer MB, Hocker P (2001) Altered intracellular purine nucleotides in gamma-irradiated red blood cell concentrates. *Vox Sang* 81:113-118
 141. Wagner SJ, Myrup AC (2006) Prestorage leucoreduction improves several in vitro red cell storage parameters following gamma irradiation. *Transfus.Med.* 16:261-265
 142. Janatpour K, Denning L, Nelson K, Betlach B, Mackenzie M, Holland P (2005) Comparison of X-ray vs. gamma irradiation of CPDA-1 red cells. *Vox Sang* 89:215-219

143. Mintz PD, Anderson G (1993) Effect of gamma irradiation on the in vivo recovery of stored red blood cells. *Ann.Clin.Lab Sci* 23:216-220
144. Jeter EK, Gadsden RH, Cate JC (1991) Irradiation effect on aging red blood cells. *Ann.Clin.Lab Sci.* 21:420-425
145. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA, Sweeney JD, Friedman LI (1999) Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusion* 39:128-134
146. Huggins CE (1964) Frozen blood. *Ann.Surg.* 160:643-649
147. Huggins CE (1965) Frozen blood: Theory and practice. *JAMA* 193:941-944
148. Huggins CE (1966) Frozen blood: principles of practical preservation. *Monogr Surg.Sci.* 3:133-173
149. Huggins CE (1969) Frozen blood. *Eur.Surg.Res.* 1:3-12
150. Hess JR (2004) Red cell freezing and its impact on the supply chain. *Transfus.Med.* 14:1-8
151. Cumming PD, Kendall KE, Pegels CC, Seagle JP (1977) Cost effectiveness of use of frozen blood to alleviate blood shortages. *Transfusion* 17:602-606
152. Nanu A, Lal M (2001) Cryopreservation of Rh negative blood for improved storage & utilisation by means of indigenous freezing bags & solutions & manual deglycerolisation. *Indian J.Med.Res.* 113:151-155
153. Valeri CR, Ragno G, Popovsky MA (2004) Red cell freezing and its impact on the supply chain. *Transfus.Med.* 14:387-388
154. Wegner G, Kucera W, Toursel W, Lerche D (1987) Deformability of human red blood cells stored for different periods at subzero temperatures. *Biomed.Biochim.Acta* 46:599-603
155. Wegner G, Kucera W (1990) Deformability of erythrocytes stored between -20 and -25 degrees C. *Lancet* 336:809-
156. De Loecker R, Goossens W, Bruneel P, Van D, V, Penninckx F, Verwilghen R (1991) The prevention of erythrocyte swelling upon dilution after freezing and thawing. *Cryobiology* 28:237-245
157. De LP, Koptelov VA, Grischenko VI, De LP (1998) Effects of cell concentration on viability and metabolic activity during cryopreservation. *Cryobiology* 37:103-109
158. Spieles G, Kresin M, Loges K, Sputtek A, Heschel I, Rau G (1995) The effect of storage temperature on the stability of frozen erythrocytes. *Cryobiology* 32:366-378
159. Wagner CT, Burnett MB, Livesey SA, Connor J (2000) Red blood cell stabilization reduces the effect of cell density on recovery following cryopreservation. *Cryobiology* 41:178-194
160. Moroff G, Meryman HT (1979) Influence of glycerol on ATP and 2,3-DPG levels of human erythrocytes. *Vox Sang* 36:244-251

161. Arnaud FG, Meryman HT (2003) WBC reduction in cryopreserved RBC units. *Transfusion* 43:517-525
162. Grose HL, Byrne KM, Salata JM, Rentas FJ, Stroncek DF (2006) In vitro variables of red blood cell components collected by apheresis and frozen 6 and 14 days after collection. *Transfusion* 46:1178-1183
163. Valeri CR, Pivacek LE, Cassidy GP, Ragno G (2001) In vitro and in vivo measurements of human RBCs frozen with glycerol and subjected to various storage temperatures before deglycerolization and storage at 4 degrees C for 3 days. *Transfusion* 41:401-405
164. Kahn RA, Auster M, Miller WV (1978) The effect of refreezing previously frozen-deglycerolized red blood cells. *Transfusion* 18:204-205
165. Myhre BA, Nakasako YY, Schott R (1978) Studies on 4 C stored frozen-reconstituted red blood cells. III. Changes occurring in units which have been repeatedly frozen and thawed. *Transfusion* 18:199-203
166. Wagner CT, Martowicz ML, Livesey SA, Connor J (2002) Biochemical stabilization enhances red blood cell recovery and stability following cryopreservation. *Cryobiology* 45:153-166
167. Valeri CR, Ragno G, Pivacek LE, Cassidy GP, Srey R, Hansson-Wicher M, Leavy ME (2000) An experiment with glycerol-frozen red blood cells stored at -80 degrees C for up to 37 years. *Vox Sang* 79:168-174
168. Lecak J, Scott K, Young C, Hannon J, Acker JP (2004) Evaluation of red blood cells stored at -80 degrees C in excess of 10 years. *Transfusion* 44:1306-1313
169. Valeri CR, Srey R, Tilahun D, Ragno G (2004) The in vitro quality of red blood cells frozen with 40 percent (wt/vol) glycerol at -80 degrees C for 14 years, deglycerolized with the Haemonetics ACP 215, and stored at 4 degrees C in additive solution-1 or additive solution-3 for up to 3 weeks. *Transfusion* 44:990-995
170. Valeri CR, Pivacek LE, Cassidy GP, Ragno G (2001) In vitro and in vivo measurements of gamma-radiated, frozen, glycerolized RBCs. *Transfusion* 41:545-549
171. Suda BA, Leitman SF, Davey RJ (1993) Characteristics of red cells irradiated and subsequently frozen for long-term storage. *Transfusion* 33:389-392
172. Miraglia CC, Anderson G, Mintz PD (1994) Effect of freezing on the in vivo recovery of irradiated red cells. *Transfusion* 34:775-778
173. Valeri CR, Ragno G, Pivacek L, O'Neill EM (2001) In vivo survival of apheresis RBCs, frozen with 40-percent (wt/vol) glycerol, deglycerolized in the ACP 215, and stored at 4 degrees C in AS-3 for up to 21 days. *Transfusion* 41:928-932
174. Bandarenko N, Hay SN, Holmberg J, Whitley P, Taylor HL, Moroff G, Rose L, Kowalsky R, Brumit M, Rose M, Sawyer S, Johnson A, McNeil D, Popovsky MA (2004) Extended storage of AS-1 and AS-3 leukoreduced red blood cells for 15 days after deglycerolization and resuspension in AS-3 using an automated closed system. *Transfusion* 44:1656-1662

175. Lelkens CC, Noorman F, Koning JG, Truijens-de LR, Stekkinger PS, Bakker JC, Lagerberg JW, Brand A, Verhoeven AJ (2003) Stability after thawing of RBCs frozen with the high- and low-glycerol method. *Transfusion* 43:157-164
176. Valeri CR, Ragno G, Pivacek LE, Srey R, Hess JR, Lippert LE, Mettelle F, Fahie R, O'Neill EM, Szymanski IO (2001) A multicenter study of in vitro and in vivo values in human RBCs frozen with 40-percent (wt/vol) glycerol and stored after deglycerolization for 15 days at 4 degrees C in AS-3: assessment of RBC processing in the ACP 215. *Transfusion* 41:933-939
177. Valeri CR, Ragno G, Van HP, Rose L, Rose M, Egozy Y, Popovsky MA (2005) Automation of the glycerolization of red blood cells with the high-separation bowl in the Haemonetics ACP 215 instrument. *Transfusion* 45:1621-1627
178. Bandarenko N, Cancelas J, Snyder EL, Hay SN, Rugg N, Corda T, Joines AD, Gormas JF, Pratt GP, Kowalsky R, Rose M, Rose L, Foley J, Popovsky MA (2007) Successful in vivo recovery and extended storage of additive solution (AS)-5 red blood cells after deglycerolization and the resuspension in AS-3 for 15 days with an automated closed system. *Transfusion* 47:680-686
179. Grabmer C, Holmberg J, Popovsky M, Amann E, Schonitzer D, Falaize S, Hanske H, Pages E, Nussbaumer W (2006) Up to 21-day banked red blood cells collected by apheresis and stored for 14 days after automated wash at different times of storage. *Vox Sang* 90:40-44
180. de Vroege R, Wildevuur WR, Muradin JAG, Graves D, van Oeveren W (2006) Washing of stored red blood cells by an autotransfusion device before transfusion. *Vox Sang* 92:130-135
181. Bansal I, Calhoun BW, Joseph C, Pothiawala M, Baron BW (2007) A comparative study of reducing the extracellular potassium concentration in red blood cells by washing and by reduction of additive solution. *Transfusion* 47:248-250

7 Publikationen

7.1 Originalartikel

Originalartikel in Zeitschrift „Acta Anaesthesiologica Scandinavica“ (Editor: Sven Erik Gisvold) eingereicht (10/2007):

Speer T, Stephan B, Zewinger S, Pindur G, Seyfert UT: Influence of production method on quality and shelf live of packed red cells

7.2 Kongressbeiträge (Poster)

1. Seyfert U, Speer T, Zewinger S (2006) Quality aspects using different methods for erythrocyte preparation. Transfus Med Hemoth 33 Suppl. 1:31
2. Stephan B, Bakchoul T, Speer T, Zewinger S, Seyfert U, Petrescu-Jipa VM, Erdlenbruch K, Schenk JF, Pindur G (2005) Automated cryopreservation of red packed cells with Haemonetics ACP. Transfus Med Hemoth 32 Suppl. 1: 2005:36-37

8 Dank

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Seyfert, für die freundliche Überlassung des Themas und die stets unermüdliche und kompetente Betreuung bei allen Fragen bedanken.

Ferner danke ich Herrn Professor Pindur und Herrn Doktor Stephan, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen, sowie den Mitarbeitern der Blutspende, der Blutbank, des Herstellungslabors und des Qualitätssicherungslabors des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin für die Einarbeitung in die Herstellung von Erythrozytenkonzentraten und in die Labormethoden.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben, und bei meinen Freunden, die mich stets motiviert und unterstützt haben.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Timotheus Speer
Geburtsdatum	08.09.1981
Geburtsort	Zweibrücken
Adresse	Birkenstraße 31, 66450 Bexbach
Telefon	(0 68 26) 52 42 01
E-Mail-Adresse	info@ts-productions.net
Familienstand	ledig

AUSBILDUNG

Schulbildung

1988 – 1992	Grundschule Langenäcker, Homburg
1992 – 2001	Gymnasium Johanneum, Homburg

Hochschulausbildung

Oktober 2001	Immatrikulation an der Universität des Saarlandes, Homburg / Saar (Humanmedizin)
August 2003	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

März 2004	Chirurgische Abteilung des St. Elisabeth Krankenhauses Zweibrücken
August 2004	Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Ludwig Maximilians Universität München
März 2005	Internistische Abteilung des St. Elisabeth Krankenhauses Zweibrücken
September 2005	Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarland

Praktisches Jahr

August 2006 – Dezember 2006	Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Bücken
Dezember 2006 – April 2007	Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie und Klinik für Unfall-, Hand-, Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Schilling / Prof. Dr. med. Pohlemann
April 2007 – Juli 2007	Klinik für Innere Medizin IV und Internistische Notaufnahme, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Köhler